

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Karotická endarterektomie v éře endovaskulárních  
intervencí a moderní farmakoterapie**

**Habilitační práce**

**Igor Guňka**

**2020**

**Poděkování**

Poděkování si zaslouží mnoho lidí z mého blízkého okolí, bez jejichž pomoci a podpory by tato práce nemohla vzniknout.

Především bych chtěl poděkovat bývalému přednostovi Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava **Doc. MUDr. Janu Dostálíkovi, CSc.**, který mě v počátcích kariéry dal velký prostor k odbornému růstu a pod jehož vedením jsem rozvíjel nejen operační dovednosti ve všeobecné a cévní chirurgii, ale i získával první zkušenosti s vědeckovýzkumnou a pedagogickou činností.

Poděkování zároveň patří všem kolegům z oddělení cévní chirurgie, kolegům z angiointervenčního oddělení Radiologické kliniky a především **Doc. MUDr. Dagmar Krajičkové, CSc.** z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové za příkladnou spolupráci v léčbě pacientů s aterosklerotickým onemocněním extrakraniálního karotického řečiště a podporu ve výzkumných a publikačních aktivitách.

V neposlední řadě děkuji přednostovi Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové **Doc. MUDr. Jiřímu Páralovi, Ph.D.** za impulz a vytvoření podmínek pro vznik této práce.

Obrovský dík patří mým nejbližším, zejména manželce Petře za trpělivost, pochopení a podporu, a to nejenom v období psaní tohoto textu, ale za celou svou dosavadní odbornou kariéru.

### **Seznam použitých zkratek**

<b>ACC</b>	arteria carotis communis
<b>ACE</b>	arteria carotis externa
<b>ACI</b>	arteria carotis interna
<b>ACM</b>	arteria cerebri media
<b>AF</b>	amaurosis fugax
<b>ARR</b>	absolutní redukce rizika
<b>ASA</b>	acetylsalicylová kyselina
<b>BMT</b>	best medical treatment
<b>CABG</b>	coronary artery bypass graft
<b>CAS</b>	karotický stenting
<b>CEA</b>	karotická endarterektomie
<b>CMP</b>	cévní mozková příhoda
<b>CT</b>	počítačová tomografie
<b>CTA</b>	angiografie metodou CT

<b>DWI</b>	diffusion weighted imaging
<b>DSA</b>	digitální subtrakční angiografie
<b>DUS</b>	duplexní ultrasonografie
<b>EBM</b>	evidence based medicine
<b>EKG</b>	elektrokardiografie
<b>ESVS</b>	European Society for Vascular Surgery
<b>FC</b>	fibrous cap
<b>GSM</b>	gray scale median
<b>HU</b>	Hounsfieldova jednotka
<b>ICH</b>	intracerebrální hemoragie
<b>IM</b>	infarkt myokardu
<b>IPH</b>	intraplaque haemorrhage
<b>IPN</b>	intraplaque neovascularization
<b>IVT</b>	intravenózní trombolýza
<b>JBA</b>	juxtaluminal black area
<b>LRNC</b>	lipid rich necrotic core
<b>MES</b>	mikroembolické signály
<b>MR</b>	magnetická rezonance
<b>MRA</b>	angiografie metodou MR
<b>NNT</b>	number needed to treat
<b>PTA</b>	perkutánní transluminální angioplastika
<b>RRR</b>	relativní redukce rizika
<b>RTC</b>	randomizovaná kontrolovaná studie
<b>SIE</b>	stroke in evolution
<b>TCD</b>	transkraniální dopplerovská sonografie

**TIA** tranzitorní ischemická ataka

**UZ** ultrazvuk

### **Seznam použitých zkratk studií**

**ACAS** Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

**ACES** Asymptomatic Carotid Embolic Study

**ACST** Asymptomatic Carotid Surgery Trial

**ACSRS** Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke

**ACT-1** Asymptomatic Carotid Trial

**BACASS** Basel Carotid Artery Stenting Study

**CAVATAS** Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study

**CREST** Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial

**ECST** European Carotid Surgery Trial

**EVA-3S** Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Severe carotid Stenosis Study

**ICSS** International Carotid Stenting Study

**NASCET** North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Study

**SAPPHIRE** Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy

**SPACE** Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy study

**VACS** Veterans Affairs Cooperative Study

**VA 309** Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309

## Obsah

<b>1</b>	<b>Historie a úvod do problematiky .....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Léčba symptomatické stenózy arteria carotis interna .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomií s medikamentózní terapií .....</b>	<b>12</b>
2.1.1	VA 309.....	12
2.1.2	NASCET.....	13
2.1.3	ECST.....	14
<b>2.2</b>	<b>Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomií a karotický stenting .....</b>	<b>19</b>
2.2.1	Přehled randomizovaných studií .....	20
2.2.1.1	<i>LEICESTER</i> .....	20
2.2.1.2	<i>WALLSTENT</i> .....	20
2.2.1.3	<i>LEXINGTON 1</i> .....	20
2.2.1.4	<i>STEINBAUER</i> .....	21
2.2.1.5	<i>CAVATAS</i> .....	21
2.2.1.6	<i>BACASS</i> .....	22
2.2.1.7	<i>SAPPHIRE</i> .....	22
2.2.1.8	<i>EVA-3S</i> .....	23
2.2.1.9	<i>SPACE</i> .....	24
2.2.1.10	<i>CREST</i> .....	25
2.2.1.11	<i>ICSS</i> .....	27

2.2.2	Základní výstupy ze studií.....	28
<b>2.3</b>	<b>Načasování karotické endarterektomie po proběhlé cévní mozkové příhodě.....</b>	<b>31</b>
2.3.1	Načasování karotické endarterektomie po léčbě intravenózní trombolýzou.....	35
<b>2.4</b>	<b>Karotická endarterektomie u neurologicky nestabilních pacientů .....</b>	<b>38</b>
<b>2.5</b>	<b>Doporučení k léčbě symptomatické stenózy arteria carotis interna .....</b>	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>Léčba asymptomatické stenózy arteria carotis interna .....</b>	<b>42</b>
<b>3.1</b>	<b>Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomii .....</b>	<b>42</b>
	<b>s medikamentózní terapií .....</b>	<b>42</b>
3.1.1	VACS.....	42
3.1.2	ACAS.....	43
3.1.2	ACST.....	44
<b>3.2</b>	<b>Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomii a karotický .....</b>	<b>47</b>
	<b>stenting .....</b>	<b>47</b>
3.2.1	LEXINGTON 2 .....	47
3.2.2	CREST .....	47
3.2.3	ACT 1.....	48
3.2.4	SPACE 2.....	50
3.2.5	MANNHEIM.....	51
3.2.6	SAPPHIRE .....	51
3.2.7	Aktuálně probíhající studie.....	52
<b>3.3</b>	<b>Kontroverze v léčbě asymptomatické stenózy arteria carotis interna .....</b>	<b>53</b>
<b>3.4</b>	<b>Identifikace asymptomatických pacientů s vysokým rizikem vzniku ischemické .....</b>	<b>58</b>
	<b>cévní mozkové příhody .....</b>	<b>58</b>
3.4.1	Morfologické charakteristiky rizikového aterosklerotického plátu .....	58
3.4.1.1	<i>Duplexní sonografie.....</i>	59
3.4.1.2	<i>Magnetická rezonance.....</i>	62
3.4.1.3	<i>Počítačová tomografie .....</i>	63
3.4.2	Detekce cerebrální mikroembolizace.....	64
3.4.3	Přítomnost klinicky němých mozkových infarktů na CT, MR .....	66
3.4.4	Progrese stenózy .....	67
3.4.5	Anamnéza cévní mozkové příhody z kontralaterálního karotického povodí .....	68
<b>3.5</b>	<b>Doporučení k léčbě asymptomatické stenózy arteria carotis interna .....</b>	<b>68</b>
<b>3.6</b>	<b>Management pacientů s asymptomatickou stenózou arteria carotis interna .....</b>	<b>70</b>

	<b>před „velkými“ chirurgickými výkony .....</b>	<b>70</b>
3.6.1	Asymptomatická stenóza arteria carotis interna a kardiochirurgické operace .....	71
3.6.2	Asymptomatická stenóza arteria carotis interna a ostatní „velké“ operace .....	73
<b>4</b>	<b>Obliterační onemocnění arteria carotis communis .....</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Autorovy práce k tématu .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>83</b>

## **1 Historie a úvod do problematiky**

Cévní mozková příhoda (CMP) je druhou nejčastější příčinou kardiovaskulární mortality. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky zemřelo na cévní nemoci mozku v České republice v roce 2018 celkem 3443 mužů (65,8 na 100 000 mužů) a 5657 žen (105,5 na 100 000 žen) [1]. Aterosklerotické stenózy extrakraniálního karotického řečiště jsou příčinou 10 – 20% mozkových ischemií [2]. V naprosté většině případů dochází k cerebrální ischemii mechanismem arterio-arteriální embolizace při ruptuře a nástěnné trombóze nestabilního aterosklerotického plátu. Hemodynamický mechanismus karotické stenózy se v patofyziologii ischemické CMP naproti tomu uplatňuje spíše vzácně.

Vzájemný vztah mezi postižením karotického řečiště a CMP byl poprvé dáván do souvislosti již na počátku 20. století. V roce 1905 Hans Chiari na základě několika pitevních nálezů vyslovil hypotézu o možné příčinné souvislosti mezi trombózou krkavice a klinickými projevy hemiparézy, afázie nebo přechodné ztráty vědomí [3]. James Ramsay Hunt v roce 1914 publikoval práci, ve které u pacientů s probíhajícím iktem popisuje nález oslabených či vymizelých pulzací na krkavicích a poukazuje na potenciální vztah mezi oběma patologiemi [4]. Navzdory těmto poznatkům byl význam aterosklerotického postižení karotického povodí v

patofyziologii ischemických CMP dalších téměř 40 let přehlížen. Zcela zásadní změnu v chápání vztahu mezi postižením extrakraniálního karotického řečiště a mozkovým infarktem přinesly až práce C. M. Fischera publikované na počátku 50. let minulého století. Výsledky jeho studií poměrně přesvědčivě ukázaly, že akutní ischemická cerebrovaskulární příhoda vzniká daleko častěji v souvislosti s karotickou stenózou než s její okluzí, že k cerebrální ischemii pravděpodobně dochází mechanismem arterio-arteriální embolizace, a že mnoho karotických stenóz je asymptomatických [5-7].

Počátky chirurgie extrakraniálního karotického řečiště se datují do 50. let 20. století. První rekonstrukci arteria carotis interna (ACI) provedl v roce 1951 Raul Carrera u 51letého pacienta s pravostrannou hemiplegií a levostrannou slepotou. Vlastní operace spočívala v resekcí stenotického segmentu proximální ACI s end-to-end anastomózou na příčně přerušenu arteria carotis externa (ACE). Technicky úspěšná operace měla i pozitivní klinický korelát s významnou regresí neurologického deficitu [8]. První konvenční karotickou endarterektomií (CEA) pak provedl v roce 1953 Michael DeBakey u pacienta s recidivujícími tranzitorními ischemickými atakami (TIA). Operace prokázala velmi dobrý okamžitý, ale i dlouhodobý klinický efekt, kdy v průběhu následujících 19 let nebyla zaznamenána recidiva cerebrální ischemie [9]. Další léta se pak nesla ve znamení zdokonalování operační techniky. V roce 1956 referovali Cooley, Al-Naaman a Carton poprvé o použití karotického shuntu [10]. O tři roky později pak DeBakey, Crawford a Cooley použili poprvé dacronovou záplatu k uzavěru podélné arteriotomie s cílem prevence časných trombotických komplikací. Ve stejném roce pak DeBakey popsal i techniku everzní CEA, která v původní modifikaci spočívala v transekcí distální arteria carotis communis (ACC) a everzi celé karotické bifurkace společně s odstupem ACI a ACE [11]. Dnes rutinně používaná technika everzní CEA založená na transekcí ACI v místě jejího odstupu z ACC byla poprvé popsána až v roce 1989 Kasparzakiem a Raithelem [12]. V průběhu 60. a 70. let 20. století byly do klinické praxe zaváděny metody



neuromonitorace, jako měření zpětného tlaku v pahýlu karotidy (stump pressure) nebo peroperační elektroencefalografie, které následně umožnily selektivní použití karotického shuntu při operacích v celkové anestézii [13-16].

Endovaskulární techniky k ošetření karotické stenózy se začínají rozvíjet až v 70. letech 20. století. I když první „otevřenou“ angioplastiku ACI z indikace fibromuskulární dysplázie provedl již v roce 1967 Morris s použitím biliárních dilatátorů, teprve o 10 let později Klaus Mathias představil koncept perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) ACI na animálním modelu [17, 18]. Stejný autor pak v roce 1979 provedl první PTA ACI u 32leté pacientky trpící fibromuskulární dysplázií a o rok později PTA symptomatické aterosklerotické stenózy ACI [19]. Zcela zásadním posunem v endovaskulární léčbě karotických stenóz bylo zavedení stentingu. Poprvé byl stent v této indikaci použit v roce 1989 s cílem vylepšení technického výsledku prosté angioplastiky k zajištění intimálního „flapu“ [19]. V průběhu 90. let minulého století byla metoda karotického stentingu (CAS) postupně implementována do klinické praxe. Atraktivita endovaskulárního přístupu byla veliká, protože ideálně zapadala do moderního trendu minimálně invazivní léčby. Narůstající počet provedených výkonů ale brzy ukázal hlavní limitaci metody, kterou je obtížně predikovatelné riziko, že v průběhu výkonu dojde k cerebrální embolizaci hmot aterosklerotického plátu, což vede k navýšení periprocedurálních iktů v porovnání s CEA. Toto zjištění se stalo podkladem pro vývoj celé řady protektivních zařízení na principu balónů a filtrů, které mají zachytávat nebo odsávat části ateromových hmot uvolněných v průběhu dilatace stenózy a zavedení stentu [20]. Poměrně intenzivní vývoj probíhal a aktuálně stále probíhá i v oblasti stentů používaných během CAS. Klinická praxe totiž ukázala, že podstatná část cerebrálních infarktů nevzniká bezprostředně při výkonu, ale až v časném postprocedurálním období [21, 22]. Příčinou těchto CMP jsou embolizace částí plátu, jež protrudují přes úplet stentu do lumen karotidy. To je zcela odlišná situace v porovnání s CEA, během které je aterosklerotický plát prakticky kompletně odstraněn

a nikoliv jen roztačen do stran implantací stentu. Kvalita pokrytí aterosklerotického plátu, jež je zcela zásadně ovlivněna konstrukčními vlastnostmi stentů, tak významně ovlivňuje klinický úspěch CAS [23].

I když popularita CEA a později i CAS dramaticky narůstala, jejich efektivita a bezpečnost pro široké klinické využití v prevenci ischemické CMP u pacientů s aterosklerotickou stenózou ACI musela být podložena validními randomizovanými kontrolovanými studiemi (RCT). V období 80. a 90. let 20. století probíhaly studie srovnávající CEA se samotnou medikamentózní terapií, a to nejprve u symptomatických a později i u asymptomatických pacientů. Od počátku 21. století se pak v důsledku enormního rozvoje endovaskulárních technik zájem soustředil na srovnání CEA a CAS. V mezidobí nicméně došlo i k výraznému posunu na poli medikamentózní terapie aterosklerotického onemocnění s cílem redukce závažných, zejména kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací. Recentní práce poměrně přesvědčivě dokládají, že komplexní kontrola rizikových faktorů aterosklerózy založená na režimových opatřeních, důsledné léčbě hypertenze a diabetu v kombinaci s podáváním protideštičkových preparátů a statinů vedla k významnému snížení ročního rizika ischemické CMP, a to na takovou úroveň, že zejména u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI je v dnešní době efekt CEA i CAS pro většinu pacientů zpochybňován [24-26]. Protokoly aktuálně probíhajících či v blízké budoucnosti plánovaných RCT u asymptomatických pacientů jsou navrženy tak, aby vedle srovnání efektivity a bezpečnosti CEA a CAS znovu objasnily, zda vůbec invazivní způsob léčby přináší pacientům nějaký benefit v porovnání s moderní medikamentózní léčbou. V případě symptomatických karotických stenóz stále probíhají diskuze ohledně optimálního načasování revaskularizace, kdy nejvíce kontroverzí je spojeno zejména s urgentními výkony prováděnými v průběhu prvních 48 hodin od akutní cerebrovaskulární příhody [27, 28]. Stejně tak je kontroverzní i načasování CEA, pokud byl pacient v akutní fázi iktu léčen pomocí IVT. Nejednoznačné názory jsou i na léčbu neurologicky nestabilních pacientů s crescendo TIA a

progredujícím iktem (stroke in evolution; SIE), protože periprocedurální rizika CEA u těchto pacientů signifikantně narůstají [29]. A v neposlední řadě se zcela významně změnil i postoj k profylaktické revaskularizaci asymptomatické stenózy ACI u pacientů v rámci přípravy ke kardiochirurgickým i velkým nekardiochirurgickým operacím. Cílem této práce je definovat, jaká je aktuální úloha CEA v prevenci a léčbě ischemické CMP v kontextu endovaskulární léčby a moderní farmakoterapie. První část práce podává přehled současných důkazů a doporučení pro léčbu aterosklerotického postižení extrakraniálního karotického řečiště. Druhou část práce tvoří celkem sedm publikací autora k tématu

habilitační práce.

## **2 Léčba symptomatické stenózy arteria carotis interna**

### **2.1 Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomií s medikamentózní terapií**

Celkem tři prospektivní RCT lze považovat za klíčové s ohledem na posouzení efektu CEA a medikamentózní terapie u pacientů se symptomatickou stenózou ACI. I když se jedná o studie staršího data, jejich závěry jsou stále považovány za relevantní a jsou základem pro v současnosti platná doporučení.

#### **2.1.1 VA 309**

Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 randomizovala pouze pacienty mužského pohlaví s angiograficky potvrzenou  $\geq 50\%$  symptomatickou stenózou ACI, která se klinicky manifestovala v průběhu posledních 120 dnů jako TIA, amaurosis fugax (AF) nebo neinvalidizující malá CMP [30]. Studie byla v roce 1991 předčasně ukončena poté, co byly v témže roce publikovány průběžné výsledky současně probíhajících studií NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) a ECST (European Carotid Surgery Trial). Pro celou kohortu zařazených pacientů bylo v chirurgickém rameni studie prokázáno signifikantní snížení rizika stejnostranné CMP nebo crescendo TIA v porovnání se samotnou medikamentózní léčbou (7,7% versus 19,4%; ARR 11,7%;  $p=0,011$ ). Pokud byla analýza stratifikována s ohledem na stupeň stenózy ACI, byl rozdíl v rizicích signifikantní pouze u

pacientů s  $\geq 70\%$  stenózou (7,9% versus 25,6%; ARR 17,7%;  $p=0,004$ ). Pro nemocné se stenózou 50 – 69% nebyl efekt CEA prokázán [30].

### 2.1.2 NASCET

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial probíhala od ledna 1988 ve Spojených státech a Kanadě [31]. Byli do ní zařazeni nemocní, kteří v posledních 120 dnech (od roku 1991 změněno na 180 dnů) prodělali TIA, AF nebo neinvalidizující CMP, na digitální subtrakční angiografii (DSA) měli verifikovanou 30 – 99% stenózu ACI a byli mladší 80 let. Pacienti byli randomizováni do dvou větví. V první větvi byli nemocní léčeni CEA v kombinaci s medikamentózní terapií (best medical treatment; BMT), ve druhé pouze medikamentózně. V obou ramenech studie pak byli pacienti dále stratifikováni podle závažnosti karotické stenózy. V únoru 1991 byla zastavena randomizace nemocných se 70 – 99% stenózou ACI, protože průběžná analýza výsledků studie prokázala, že efekt CEA jednoznačně převažoval nad samotnou medikamentózní léčbou. V této první fázi studie bylo analyzováno celkem 328 pacientů zařazených do chirurgického a 331 pacientů zařazených do medikamentózního ramene studie. I když periprocedurální 30denní riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo u operovaných pacientů 5,8% a samotná letalita CEA činila 0,6%, dvouleté kumulativní riziko pro stejnostrannou CMP dopočítané metodikou podle Kaplan – Meiera bylo u chirurgicky léčených pacientů pouze 9,0%, zatímco v konzervativním rameni 26,0%. I přes rizika spojená s chirurgickou léčbou byl efekt CEA již po dvouletém sledování klinicky jednoznačný a statisticky vysoce signifikantní (ARR 17,0%; RRR 65%;  $p<0,001$ ). Statisticky i klinicky signifikantní rozdíly mezi CEA a konzervativní léčbou byly u pacientů se 70 – 99% stenózou ACI zaznamenány i s ohledem na dvouleté riziko jakékoliv CMP a invalidizující nebo fatální CMP.

I po ukončení náboru pacientů s významnou stenózou ACI pokračovala studie NASCET až do prosince 1996 v randomizaci nemocných s  $<70\%$  stenózou ACI (1108 pacientů do

chirurgického ramene, 1118 pacientů do medikamentózního ramene) [32]. V obou větvích studie pak byli pacienti dále stratifikováni podle závažnosti stenózy do dvou skupin (50 – 69% stenóza a <50% stenóza ACI). Periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo u operovaných pacientů 6,7%, letalita operace činila 1,2%. Pětileté sledování prokázalo, že CEA je s ohledem na redukcí rizika stejnostranné CMP efektivnější než medikamentózní terapie i u pacientů s 50 – 69% stenózou ACI, nicméně dosažená míra redukce rizik byla nižší než u pacientů se 70 – 99% stenózou ACI (ARR 6,5%;  $p=0,045$ ). Přestože absolutní rozdíl v rizicích nebyl až tak velký, dosáhl statistické významnosti a značil, že i pacienti s 50 – 69% symptomatickou stenózou ACI mohou profitovat z chirurgické léčby. Odlišná situace pak byla zaznamenána pro pacienty s <50% stenózou ACI, kterým operace nepřinesla v žádném ohledu benefit.

### **2.1.3 ECST**

Evropská studie European Carotid Surgery Trial byla zahájena již v roce 1981 a zařazovala pacienty s 0 – 99% stenózou ACI podle DSA, kteří v posledních 180 dnech prodělali AF, TIA nebo neinvalidizující CMP [33]. Obdobně jako ve studii NASCET byli pacienti randomizováni do dvou skupin, kdy v jedné byla provedena CEA a druhá byla léčena konzervativně. V obou skupinách pak byli pacienti stratifikováni podle stupně závažnosti karotické stenózy. V roce 1991 byly publikovány průběžné výsledky pro 1152 nemocných s 0 – 29% a 70 – 99% stenózou ACI. I když studie zaznamenávala všechny typy CMP, analýzy byly provedeny pouze pro fatální nebo invalidizující CMP a dále pro CMP, u kterých se symptomatologie neupravila do sedmi dnů (tzv. velká CMP). Již z těchto předběžných výsledků jednoznačně vyplynula výhoda operace proti konzervativní terapii pro pacienty se 70 – 99% stenózou ACI, a to i přesto, že periprocedurální 30denní riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo u operovaných pacientů 7,5%. V následujících třech letech totiž riziko stejnostranné velké CMP činilo v chirurgickém rameni pouze 2,8% v porovnání s 16,8% rizikem u konzervativně léčených pacientů ( $p<0,0001$ ).

Významný benefit CEA se prokázal i v případě stejnostranné fatální či invalidizující CMP, kdy po třech letech byla rizika 1,1% v chirurgické větvi, zatímco v konzervativním rameni dosáhla 8,4% ( $p < 0,0001$ ). Naproti tomu u pacientů se stenózou 0 – 29% nebyl v žádném ohledu protektivní efekt CEA prokázán [33]. Průběžné výsledky pro 1599 pacientů se středně těžkou 30 – 69% stenózou pak byly publikovány v roce 1996 [34]. Bylo prokázáno, že operace z dlouhodobého hlediska nepřináší těmto pacientům žádný benefit ve smyslu redukce rizika velké CMP nebo smrti a navíc, že z krátkodobého a střednědobého pohledu tyto pacienty spíše poškozuje. Potenciální protektivní efekt CEA totiž během následného sledování nepřevážil 30denní periprocedurální rizika CMP či smrti, která u pacientů se středně významnou 30 – 69% stenózou ACI dosáhla 7,9% [34].

V roce 1998 pak byly prezentovány finální výsledky studie ECST pro 3024 randomizovaných pacientů (1811 pacientů CEA, 1213 pacientů BMT) s průměrnou délkou následného sledování 6,1 let [35]. Ze studie jednoznačně vyplynula výhoda CEA proti konzervativní terapii pouze pro pacienty s  $\geq 80\%$  stenózou ACI. V této skupině pacientů v průběhu tříletého sledování dosáhlo kumulativní riziko velké CMP nebo smrti v chirurgické větvi 14,9% zatímco v konzervativním rameni 26,5%, což představovalo ARR 11,6% ( $p = 0,001$ ) [35].

Studie NASCET a ECST se tedy shodovaly v potvrzení benefitu operace pro symptomatickou stenózu ACI, lišily se ale v určení stupně její významnosti. Zatímco NASCET prokázala efektivitu CEA již pro stenózy  $\geq 50\%$ , ECST vykazovala benefit operační léčby až pro stenózy  $\geq 80\%$ . Jednou z hlavních příčin těchto odlišných výsledků byla rozdílná metodika použitá pro měření významnosti karotické stenózy, kdy metoda ECST nadhodnocuje procento zúžení ACI v porovnání s NASCET [36]. Dalším významným faktorem s vlivem na výsledky byla i odlišná definice sledovaných ukazatelů. S cílem umožnit objektivní srovnání výsledků NASCET a ECST, vyhnout se tak chybným interpretacím a rozporuplnostem v klinických doporučeních,

byly všechny originální angiografie ECST přeměřeny podle metodiky použité ve studii NASCET a byla sjednocena i definice sledovaných parametrů [37].

Reanalýza výsledků ECST pak prokázala, že v průběhu pětiletého sledování vedla CEA u pacientů se 70 – 99% stenózou ACI (vyloučeny tzv. preokluze) k signifikantnímu snížení rizika jakékoliv CMP, a to o 21,2% ( $p < 0,0001$ ). Benefit CEA se u pacientů s významnou stenózou ACI prokázal i s ohledem na redukci rizika stejnostranné CMP (ARR 18,7%;  $p < 0,0001$ ) a taktéž i invalidizující či fatální CMP (ARR 7,3%;  $p = 0,04$ ). U pacientů s 50 – 69% stenózou ACI byl benefit endarterektomie pouze hraniční (ARR 5,7%;  $p = 0,05$ ), a to jen v případě redukce rizika jakékoliv CMP. Operace naopak nepřinesla žádný efekt nemocným s 30 – 49% stenózou a signifikantně zhoršovala ve všech ohledech prognózu pacientům s  $< 30\%$  stenózou. Nově hodnocenou samostatnou kategorií v rámci významných stenóz pak byly tzv. preokluze (difuzní zúžení poststenotické ACI doprovázené zpomalením krevního toku na angiografii a se současným průkazem významného kolaterálního zásobení symptomatické hemisféry z jiných vaskulárních teritorií). V této specifické kategorii CEA redukovala pouze pětileté riziko pro TIA (ARR 15%,  $p = 0,007$ ), ale neměla žádný efekt na redukci rizika dokončené CMP [37]. Po odstranění základních metodologických rozdílů mezi studii NASCET a ECST tak bylo potvrzeno, že jejich výsledky jsou zcela konzistentní.

V roce 2003 provedli Rothwell et al. reanalýzu sloučením dat ze studií VA309, NASCET a ECST, čímž byl získán soubor 6092 pacientů [38]. 30denní periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo 7,1%, samotná operační letalita pak 1,1%. Operační rizika se nelišila s ohledem na významnost karotické stenózy. Definitivně bylo potvrzeno, že efekt CEA je jednoznačně závislý na stupni karotické stenózy. CEA je riziková a zhoršuje prognózu nemocným s  $< 30\%$  stenózou ACI. Pacientům s 30 – 49% stenózou nepřinesla operace v průběhu následujícího pětiletého i osmiletého sledování žádný efekt. U pacientů s 50 – 69% stenózou CEA redukovala pětiletá rizika jakékoliv CMP (ARR 7,8%;  $p = 0,002$ ) a hraničně i



stejnostranné CMP (ARR 4,6%,  $p=0,04$ ). Endarterektomie ale neměla u pacientů s 50 – 69% stenózou ACI vliv na redukci rizika invalidizující nebo fatální stejnostranné CMP. Absolutně největší efekt přinesla CEA v kategorii pacientů se 70 – 99% stenózou ACI (bez preokluzí), kdy protektivní efekt operace převážil periprocedurální rizika již v průběhu prvního roku následného sledování. Pětiletá ARR pro jakoukoliv CMP dosáhla 15,3% ( $p<0,00001$ ), pro stejnostrannou CMP 16,0% ( $p<0,00001$ ; NNT 6) a pro invalidizující nebo fatální CMP 7,0% ( $p=0,001$ ; NNT 14). V případě preokluzí nepřinášela CEA pacientům žádný benefit. Autoři však připouštějí, že analýzy pro tuto specifickou skupinu je těžké hodnotit, protože celkový počet pacientů s preokluzí byl v porovnání s ostatními skupinami malý. Nicméně možným vysvětlením, proč u nemocných s preokluzí nebyl i přes významnou stenózu ACI zjištěn benefit operace, je skutečnost, že tito pacienti mají relativně nízké riziko ischemické CMP při konzervativní léčbě, protože pomalý krevní tok a nízký intraluminální tlak nevedou k embolizacím do intrakraniálního řečiště a většina těchto nemocných má dobře vytvořený kolaterální oběh [39, 40].

I když stupeň stenózy ACI se ukázal jako klíčový faktor určující benefit CEA, výsledky chirurgické léčby jsou ovlivněny řadou dalších faktorů. Přestože původní studie ECST i NASCET analyzovaly každá zhruba 3000 pacientů, jako samotné neměly dostatečnou statistickou sílu na provedení dalších subanalýz. Sloučením jejich dat byl ale získán dostatečně velký soubor pacientů, který umožnil i provedení relevantních analýz pro specifické podskupiny pacientů s cílem podrobněji zjistit, kdo z operační léčby skutečně profituje. Bylo prokázáno, že zejména pohlaví ( $p=0,003$ ), věk ( $p=0,03$ ) a časový interval mezi příznaky cerebrální ischemie a randomizací ( $p=0,009$ ) významně ovlivňují efektivitu CEA [41].

#### • Pohlaví

Výsledky CEA byly u žen všeobecně horší než u mužů. Benefit CEA byl u mužů prokázán nejen v kategorii významné  $\geq 70\%$  stenózy ACI, ale i v případě 50 – 69% stenózy. Naproti

tomu u žen vykazovala CEA klinický efekt pouze v kategorii  $\geq 70\%$  stenóz, nicméně ARR pro stejnostrannou CMP byla i tak v porovnání s muži nižší (15,0% versus 9,9%). Vysvětlením je, že ženy mají na jedné straně vyšší operační rizika a na druhé straně nižší rizika vzniku CMP při konzervativní terapii [41].

- **Věk**

Souhrnná data ze studií NASCET a ECST ukázala, že benefit CEA narůstal se zvyšujícím se věkem pacientů. Tento efekt byl na jedné straně důsledkem zvyšujícího se rizika recidivy CMP u starších pacientů na konzervativní terapii a na straně druhé stabilním periprocedurálním rizikem CEA napříč jednotlivými věkovými skupinami. Absolutní redukce rizika stejnostranné CMP tak byla nejvyšší u pacientů starších 75 let (ARR 11,9%). Z pohledu klinické praxe je tak zásadní chybou kontraindikovat CEA jen z důvodu vysokého věku. Nicméně nutno připustit, že celkový podíl pacientů starších 75 let byl v obou studiích velmi malý (9,9%) a obecně jsou do studií zařazováni pacienti v relativně dobré kondici bez známek orgánového selhávání. Výsledky tak nemusí být zcela aplikovatelné na běžnou populaci [41].

- **Časový interval mezi CMP a operací (randomizací)**

Benefit CEA významně klesá s prodlužujícím se časovým intervalem od posledních klinických příznaků cerebrální ischemie [41, 42]. Společná analýza dat NASCET a ECST prokázala, že CEA byla nejefektivnější u těch pacientů, u kterých proběhla randomizace v horizontu dvou týdnů od posledních projevů cerebrální ischemie. U pacientů s  $\geq 70\%$  stenózou ACI (bez preokluzí) byla ARR pro stejnostrannou CMP v pěti letech 30,2% v případě, že byli randomizováni v období dvou týdnů (NNT 3). Tento benefit byl redukován zhruba na polovinu (ARR 17,6%), pokud randomizace proběhla mezi druhým a čtvrtým týdnem (NNT 6), klesal dále u pacientů randomizovaných mezi čtvrtým a 12. týdnem (ARR 11,4%; NNT 9) a stal se statisticky nesignifikantní, pokud randomizace proběhla za  $\geq 12$

týdnů (ARR 8,9%). U pacientů s 50 – 69% stenózou ACI byl přínos CEA signifikantní pouze v případě, že byli randomizováni v horizontu prvních dvou týdnů (ARR 14,8%, NNT 7). Pokud bylo současně kalkulováno i s vlivem pohlaví, tak u žen efektivita CEA klesala s prodlužujícím se časem do randomizace signifikantně rychleji než u mužů. U žen se tak benefit CEA prokázal pouze v situaci, pokud byly pacientky randomizovány v prvních dvou týdnech od cerebrální ischémie. U mužů se stenózou ACI  $\geq 70\%$  sice benefit CEA přetrvával i po 12 týdnech, nicméně v případě 50 – 69% stenózy byl signifikantní pouze tehdy, pokud byli pacienti randomizováni do dvou týdnů od poslední symptomatologie [41, 42].

Benefit chirurgické léčby byl dále ovlivněn i typem iniciální CMP (největší v případě dokončené CMP, menší u TIA, nejmenší u AF) a charakterem aterosklerotického plátu (větší pro nerovné nebo ulcerované pláty, menší pro hladké pláty) [41].

## **2.2 Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomií a karotický stenting**

Pro ošetření odstupové stenózy ACI jsou dnes k dispozici dvě velmi efektivní metody, starší chirurgická a o téměř 25 let mladší endovaskulární. Přestože bylo v posledních dvou dekadách věnováno veliké úsilí zjistit, která z obou metod je pro nemocného efektivnější a bezpečnější, zůstává toto téma nadále živé. Od roku 1998 do dnešní doby bylo publikováno celkem 20 randomizovaných studií srovnávajících CEA a CAS. Osm studií se zabývalo výhradně symptomatickými pacienty [43-50]. Čtyři studie naopak randomizovaly pouze pacienty asymptomatické [51-54]. Další čtyři studie zahrnovaly jak symptomatické, tak i asymptomatické pacienty, nicméně ne všechny ale stratifikovaly výsledky s ohledem na symptomatičnost ošetřované karotické stenózy [55-58]. V posledních čtyřech studiích nebyl stav symptomatičnosti vůbec specifikován [59-62].

Za klíčové s ohledem na léčbu pacientů se symptomatickou stenózou ACI lze považovat pouze studii EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic

Severe Carotid Stenosis), SPACE (Stent-Protected angioplasty versus Carotid Endarterectomy), CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) a ICSS (International Carotid Stenting Study) [48-50, 57].

### **2.2.1 Přehled randomizovaných studií**

#### **2.2.1.1 LEICESTER**

Nejstarší randomizovaná studie pochází z roku 1998. Rekrutovala celkem 23 pacientů s  $\geq 70\%$  symptomatickou stenózou ACI, nicméně byla předčasně ukončena již po léčbě 17 nemocných. U 10 pacientů ve skupině CEA nebyla zaznamenána žádná CMP, zatímco ve skupině endovaskulární došlo k CMP u pěti ze sedmi pacientů, z toho tři CMP byly invalidizující [43].

#### **2.2.1.2 WALLSTENT**

Pouze formou abstraktu byly v roce 2001 publikovány výsledky další předčasně ukončené randomizované studie Wallstent, která hodnotila celkem 219 pacientů se symptomatickou 60 – 90% stenózou ACI [44]. CAS byl prováděn bez cerebrální protekce, nebyla podávána duální protidestičková terapie a zkušenost intervenčních specialistů byla výrazně menší než zkušenost chirurgů provádějících CEA. Primárním sledovaným cílem bylo riziko CMP ipsilaterálně k ošetřované stenóze krkavice a riziko smrti z vaskulárních příčin. Dosažené výsledky byly výrazně horší ve skupině CAS (12,1% vs. 3,6%) [44].

#### **2.2.1.3 LEXINGTON 1**

Brooks se spoluautory v roce 2001 publikoval výsledky tzv. Lexington 1 studie, která rekrutovala symptomatické pacienty se stenózou ACI  $\geq 70\%$  [45]. Randomizováno bylo celkem 104 pacientů, 53 nemocných pro CAS a 51 pro CEA. Všichni pacienti dostali duální protidestičkovou terapii. V případě CAS byl u všech pacientů implantován stent, ale nebyla používána cerebrální protekce. Dosažené výsledky se mezi oběma metodami nelišily. U

jednoho pacienta ve skupině CAS byla zaznamenána TIA a jeden pacient ve skupině CEA zemřel v důsledku IM [45].

#### **2.2.1.4 STEINBAUER**

Steinbauer et al. publikovali v roce 2008 závěry monocentrické randomizované studie srovnávající dlouhodobé výsledky CEA a CAS [46]. V letech 1999 až 2002 autoři zařadili celkem 87 pacientů s  $\geq 70\%$  symptomatickou stenózou ACI. CAS byl prováděn bez cerebrální protekce, v případě CAS i CEA byli pacienti periprocedurálně zajištěni duální protidestičkovou terapií. Délka následného sledování byla 66 měsíců u pacientů léčených CAS a 64 měsíců u pacientů léčených CEA. V průběhu sledování 23 pacientů (25,2%) zemřelo (10 CAS, 13 CEA). Pacienti léčení CAS měli signifikantně vyšší riziko vzniku stejnostranné CMP v průběhu následného sledování (4 CAS, 0 CEA), vyšší riziko rozvoje více než 70% restenózy a signifikantně vyšší potřebu reintervence [46].

#### **2.2.1.5 CAVATAS**

Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study byla studie, která randomizovala jak symptomatické, tak i asymptomatické pacienty, nicméně naprostá většina zařazených pacientů byla symptomatická v průběhu posledních šesti měsíců (452 pacientů, 90%) [55]. CAVATAS lze sice s ohledem na celkový počet randomizovaných pacientů (504 nemocných, 251 CAS, 253 CEA) řadit do skupiny tzv. velkých studií, avšak vzhledem k technice a metodice použité při endovaskulárních výkonech je z dnešního pohledu studií rudimentární, neodpovídající současným standardům CAS. V endovaskulární skupině nebyla nikdy použita protekce cerebrální embolizace. Stent byl implantován pouze u 26% výkonů, v ostatních případech byla k ošetření karotické stenózy použita prostá PTA. Studie doporučovala protidestičkovou terapii kyselinou acetylsalicylovou (ASA) nebo jiným preparátem alespoň 24 hodin před výkonem. Riziko invalidizující CMP nebo smrti ve 30 dnech od výkonu bylo 6,4% v endovaskulární skupině a 5,9% v chirurgickém rameni studie. Riziko smrti nebo jakékoliv perioperační CMP, která se neupravila do sedmi dnů, bylo 10,0% v endovaskulární skupině a

9,9% v chirurgické skupině. Rozdíly mezi oběma léčebnými modalitami sice nebyly statisticky signifikantní, nicméně míra morbidity a letality byla v obou skupinách vysoká a z dnešního pohledu nepřijatelná [55].

U pacientů po endovaskulárním výkonu došlo k častějšímu rozvoji významných ( $\geq 70\%$ ) restenóz v průběhu následného sledování (v pěti letech CAS 30,7% versus CEA 10,5%). Incidence restenózy byla ale signifikantně méně častá, pokud byli pacienti v rámci primárního endovaskulárního výkonu ošetřeni stentem v porovnání se samotnou PTA ( $p=0,04$ ) [63]. Z dlouhodobého hlediska i přes uvedený vyšší výskyt významných restenóz po endovaskulárním výkonu byla rizika stejnostranné i jakékoliv CMP srovnatelná s CEA (stejnostranná CMP CAS 11,8% versus CEA 8,6%; jakákoliv CMP CAS 21,1% versus CEA 15,4% po osmi letech následného sledování) [64].

#### **2.2.1.6 BACASS**

Basel Carotid Artery Stenting Study byla malá monocentrická randomizovaná studie, která zařadila pouze 20 pacientů s  $\geq 70\%$  stenózou ACI, kteří byli symptomatictí v posledních třech měsících (10 CAS a 10 CEA). Primární sledovaným cílem byla periprocedurální CMP, úmrtí nebo infarktu myokardu (IM) v průběhu 30 dnů od výkonu. Byla zaznamenána pouze jedna neinvalidizující periprocedurální CMP ve skupině CEA. V průběhu následného sledování (48 měsíců u CAS a 43 měsíců u CEA) nedošlo v žádné studované skupině k další CMP nebo IM [47].

#### **2.2.1.7 SAPPHIRE**

Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy byla americká multicentrická studie, která randomizovala jak symptomatické, tak i asymptomatické pacienty [56]. Vzhledem k tomu, že většina zařazených pacientů byla asymptomatická, je studie blíže popsána v kapitole 3.2.6.

### 2.2.1.8 EVA-3S

Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis probíhala v 30 centrech ve Francii [48]. Nabrala celkem 527 pacientů s  $\geq 60\%$  stenózou ACI (iniciálně pacienti  $\geq 70\%$  stenózou, v průběhu studie rozšířeno i pro pacienty s  $\geq 60\%$  stenózou ACI), kteří byli symptomatictí (AF, TIA nebo neinvalidizující CMP) v posledních 120 dnech. Z důvodu bezpečnosti byla předčasně ukončena. S ohledem na kvalifikaci operatérů byl pro chirurgickou léčbu stanoven minimální počet 25 CEA za poslední rok. Pro endovaskulární léčbu byla vyžadována zkušenost pouze 12 CAS nebo 35 endovaskulárních výkonů na větvích oblouku aorty a z toho minimálně pět na karotidách. V případě CAS byla doporučena duální protidestičková terapie. Až v průběhu studie byla zavedena povinnost systematického používání cerebrální protekce. Primárním sledovaným cílem byl výskyt jakékoliv CMP nebo smrti v průběhu 30 dnů od karotické intervence. Hlavním sekundárním cílem studie byl kombinovaný výskyt jakékoliv periprocedurální CMP nebo smrti ve 30 dnech od výkonu plus výskyt stejnostranné CMP v průběhu následného sledování. Studie měla „non-inferiority“ design. S ohledem na periprocedurální výsledky karotických intervencí bylo 30denní riziko jakékoliv CMP nebo smrti 9,6% u nemocných randomizovaných k endovaskulární léčbě a 3,9% u pacientů randomizovaných k endarterektomii ( $p=0,01$ ). Riziko invalidizující CMP nebo úmrtí dosáhlo ve skupině CAS 3,4% a ve skupině CEA 1,5% ( $p=0,26$ ) [48].

S ohledem na dlouhodobé výsledky bylo čtyřleté kumulativní riziko periprocedurální CMP nebo smrti plus postprocedurální stejnostranné CMP signifikantně vyšší v případě CAS (11,1% versus 6,2%;  $p=0,03$ ). Tento rozdíl v kumulativních čtyřletých výsledcích byl ale výhradně ovlivněn vyšším rizikem CAS periprocedurálně (tj. do 30 dnů), protože rizika stejnostranné i jakékoliv CMP byla mezi oběma skupinami v průběhu následného sledování již zcela srovnatelná (čtyřleté riziko stejnostranné postprocedurální CMP po CAS 1,26% versus 1,97% po CEA; čtyřleté riziko jakékoliv postprocedurální CMP po CAS 4,49% versus 4,94% po CEA). Tyto výsledky tedy ukazují, že CEA měla nižší 30denní riziko v porovnání s CAS, ale s

ohledem na střednědobou prevenci stejnostranné i jakékoli CMP byly obě metody zcela srovnatelné [65]. Mezi zásadní limitace studie patří zejména malá zkušenost intervenčních specialistů s CAS. Na druhou stranu to byla první studie, která prokázala, že rozdíl ve výsledku mezi CEA a CAS je dán zejména vyšším počtem neinvalidizujících CMP ve skupině CAS.

#### 2.2.1.9 *SPACE*

Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy probíhala v Německu, Rakousku a Švýcarsku [49]. Studie randomizovala pacienty se stenózou ACI  $\geq 50\%$  dle NASCET nebo  $\geq 70\%$  dle ECST, starší 50 let, kteří v posledních 180 dnech prodělali AF, TIA nebo neinvalidizující CMP. Požadavek na kvalifikaci chirurgů bylo provedení alespoň 25 po sobě následujících CEA s malým množstvím komplikací. Požadavek na kvalifikaci intervenčních specialistů bylo provedení alespoň 25 úspěšných PTA nebo CAS. V případě endovaskulární léčby byla doporučena duální protidestičková terapie, použití cerebrální protekce bylo volitelné. Studie měla „non-inferiority“ design. Primárním sledovaným cílem byl výskyt stejnostranné CMP nebo smrti v průběhu 30 dnů po výkonu. Studie byla předčasně zastavena, protože na základě průběžných výsledků se ukázalo, že k průkazu „non-inferiority“ by bylo zapotřebí mnohem větší množství pacientů, což ale nebylo z časového hlediska a dalších finančních nákladů možné. Do studie bylo randomizováno celkem 1214 symptomatických pacientů (601 k CEA, 613 k CAS). Incidence stejnostranné CMP nebo smrti do 30 dnů od výkonu byla 6,45% v případě CEA a 6,92% v případě CAS, periprocedurální riziko invalidizující CMP pak 3,9% pro CEA a 5,1% pro CAS.

V průběhu následného dvouletého sledování bylo ve skupině CAS zaznamenáno pouze 12 dalších stejnostranných CMP, ve skupině CEA přibylo 10 CMP, což odpovídalo dvouletému kumulativnímu riziku 2,2% pro CAS a 1,9% pro CEA. Riziko vzniku restenózy  $\geq 70\%$  podle duplexní ultrasonografie (DUS) bylo signifikantně vyšší v případě CAS (10,7% vs. 4,6%;  $p=0,0009$ ), přičemž většina restenóz byla diagnostikována v průběhu prvních šesti měsíců



[66].

#### 2.2.1.10 *CREST*

Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial probíhala v letech 2000 – 2008 ve 108 centrech v USA a devíti centrech v Kanadě [57]. Byla sice primárně navržena pouze pro symptomatické pacienty, nicméně vzhledem k pomalému náboru nemocných byl její protokol v průběhu změněn a od roku 2005 byli zařazováni i pacienti s asymptomatickou stenózou ACI. Studie ale kromě souhrnných výsledků poskytuje i analýzy zohledňující symptomaticnost karotické stenózy. V tomto oddíle je proveden základní rozbor studie CREST jako celku se specifickým zaměřením na symptomatické pacienty. Problematika asymptomatických pacientů je pak probrána samostatně v kapitole 3.2.2. Inkluzním kritériem k zařazení do studie byla u symptomatických pacientů stenóza ACI  $\geq 50\%$  podle DSA;  $\geq 70\%$  dle DUS a  $\geq 70\%$  dle CT angiografie (CTA) event. MR angiografie (MRA), pokud na DUS byla stenóza 50 – 69%, která se klinicky manifestovala AF, TIA nebo neinvalidizujícím iktem méně než 180 dnů před randomizací. Technika CEA závisela výhradně na operátorovi, v případě endovaskulární léčby byla povinnost použít stent a pokud to bylo technicky možné, tak i embolické protekční zařízení (celkem využito v 96,1% případů CAS). Pacienti ve skupině CAS byli zajištěni duální protidestičkovou terapií. Studie kladla poměrně přísné kvalifikační požadavky na zkušenost chirurgů a intervenčních specialistů. Certifikace dosáhlo celkem 477 chirurgů, kteří museli dokumentovat  $\geq 12$  CEA/rok s komplikacemi  $< 3\%$  u asymptomatických pacientů a  $< 5\%$  u symptomatických pacientů. Intervenčních specialistů, kteří během přípravné fáze museli objektivně prokázat zkušenost s vlastní technikou CAS a současně i používaným instrumentáři, bylo certifikováno celkem 224. Primárním sledovaným cílem byl kombinovaný ukazatel pro jakoukoliv CMP, IM nebo smrt periprocedurálně (tj. v průběhu 30 – 36 dnů po randomizaci) plus stejnostranná CMP v průběhu čtyř let po randomizaci. CMP byla definována jako ložisková symptomatologie ischemického původu trvající déle než 24 hodin.

IM byl definován jako alespoň dvojnásobné zvýšení kardioselektivních enzymů s bolestí na hrudi nebo jinými typickými symptomy koronární ischemie nebo jasné elektrokardiografické (EKG) známky ischemie myokardu [57]. Celkem bylo do studie zařazeno 1321 symptomatických pacientů, z toho 668 k CAS a 653 k CEA. Průměrná délka časového intervalu mezi CMP a léčbou byla 36,6 dne ve skupině CAS a 40,9 dne ve skupině CEA. S ohledem na kombinovaný primární periprocedurální sledovaný cíl (jakákoliv CMP, IM nebo smrt) nebyl u symptomatických pacientů zaznamenán signifikantní rozdíl mezi CAS a CEA (6,7% versus 5,4%;  $p=0,30$ ). Lišily se však jeho jednotlivé komponenty. Periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo u CAS signifikantně vyšší (6,0% versus 3,2 %;  $p=0,02$ ). Výskyt IM byl naopak nižší u CAS, rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní (1,2% versus 2,2%;  $p=0,20$ ) [67]. Čtyřleté výsledky byly pro obě léčebné skupiny zcela srovnatelné. Rizika pro primární kombinovaný sledovaný cíl (CMP, IM, smrt periprocedurálně plus stejnostranná CMP během čtyř let) byla 8,6% pro CAS a 8,4% pro CEA ( $p=0,69$ ) [57].

Souhrnné závěry studie CREST je však potřeba vnímat s určitou opatrností. Za prvé, zásadní limitací je, že zahrnovala jak symptomatické, tak i asymptomatické pacienty, přičemž se jedná o klinicky odlišné formy jednoho onemocnění se zcela odlišnou prognózou. Následné rozdíly zjištěné v rámci analýz provedených na specifických podskupinách symptomatických a asymptomatických pacientů pak bohužel nemají dostatečnou statistickou sílu. Za druhé, studie velmi přísně selektovala operátory, což je na jednu stranu sice prospěšné pro bezpečnost pacientů v rámci studie, ale dosažené výsledky nemusí korespondovat s běžnou klinickou praxí. Za třetí, v rámci studie byl použit pouze jeden systém (protekcí zařízení, stent) pro CAS. Toto je jistě opět dobré opatření s ohledem na standardizaci procedury v rámci studie, nicméně výsledky nemusí platit pro jiné typy stentů a cerebrálních protekcí a rovněž nemusí být aplikovatelné do běžné klinické praxe.

### 2.2.1.11 ICSS

International Carotid Stenting Study probíhala v 50 centrech v Evropě, Austrálii, Novém Zélandu a Kanadě [50]. Randomizovala celkem 1713 pacientů s  $\geq 50\%$  stenózou ACI, kteří byli symptomatictí v posledních 12 měsících. Do skupiny CAS bylo zařazeno 855 pacientů, k CEA 858 pacientů. Kvalifikace operatérů byla zejména ve skupině CAS relativně nízká.

Minimální požadavek na chirurga byla zkušenost alespoň s 50 CEA a současně frekvence  $\geq 10$  CEA/rok s počtem komplikací  $< 6\%$ . Požadavek na intervenčního specialistu bylo minimálně 50 endovaskulárních výkonů se stentingem na jakékoliv tepně, z toho alespoň 10 výkonů musel být CAS s komplikacemi  $< 6\%$ . Pokud centrum nesplňovalo tyto požadavky, provádělo výkony pod dohledem. V případě CAS bylo použití protekce pouze doporučeno, nebylo však povinné (využito u 72% případů). Stejně tak byla u CAS pouze doporučena duální protideštičková terapie. Průběžné výsledky studie ukázaly, že CAS byl spojen se signifikantně vyšším 120denním rizikem pro kombinovaný ukazatel jakékoliv CMP, IM nebo smrti (8,5% versus 5,2%;  $p=0,006$ ), jakékoliv CMP (7,7% versus 4,1%;  $p=0,002$ ), jakékoliv CMP nebo smrti (8,5% versus 4,7%;  $p=0,001$ ) a smrti z jakékoliv příčiny (2,3% versus 0,8%;  $p=0,017$ ), přičemž největší rozdíl mezi stentingem a endarterektomií byl zejména ve větším počtu neinvalidizujících iktů u CAS [50].

Vyšší riziko drobných periprocedurálních iktů během CAS v porovnání s CEA potvrdila i MR podstudie realizovaná v rámci ICSS, která hodnotila výskyt nových ischemických diffusion weighted imaging (DWI) lézí [68]. Hodnocen byl celkový počet nových DWI lézí, jejich individuální i celkový objem a lokalizace. Celkem bylo do této studie randomizováno 231 pacientů, 124 pro CAS a 107 pro CEA. 62 pacientů (50%) po CAS a 18 pacientů (17%) po CEA mělo prokázanou alespoň jednu novou DWI lézi na postprocedurálním MR. Pacienti po CAS měli téměř devítinásobný celkový počet nových časných DWI lézí v porovnání s pacienty, u kterých byla provedena CEA ( $p<0,0001$ ). I když celkový počet nových DWI lézí byl po CAS významně vyšší, jejich celkový objem se nelišil ( $p=0,18$ ). Objem jednotlivých DWI lézí byl po

CAS signifikantně menší (0,02ml) než po CEA (0,08ml;  $p < 0,0001$ ) [68, 69]. Menší objem jednotlivých DWI lézí po CAS tak vysvětluje, proč periprocedurální ikty po endovaskulární léčbě jsou klinicky spíše lehčí.

Dlouhodobé výsledky studie ICSS prokázaly, že pětileté riziko invalidizující nebo fatální CMP (primární sledovaný cíl) bylo v obou sledovaných skupinách srovnatelné (6,4% pro CAS versus 6,5% pro CEA;  $p = 0,77$ ). Signifikantní rozdíl mezi CAS a CEA byl ale zaznamenán pro pětileté riziko jakékoliv CMP (15,2% pro CAS versus 9,4% pro CEA;  $p = 0,0003$ ) [70].

### 2.2.2 Základní výstupy ze studií

Výsledky uvedených studií jsou vzájemně jen obtížně srovnatelné, protože z hlediska metodologie jsou velmi odlišné. Základní rozdíly se týkají inkluzních kritérií (například stupeň stenózy, věk pacientů nebo rizikový profil pacientů s ohledem na přidružené komorbidity), techniky CAS (různá frekvence použití cerebrálních protekčních zařízení, velké materiálové odlišnosti použitého endovaskulárního instrumentária), zcela zásadně se lišila i strategie antitrombotické medikace (typ protidestičkového preparátu, dávkování, kombinace preparátů, délka podávání) a velmi nevyrovnaná byla i kvalifikace chirurgů a intervenčních specialistů. Zcela klíčové jsou i odlišnosti v definicích a typech primárních sledovaných parametrů.

Ze studií vyplynulo několik obecně platných poznatků:

- **CAS je spojen s vyšším periprocedurálním rizikem vzniku CMP v porovnání s CEA, přičemž se jedná zejména o neinvalidizující CMP. V dlouhodobém horizontu není rozdíl ve výskytu CMP mezi CEA a CAS. Zásadní rozdíly ve výskytu CMP mezi CEA a CAS se týkají výhradně periprocedurálního období, které většina studií definovala jako 30denní interval od výkonu. Po uplynutí tohoto období bylo riziko recidivy stejnostranné CMP po CEA i CAS nízké, což ukazuje, že obě metody jsou z dlouhodobého hlediska velmi efektivní a zcela srovnatelné. Ve studii CREST byla incidence stejnostranné CMP po čtyřech letech 2,0% pro CAS a 2,4% pro CEA [57]. K podobným výsledkům dospěly i další**

studie: ICSS v pěti letech 4,7% pro CAS versus 3,4% pro CEA, SPACE ve dvou letech 2,2% pro CAS versus 1,9% pro CEA a EVA-3S ve čtyřech letech 1,26% pro CAS versus 1,97% pro CEA) [65, 66, 70]. Tyto závěry potvrzuje i recentní metaanalýza vycházející ze studií EVA-3S, SPACE, ICSS a CREST, která pro postprocedurální období nenalezla signifikantní rozdíly mezi CEA a CAS s ohledem na pětiletou incidenci stejnostranné CMP (CAS 3,2% versus CEA 3,1%), jakékoliv CMP (CAS 7,3% versus CEA 5,8% ) a invalidizující CMP (CAS 1,2% versus CEA 1,4%) [71].

- **CEA je spojena s vyšším periprocedurálním rizikem vzniku IM.** Zařazení IM jako komponenty kombinovaného primárního sledovaného ukazele je vnímáno jako kontroverzní téma. Kritici poukazují, že hlavním významem CEA a CAS je prevence CMP, a že CMP daleko více než IM negativně ovlivňuje kvalitu života. V rámci studie CREST bylo prokázáno, že nejen invalidizující, ale i malá periprocedurální CMP signifikantně zhoršovala vnímání fyzického i duševního zdraví po jednom roce, zatímco negativní vliv periprocedurálního IM byl výrazně menší [57]. Dále kritici poukazují, že podstatná část IM v rámci CREST byla pouze „biochemickým“ nálezem elevovaných kardioselektivních enzymů bez klinické či EKG odezvy. Na druhou stranu analýzy studie CREST prokázaly, že nejen pacienti s klinicky jasným IM, ale i pacienti s asymptomatickou elevací kardioselektivních enzymů měli signifikantně vyšší riziko pozdní mortality [72]. Nicméně interpretovat tyto výsledky ve smyslu, že CEA je spojena s vyšším rizikem periprocedurálního IM, a tedy i s vyšším rizikem pozdní mortality, je chybné. V kohortě pacientů, u kterých po CEA došlo v periprocedurálním období k rozvoji IM, byla totiž pozdní mortalita pouze 17,5%, zatímco v kohortě pacientů s periprocedurálním IM po CAS byla pozdní mortalita 27,3% [72].
- **Nemocní starší 70 let mají signifikantně horší výsledky po CAS.** Zatímco u pacientů léčených chirurgicky zůstávají operační rizika stejná pro všechny věkové kategorie, v

případě CAS signifikantně narůstají s věkem. Ve studii CREST riziko pro primární sledovaný cíl narůstalo u CAS 1,77krát na každých 10 let věku. Věková hranice, kde pak rizika CAS signifikantně převážila rizika CEA, byla 70 let [73]. K podobným závěrům dospěla i studie SPACE, která prokázala vyšší rizikovost CAS u pacientů starších 68 let [66]. I metaanalýza studií EVA-3S, SPACE a ICSS ukázala, že věk signifikantně ovlivňuje výsledky karotické revaskularizace [74]. U nemocných mladších 70 let bylo riziko jakékoliv CMP nebo smrti ve 120 dnech podobné pro CAS i CEA (5,8% CAS versus 5,7% CEA), zatímco u pacientů starších 70 let rizika CAS dvojnásobně převýšila rizika CEA (CAS 12,0% versus CEA 5,9%,  $p=0,0053$ ). Větší rizikovost CAS u starých pacientů je obecně důsledkem pokročilého aterosklerotického procesu s těžkými kalcifikacemi a vinutostí tepen, které zvyšují technickou náročnost endovaskulárních výkonů a s tím spojená rizika periprocedurálních embolizací do mozkových tepen.

Problematikou CAS se zabývá práce č. 1: **Periprocedurální komplikace a dlouhodobý efekt karotických angioplastik – výsledky z praxe. *Cesk Slov Neurol N 2016;79(3): 317323.***

Cílem této publikace bylo na souboru 414 pacientů se symptomatickou i asymptomatickou stenózou ACI ověřit bezpečnost CAS a jeho dlouhodobý efekt. Periprocedurální riziko CAS bylo nízké, hospitalizační letalita byla 0,5% (2 pacienti). Závažné mozkové komplikace se vyskytly u šesti pacientů (1,4%), ve čtyřech případech se jednalo o neinvalidizující CMP (1,0%), ve dvou případech šlo o mozkové krvácení (0,5%).

Výsledky se nelišily pro symptomatické a asymptomatické pacienty. Ve shodě s literaturou byl výskyt periprocedurálních komplikací vyšší u pacientů starších 70 let. Během následného sledování (průměr 33,2 měsíce) se vyskytla závažná  $\geq 70\%$  restenóza ACI ve 4,7%. Studie tedy prokázala, že CAS je při správné indikaci a provedení zkušeným intervenčním specialistou bezpečná metoda s dobrým dlouhodobým efektem.

## 2.3 Načasování karotické endarterektomie po proběhlé cévní mozkové příhodě

Načasování karotické revaskularizace u symptomatických pacientů je stále do jisté míry kontroverzní otázka, a to i přesto, že výsledky metaanalýzy studií NASCET a ECST již před lety jednoznačně prokázaly, že největšího efektu CEA je dosaženo, pokud je provedena do 14 dnů od posledních klinických příznaků cerebrální ischemie, a že s prodlužujícím se časovým odstupem její preventivní význam signifikantně klesá [41]. V tomto ohledu je nutné optimálně balancovat rizika možné recidivy CMP na straně jedné a periprocedurální rizika karotické revaskularizace na straně druhé. Jak ukazují data z recentního systematického přehledu, riziko časně recidivy cerebrovaskulární příhody je vysoké a dosahuje u pacientů se symptomatickou stenózou ACI v průběhu prvních dvou až tří dnů 6,4% (1,5 – 23,8%), během sedmi dnů 19,5% (12,7 – 28,7%) a v průběhu 14 dnů až 26,1% (20,6 – 32,5%) [75]. Operační výkony byly i přesto donedávna odkládány za čtyři až šest týdnů po ischemické CMP, a to zejména z obavy z rizika možné hemoragické transformace akutního cerebrálního infarktu a z důvodu, že časná CEA byla spojována se signifikantním nárůstem periprocedurálních komplikací. I přes aktuálně platná a všeobecně akceptovaná doporučení provádět CEA u symptomatických pacientů co nejdříve, a to optimálně v průběhu dvou týdnů od posledních příznaků cerebrální ischemie, není časná CEA optimálně implementována do běžné klinické praxe. Data z několika národních vaskulárních registrů (Švédsko, Velká Británie, Německo, Norsko) ukazují, že stále 28 – 47,5% pacientů se symptomatickou stenózou ACI je operováno mimo doporučený časový interval [28, 76-78]. Na druhou stranu je ale zjevné, že dochází k postupnému zkracování intervalu mezi CMP a CEA. Podle národního vaskulárního registru Spojeného království za období 2009 až 2014 (23 235 pacientů) se čas mezi CMP a CEA zkrátil z 22 dnů na 12 dnů a podíl pacientů operovaných v průběhu 14 dnů stoupl z 10% v roce 2008 na 37% v roce 2009 a následně na 58% v roce 2014 [76]. Obdobný trend lze pozorovat i v Německu, kde za období 2009 až 2014 došlo ke zkrácení intervalu mezi okamžikem

cerebrovaskulární příhody a CEA z 10 dnů v roce 2009 na 8 dnů v roce 2014 [77]. Obecně ale jen minimum pacientů podstupuje CEA v průběhu prvních 48 hodin (5,7% Švédsko; 3,4% Velká Británie; 9,2% Německo; 2,7% Norsko) [28, 76-78]. Právě tyto urgentní CEA provedené v prvních 48 hodinách jsou nejvíce kontroverzní, protože jsou spojovány se signifikantním nárůstem operačních rizik, které mohou nakonec převážit jakýkoliv protektivní efekt operace [27, 28, 79]. Studie vycházející z dat švédského vaskulárního registru (Swedvasc) prokázala, že urgentní CEA je spojena s více než čtyřnásobným rizikem CMP nebo smrti v porovnání s CEA provedenou mezi třetím a sedmým dnem [28]. K obdobnému výsledku dospěla i prospektivní nerandomizovaná studie ze dvou švédských center (Carotid Alarm Study) [79]. U pacientů, kteří podstoupili CEA v průběhu 48 hodin, dosáhlo 30denní periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti 8,0%, zatímco pokud operace proběhla mezi třetím a 14. dnem, bylo riziko pouze 2,9% ( $p=0,049$ ) [79]. Milgrom et al. v recentní metaanalýze prokázali, že urgentní CEA má 2,35násobné riziko periprocedurální CMP, ale není spojena s nárůstem letality [27]. Na druhou stranu výsledky jiných studií ukázaly, že 30denní periprocedurální riziko CMP nebo smrti se u CEA provedené do 48 hodin pohybuje v rozmezí 2,4 – 4,4%, a to bez statisticky významného rozdílu v porovnání s výkony provedenými později [80-83]. Tyto výsledky jsou pak zcela ve shodě se závěry studií, které vycházejí z výše uvedených národních vaskulárních registrů.

Tsantilas et al. analýzou německých dat zjistili, že hospitalizační riziko CMP nebo smrti je po urgentní CEA 3,0% [82]. V daleko menší norské studii nebyla dokonce zaznamenána žádná periprocedurální CMP nebo úmrtí v souvislosti s urgentní CEA [78]. Povzbudivé výsledky pocházejí rovněž z Velké Británie. Výsledné 30denní riziko CMP nebo smrti po urgentní CEA sice bylo statisticky signifikantně vyšší v porovnání s časnými výkony mezi třetím a sedmým dnem (3,1% versus 2,0%), ale stále bezpečně pod literárně přípustnou hranicí 6% [76]. Uvedené výsledky vcelku přesvědčivě ukazují, že obavy z vyšších periprocedurálních rizik časných



endarterektomií jsou neopodstatněné. Další argument, který jednoznačně podporuje časnou intervenci na symptomatické krkavici, je založen na čistě hypotetickém modelu vycházejícím ze souhrnných dat studií VA309, NASCET a ECST. Podle tohoto modelu by chirurg provádějící CEA během 14 dnů od CMP s periprocedurálním rizikem 10% (což je jistě neakceptabilní) zabránil v následujících pěti letech vzniku zhruba 150 CMP na 1000 provedených CEA a v konečném důsledku by byl z dlouhodobého hlediska prevence ischemické CMP mnohem efektivnější než chirurg, který sice operuje s nulovým periprocedurálním rizikem, ale s více než čtyřtýdenním odstupem od cerebrovaskulární příhody [84].

Na rozdíl od CEA je bezpečnost CAS v časném období po CMP stále velmi kontroverzní. Již data z registrů ukázaly, že CAS provedený do 14 dnů od ischemické cerebrovaskulární příhody měl 2,52násobné riziko vzniku periprocedurální CMP než CAS provedený kdykoliv později [85]. Starší metaanalýza vycházející ze tří RCT (EVA-3S, SPACE a ICSS) srovnávajících CEA a CAS ukázala, že CAS provedený během prvních sedmi dnů měl signifikantně vyšší 30denní periprocedurální riziko CMP nebo smrti v porovnání s CEA (CAS 9,4% versus CEA 2,8%;  $p=0,03$ ). Toto riziko zůstalo signifikantně zvýšené, i pokud byla intervence provedena mezi osmým a 14. dnem (CAS 8,1% versus CEA 3,4%;  $p=0,04$ ) [86]. Novější metaanalýza, která zahrnovala i výsledky studie CREST, ukázala, že celkově jen minimum pacientů podstoupilo revaskularizaci symptomatické karotidy během prvních sedmi dnů (CAS 14%, CEA 11%) [87]. Pokud byla intervence provedena v tomto časovém horizontu, pak riziko periprocedurální CMP nebo smrti bylo po CAS 8,4%, zatímco po CEA pouze 1,3% ( $p=0,002$ ) [87]. Tyto výsledky poměrně jasně ukazují, že z pohledu optimálního načasování karotické revaskularizace po ischemické CMP je časná CEA významně bezpečnější volbou než CAS. Spíše ojedinělá je práce Moratta et al., který v případě CAS s použitím cerebrální protekce referoval pouze 2,6%

periprocedurální riziko CMP nebo smrti u výkonů provedených do 48 hodin od vzniku symptomatologie [88].

Publikace č. 2: **Bezpečnost karotické endarterektomie s ohledem na její načasování po ischemické cévní mozkové příhodě.** *Cesk Slov Neurol N 2020;83(4):394-399* analyzuje rizika CEA ve vztahu k jejímu načasování po ischemické CMP a analyzuje příčiny, které vedou k odkladu operace mimo doporučený časový interval 14 dnů. Pacienti jsou ve studii rozděleni do čtyř skupin podle načasování CEA (skupina 1 - CEA do 2 dnů; skupina 2 - CEA mezi 3. a 7. dnem, skupina 3 - CEA mezi 7. a 14. dnem a skupina 4 - CEA mezi 15. a 180. dnem). V doporučováném intervalu 14 dnů od CMP bylo provedeno 77,6% CEA. Ve shodě s literárními daty studie prokázala, že časový interval mezi CMP a CEA není spojen se signifikantním nárůstem 30denního periprocedurálního rizika jakékoliv CMP nebo smrti. Pro celou kohortu pacientů bylo 30denní riziko jakékoliv CMP nebo smrti 3,7%. Ve skupině 1 toto riziko činilo 5,9% (3 pacienti z 51), ve skupině 2 1,5% (1 pacient z 68), ve skupině 3 5,6% (4 pacienti ze 72) a ve skupině 4 1,8% (1 pacient z 55) ( $p=0,477$ ). Všechny tři periprocedurální CMP ve skupině urgentních operací byly u pacientů, kteří se klinicky manifestovali neurologicky nestabilní symptomatologií charakteru crescendo TIA. Medicínské důvody byly příčinou odkladu operace jen ve 32,7% případů. Bohužel převažující příčinou odkladu CEA byly organizační záležitosti, jako zdlouhavý diagnostický proces, pozdní odeslání pacienta ze spádového neurologického pracoviště nebo čekání na volnou kapacitu operačního sálu. Eliminací těchto ovlivnitelných nemedicínských příčin odkladu CEA lze dále zkvalitnit péči o pacienty se symptomatickou stenózou ACI. „Onset-toendarterectomy time“ by tak měl být vnímán jako jeden z hlavních ukazatelů kvality sekundární prevence ischemické CMP. Jako další významný faktor, který způsobuje nežádoucí opoždění karotické intervence, se ukázala i nedostatečná informovanost široké veřejnosti o problematice CMP, kdy zejména pacienti s velmi lehkou tranzitorní

symptomatologií nedávali tyto iniciační potíže do souvislosti s možnou cerebrální ischemií a vyhledali lékařské vyšetření pozdě, zpravidla až při rekurenci příznaků.

### **2.3.1 Načasování karotické endarterektomie po léčbě intravenózní trombolýzou**

Intravenózní trombolýza (IVT) pomocí rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu je dnes standardem v léčbě pacientů s ischemickou CMP. I když bylo opakovaně spolehlivě prokázáno, že IVT signifikantně zlepšuje funkční výsledky pacientů s ischemickou CMP, její užití je spojeno s významným zvýšením rizika rozvoje symptomatické (7,5%) i fatální intracerebrální hemoragie (ICH; 4,19%) v prvních 10 dnech od podání [89]. Toto vyšší riziko ICH je vysvětlováno jednak komplexním zásahem trombololytika do koagulační kaskády a jednak současným ovlivněním permeability hemato-encefalické bariéry, kdy efekt trombolýzy na tyto systémy přetrvává mnohem déle, než jaký je samotný biologický poločas trombololytika [90, 91]. Navíc pacienti s významnou stenózou ACI mají často porušenou autoregulaci cerebrální vazomotoriky, což dále přispívá ke zvýšení rizika krvácivých komplikací a hyperperfuzního syndromu [92, 93]. Současná obecná doporučení týkající se načasování CEA po proběhlé ischemické cerebrovaskulární příhodě nicméně vycházejí ze studií, které pacienty, jež byli v akutní fázi ischemické CMP léčeni pomocí IVT, nezařazovaly. Je tak otázkou, nakolik je časná CEA u těchto nemocných bezpečná. V současnosti je k dispozici jen velmi malé množství dat na toto téma, závěry studií nejsou zcela konzistentní a navíc většina publikovaných prací je z hlediska evidence based medicine (EBM) nízké úrovně. Incidence ICH u pacientů podstupujících CEA po IVT je referována v širokém rozmezí od 0 do 18,2% [94-102]. Brinster et al. v systematickém přehledu na 1165 pacientech prokázali, že CEA po IVT je bezpečná [103]. Průměrný čas mezi IVT a CEA byl 7,1 dnů, 30denní riziko CMP nebo smrti dosáhlo 4,1% a riziko ICH 2,6%. Autoři ale upozorňují, že s ohledem na bezpečnost urgentní CEA provedené v horizontu 48 – 72 hodin po IVT jsou výsledky nejednoznačné a

nabádají k opatrnosti [103]. Vellimana et al. analyzovali celkem 310 257 pacientů z databáze Nationwide Inpatient Sample [104]. Z celkově velkého počtu zařazených pacientů ale jen minimum podstoupilo CEA nebo CAS po léčbě IVT (CEA 0,2%; CAS 0,1%). Pokud byla karotická revaskularizace (CEA nebo CAS) provedena v návaznosti na IVT, došlo k signifikantnímu zvýšení periprocedurálních komplikací. Riziko komplikací nicméně klesalo s prodlužujícím se časem mezi IVT a revaskularizací a po sedmi dnech se již nelišilo od rizik CEA/CAS bez předchozí IVT. Studie tak nedoporučuje urgentní CEA, pokud ji předcházela IVT [104]. Na druhou stranu Ijäs et al. v monocentrické studii na 128 pacientech neprokázali, že by urgentní CEA provedená do 48 hodin po IVT signifikantně zvyšovala 30denní periprocedurální rizika pro ischemickou CMP nebo ICH (ischemická CMP: CEA  $\leq 2$  dny 5,0% versus CEA  $> 2$  dny 3,7%;  $p=0,579$ ; ICH: CEA  $\leq 2$  dny 5,0% versus CEA  $> 2$  dny 1,9%;  $p=0,402$ ) [105]. Studie na rozdíl od předchozích nedoporučuje CEA odkládat. Důvodem byl dokumentovaný vysoký výskyt rekurentních CMP v době čekání mezi IVT a CEA (7 pacientů s mediánem času do recidivy CMP 4 dny od IVT) [105]. Další studie, která potvrzuje bezpečnost CEA provedené  $\leq 14$  dnů od CMP, vychází z dat tří národních vaskulárních registrů (SWEDVASC – Švédsko, KARBASE – Dánsko, HUSVASC – Finsko) [106]. Analyzovala celkem 5526 CEA, z toho 202 (4%) jich bylo provedeno po předchozí IVT. Periprocedurální 30denní riziko CMP nebo smrti pro pacienty léčené IVT a následnou CEA do 14 dnů bylo 3,4%. Pokud byla CEA provedena do týdne od IVT, perioperační riziko dosáhlo 5,1% [106]. V perioperačním období u pacientů po IVT by měla být velká pozornost soustředěna zejména na monitoraci a léčbu arteriální hypertenze, protože rizika ICH jsou v přímém vztahu k dekompenzované hypertenzi a hyperperfuznímu syndromu.

Problematice bezpečnosti CEA po předchozí IVT se věnuje práce č. 3: **Safety of early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Ann Vasc Surg.***

**2017;44:353-360.** Ve studii je analyzován soubor 93 pacientů se symptomatickou stenózou ACI, kteří podstoupili CEA v průběhu 14 dnů od CMP. Celkem 13 pacientů (14,0%) bylo v akutní fázi ischemické CMP léčeno IVT pomocí rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu. Střední doba mezi IVT a CEA byla 2 dny. Studie neprokázala v souvislosti s IVT nárůst rizika periprocedurálních komplikací. U pacientů léčených IVT nebylo v periprocedurálním období zaznamenáno žádné symptomatické ICH ani ranné krvácení, které by si vyžádalo reintervenci. U pacientů léčených IVT došlo v jednom případě k rozvoji ischemické CMP v průběhu urgentní CEA. Tato komplikace ukazuje, že pacienti podstupující urgentní CEA po IVT jsou v potenciálně vyšším riziku nejen pro ICH, ale i ve vyšším riziku peroperační embolizace z fragilního, enzymaticky macerovaného reziduálního trombu nasedajícího na vulnerabilní plát.

Práce č. 4: **Volně vlající trombus ve vnitřní karotidě léčený antikoagulací a odloženou chirurgickou endarterektomií vnitřní karotidy.** *Rozhl Chir 2016;95:325-328*, kombinuje jednak problematiku IVT a CEA a jednak problematiku neurologické stability a CEA. Formou kazuistiky je popsán případ 80letého pacienta se symptomatickou 90% stenózou ACI komplikovanou volně vlajícím trombem zasahujícím až pod bazi lební ve spojení s tandemovou okluzí M1 úseku arteria cerebri media (ACM). Pacient byl v akutní fázi léčen pomocí IVT, během které došlo k částečné, ale klinicky významné regresi neurologického deficitu. Následná DSA prokázala plnou rekanalizaci M1 úseku ACM a dlouhý volně vlající trombus nasedající na významnou stenózu ACI. Vzhledem k tomu, že pacient zůstal neurologicky stabilní s minimálním neurologickým deficitem, následovala antikoagulační terapie pomocí nízkomolekulárního heparinu, při které došlo k úplnému rozpuštění trombu a 12. den byla provedena úspěšná CEA. V diskuzi článku jsou rozebrány dva přístupy k léčbě symptomatické stenózy ACI s nasedajícím volně vlajícím trombem. V případě neurologické stability, jak tomu

bylo v prezentované práci, je doporučována nejprve antikoagulační terapie, při které dojde zpravidla k rozpuštění trombu nebo jeho vyzrání a následná operace je provedena s nižším rizikem možné fragmentace trombu a jeho cerebrální embolizace.

V případě neurologické nestability je na zvážení urgentní CEA.

## **2.4 Karotická endarterektomie u neurologicky nestabilních pacientů**

Neurologicky nestabilní pacienti představují jen malou podskupinu pacientů se symptomatickou stenózou ACI. Jedná se o nemocné s crescendo TIA a SIE. Z patofyziologického hlediska je příčinou nestabilní neurologické manifestace zpravidla ulcerovaný nebo prokrvácený vulnerabilní plát obvykle i s nasedajícím trombem, který způsobuje opakované cerebrální embolizace. Druhým mechanismem je pak cerebrální hypoperfuze v důsledku kritické stenózy ACI nebo akutního kompletního uzávěru ACI při současném nedostatečném kolaterálním oběhu. Urgentní revaskularizace, která odstraní zdroj embolizace nebo obnoví krevní zásobení hypoperfundované mozkové tkáně (penumbry) se jeví jako optimální řešení s cílem stabilizovat nebo dokonce zlepšit či zcela obnovit veškeré neurologické funkce. Dostupná data nicméně ukazují, že urgentní CEA je u neurologicky nestabilních pacientů zatížena významně vyššími periprocedurálními riziky v porovnání s neurologicky stabilními pacienty. Karkos et al. v metaanalýze prokázali, že periprocedurální riziko CMP v případě urgentní CEA pro crescendo TIA bylo 6,5% a riziko pro kombinovaný ukazatel CMP nebo smrt dosáhlo 9,0%. U pacientů se SIE riziko periprocedurální CMP narostlo na 16,9% a riziko pro kombinovaný ukazatel CMP nebo smrt dokonce až na 20,0% [107]. K obdobným výsledkům dospěli i Rerkasem et al., kteří v systematickém přehledu analyzovali bezpečnost CEA u neurologicky stabilních a nestabilních pacientů. Studie prokázala, že periprocedurální rizika CEA byla opět nejvyšší u neurologicky nestabilních pacientů. Riziko CMP nebo smrti bylo v případě urgentní CEA pro crescendo TIA 11,4% a v případě urgentní CEA pro SIE dosáhlo 20,2% [29]. I přestože je CEA u neurologicky nestabilních pacientů

spojena s poměrně vysokou incidencí periprocedurálních komplikací, má v léčbě těchto nemocných své postavení, protože přirozený vývoj crescendo TIA i SIE při neošetřené karotické stenóze či akutní okluzi je velmi nepříznivý a ve 30 – 70% případů dospěje do invalidizujícího či fatálního iktu [108]. Navíc některé recentní práce ukazují, že u vhodně selektovaných neurologicky nestabilních pacientů se periprocedurální rizika urgentní CEA pohybují pod 10%, a že u podstatné části pacientů manifestujících se jako SIE vede k významnému zlepšení neurologických funkcí [109, 110].

Publikace č. 5: **Outcomes of urgent carotid endarterectomy for crescendo transient ischemic attacks and stroke in evolution.** *Ann Vasc Surg 2019;61:185-192* se zabývá problematikou urgentních CEA provedených do 48 hodin u celkem 46 neurologicky nestabilních pacientů s crescendo TIA (20 pacientů) a SIE (26 pacientů). 30denní periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti bylo 10,0% u pacientů s crescendo TIA a 7,7% u pacientů se SIE. Práce ale hlavně ukazuje, že úloha CEA u pacientů se SIE není preventivní, jak je tomu u neurologicky stabilních pacientů, ale posouvá se do pozice léčby.

Operace vedla ke zlepšení neurologického deficitu u 84,6% pacientů. Průměrné NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) před operací bylo  $10,08 \pm 5,57$  a v okamžiku propuštění  $4,31 \pm 6,09$  ( $p < 0,001$ ). Dobrého funkčního výsledku definovaného podle modifikované Rankinovy škály ( $mRS \leq 2$ ) ve 3 měsících bylo dosaženo u 80,8% pacientů.

Práce č. 6: **Emergent carotid thromboendarterectomy for acute symptomatic occlusion of the extracranial carotid artery.** *Vasc Endovasc Surg 2017;51(4):176-182* prezentuje iniciální zkušenosti s urgentní karotickou trombendarterektomií u šesti pacientů s lehkým až těžkým iktem (NIHSS předoperačně 4 – 21), který vznikl na podkladě akutního uzávěru ACI. Práce ukazuje, že u vhodně selektovaných pacientů s akutní symptomatickou okluzí ACI je chirurgická léčba metodou bezpečnou a vysoce klinicky efektivní. Operace byla provedena v

průměru za 5,4 hodin od vzniku neurologické symptomatologie, technická úspěšnost s ohledem na dosažení rekanalizace ACI byla 100%, k regresi neurologického deficitu došlo u všech pacientů a dobrého funkčního výsledku ve třech měsících ( $mRS \leq 2$ ) bylo dosaženo u 83,3% pacientů. Autoři v práci mimo jiné poukazují na význam moderních zobrazovacích metod, zejména perfuzních, které dokáží s vyšší senzitivitou a specificitou detekovat okrsky mozkové tkáně již ireverzibilně ischemicky poškozené a oblasti pouze hypoperfundované, ale vitální. Na základě CT perfuzních skenů mozku je tak možno lépe selektovat pacienty, kteří mohou z urgentní karotické trombendarterektomie profitovat.

## **2.5 Doporučení k léčbě symptomatické stenózy arteria carotis interna**

Sekundární prevenci ischemické CMP u pacientů se symptomatickou stenózou ACI se věnuje řada doporučení. K nejnovějším doporučením na management pacientů s aterosklerotickým postižením karotického a vertebrálního řečiště patří směrnice ESVS z roku 2017, která uvádí [111]:

- U pacientů se symptomatickou 70 – 99% stenózou ACI v průběhu předcházejících šesti měsíců je doporučena CEA za podmínky, že riziko perioperační morbidita a letality je <6% **(třída I, stupeň A)**.
- U pacientů se symptomatickou 50 – 69% stenózou ACI v průběhu předcházejících šesti měsíců může být CEA zvážena za podmínky, že riziko perioperační morbidita a letality je <6% **(třída IIa, stupeň A)**.
- U pacientů se symptomatickou stenózou ACI 50 – 99% v průběhu předcházejících šesti měsíců, kteří jsou starší více než 70 let, by měla být preferována CEA před CAS **(třída I, stupeň A)**.
- Pokud je indikována revaskularizace u pacientů, kteří byli z karotického povodí symptomatictí v předcházejících šesti měsících a jsou mladší 70 let, může být CAS zvážen



jako alternativa k CEA za podmínky, že riziko perioperační morbidity a letality je <6% **(třída IIb, stupeň A)**.

- CEA ani CAS není doporučen u symptomatických pacientů s preokluzí ACI. Výjimkou může být pouze rekurentní symptomatologie i přes optimální medikamentózní léčbu **(třída III, stupeň C)**.
- Pokud je u symptomatických pacientů se stenózou ACI 50 – 99% indikována revaskularizace, měla by být provedena co nejdříve, nejlépe během 14 dnů od vzniku symptomů **(třída I, stupeň A)**.
- U pacientů, kteří podstupují revaskularizaci během 14 dnů od nástupu symptomů, by měla být preferována CEA před CAS **(třída I, stupeň A)**.
- S cílem minimalizovat rizika pooperačního intracerebrálního krvácení by revaskularizace měla být odložena u pacientů, kteří utrpěli invalidizující CMP ( $mRS \geq 3$ ), kteří mají ložisko cerebrální ischemie větší než je třetina povodí ACM nebo alterované vědomí **(třída I, stupeň C)**.
- U pacientů s 50 – 99% stenózou ACI, která se manifestuje jako SIE nebo crescendo TIA, může být zvážena urgentní CEA, nejlépe v průběhu 24 hodin **(třída IIa, stupeň C)**.
- Časná CEA (v průběhu 14 dnů) může být zvážena u symptomatických pacientů se stenózou ACI 50 – 99%, kteří byli léčeni IVT a pokud po léčbě došlo k rychlé regresi neurologického deficitu ( $mRS \leq 2$ ), případný cerebrální infarkt je menší než třetina povodí ACM, je rekanalizovaný kmen ACM a je vyloučeno cerebrální krvácení nebo edém **(třída IIa, stupeň C)**.
- U recentně symptomatických pacientů s 50 – 99% stenózou ACI a s nepříznivými anatomickými poměry nebo závažnými komorbiditami, na základě kterých jsou tyto pacienti považováni za vysoce rizikové pro CEA, může být zvážen CAS jako alternativa k CEA za podmínky, že riziko perioperační morbidity a letality je <6% **(třída IIb, stupeň B)**.

Uvedená doporučení ESVS lze považovat za velmi racionální. Zcela správně zohledňují skutečnost, že CAS je stále zatížen většími riziky periprocedurální CMP nebo smrti, a že pro pacienty v průměrném riziku pro chirurgický výkon není zcela ekvivalentní alternativou k CEA, jak uváděla některá předchozí doporučení [112, 113]. Dále adekvátně berou do úvahy, že v časném období ( $\leq 14$  dnů), ve kterém má být karotická revaskularizace optimálně provedena, je CAS s ohledem na periprocedurální rizika stále signifikantně rizikovější a má být jednoznačně preferována CEA. A v neposlední řadě počítají i s faktorem věku, kdy pro pacienty starší 70 let opět jednoznačně preferují CEA. Zcela nově v porovnání s předchozími směrnicemi se věnují i problematice CEA po IVT. Ve světle nových dat lze za pozitivní považovat i aktivnější přístup k pacientům s nestabilní neurologickou symptomatologií, což je v kontrastu k předchozím doporučením, které se k revaskularizaci u těchto rizikových pacientů stavěly velmi rezervovaně [114].

### **3 Léčba asymptomatické stenózy arteria carotis interna**

#### **3.1 Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomii s medikamentózní terapií**

##### **3.1.1 VACS**

Nejstarší randomizovanou studií srovnávající CEA s medikamentózní léčbou u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI byla Veterans Affairs Cooperative Study, která v letech 1983 – 1987 nabrala celkem 444 mužů s angiograficky potvrzenou 50 – 99% stenózou ACI, kteří

byli sledováni v průměru 47,9 měsíců [115]. 30denní periprocedurální riziko CMP nebo smrti se zahrnutím komplikací spojených s předoperační DSA bylo v chirurgickém rameni studie 4,7%. CEA v této studii neprokázala signifikantní snížení rizika vzniku stejnostranné CMP v porovnání s medikamentózní terapií (4,7% versus 9,4%;  $p=0,06$ ) [115]. Dosažené výsledky mohou být ale ovlivněny relativně malým počtem pacientů ve studii.

Strategie léčby asymptomatických stenóz ACI je nicméně více než 20 let ovlivněna zejména dvěma studiemi: americkou ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) a evropskou ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) [116, 117]. Obě shodně prokázaly, že CEA v porovnání s medikamentózní léčbou přináší zhruba 50% relativní snížení rizika vzniku CMP v pěti letech, a to přibližně z 12% na 6%.

### **3.1.2 ACAS**

Studie Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study randomizovala v letech 1987 – 1993 celkem 1662 pacientů ve věku od 40 do 79 let s asymptomatickou 60 – 99% stenózou ACI [116]. Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí DUS a ti, kteří byli randomizováni do chirurgického ramene studie, podstoupili DSA. Analýza výsledků proběhla na základě principu „intention to treat“ (záměru léčby). Jakýkoliv iktus, který vznikl v souvislosti s předoperační angiografií, je zahrnut do chirurgické morbidity. Dle protokolu studie měli všichni nemocní užívat denně protidestičkovou terapii (ASA) a zároveň po celou dobu studie měla být optimalizována léčba rizikových faktorů – arteriální hypertenze, hypercholesterolemie a diabetu. Studie nicméně neuvádí, jaká byla compliance s medikamentózní terapií, současně neposkytuje ani data týkající se vývoje trendů v rozsahu poskytované medikamentózní terapie. CEA provádělo celkem 117 akreditovaných chirurgů v průběhu dvou týdnů od randomizace. Operační technika ani typ anestézie nebyly standardizovány. 30denní riziko CMP nebo smrti dosáhlo v chirurgické větvi studie 2,3 %. Výsledky byly publikovány v roce 1995 se střední

délkou následného sledování 2,7 let. Pětileté riziko stejnostranné CMP nebo jakékoliv periprocedurální CMP nebo smrti dopočítané metodikou podle Kaplan – Meiera dosáhlo v chirurgické skupině 5,1%, zatímco ve skupině léčené medikamentózně 11,0%. CEA tak vedla k pětileté RRR o 53% v porovnání s medikamentózní terapií ( $p=0,004$ ).

### **3.1.3 ACST**

Novější evropská studie Asymptomatic Carotid Surgery Trial randomizovala v letech 1993 – 2003 celkem 3120 pacientů s více než 60% stenózou ACI dle DUS, kteří neměli v posledních šesti měsících žádné projevy cerebrální či retinální ischemie [117]. Na rozdíl od studie ACAS, angiografická verifikace stenózy nebyla mandatorně vyžadována ani v jednom rameni studie, ale v případě potřeby mohla být provedena. Chirurgové ucházející se o účast museli předložit záznamy posledních 50 CEA s méně než 6% rizikem perioperačních komplikací. Chirurgická technika, použití karotického shuntu a volba anestézie byla ponechána na zvyklostech pracoviště. Pacienti v obou skupinách měli být zajištěni adekvátní medikamentózní léčbou zahrnující antihypertenziva, protidestičkové preparáty a hypolipidemika. S ohledem na medikamentózní terapii došlo v průběhu studie zejména k signifikantnímu nárůstu v užívání statinů. Zatímco v letech 1993 – 1996 pouze 17% pacientů v okamžiku randomizace užívalo statin, v letech 2000 – 2003 to bylo již 58%. Tento trend dále pokračoval i v průběhu následného sledování, takže po 10 letech užívalo statin více než 80% pacientů. Analýza výsledků proběhla stejně jako ve studii ACAS podle principu „intention to treat“. Periprocedurální 30denní riziko CMP nebo smrti bylo 2,8%. CEA v této studii signifikantně snižovala nejen pětileté riziko jakékoliv CMP, ale na rozdíl od studie ACAS i riziko invalidizující či fatální CMP. Pětileté riziko jakékoliv CMP dopočítané metodikou podle Kaplan – Meiera se zahrnutím periprocedurální morbidity tak v chirurgické větvi studie dosáhlo 6,4% v porovnání s 11,8% rizikem ve skupině pacientů léčených konzervativně ( $p<0,0001$ ). Pětileté riziko invalidizující či fatální CMP dosáhlo 3,5% v chirurgickém rameni studie, zatímco ve skupině

medikamentózně léčených pacientů bylo 6,1% ( $p=0,004$ ). Absolutní redukce rizika pro jakoukoliv CMP nebo smrt byla 5,4% v pěti letech a ARR invalidizující či fatální CMP byla 2,5% v pěti letech. Desetileté výsledky studie ACST pak potvrdily přetrvávající efekt CEA na redukcii rizika jakékoliv CMP v porovnání s medikamentózní terapií (13,4% versus 17,9%;  $p=0,009$ ) [118].

Studie ACAS i ACST sice neměly dostatečnou statistickou sílu na provádění analýz u specifických podskupin pacientů, nicméně obě ukázaly, že ne všichni nemocní z CEA profitují. V tomto ohledu je jedním z nejlépe diskutovaných témat vliv pohlaví a věku.

- **Pohlaví**

Studie ACAS vcelku jednoznačně prokázala, že CEA u žen nevede k významnému snížení rizika CMP [116]. Na druhou stranu studie ACST v pětiletých výsledcích deklarovala signifikantní redukcii rizika CMP i u žen, ale to jen za předpokladu, když do analýzy nebyly započítány perioperační komplikace [117]. Rovněž metaanalýza dat studií VACS, ACAS a ACST potvrdila, že ženy z preventivní CEA neprofitují [119]. Možným vysvětlením této skutečnosti je, že výskyt periprocedurálních komplikací je u žen vyšší, ale naopak riziko vzniku CMP na medikamentózní terapii je v porovnání s muži nižší. Menší rizikovost karotických stenóz u žen pak potvrzují i studie, které se zabývají histologickými charakteristikami aterosklerotických plátů [120]. Teprve desetileté výsledky studie ACST prokázaly, že CEA snižuje riziko jakékoliv CMP i u žen [118]. CEA tak u žen jednoznačně potřebuje delší časový horizont, aby se mohl naplno projevit její protektivní účinek, a proto by měla být zvažována jen v případě pacientek mladšího věku s dlouhou životní expektancí.

- **Věk**

Studie ACST hodnotila mimo jiné i efekt chirurgické intervence v závislosti na věku pacienta v okamžiku randomizace [117]. Jednou z limitací této subanalýzy ale bylo, že primárně

nekalkulovala s perioperačními komplikacemi. U pacientů starších 75 let byla absolutní redukce rizika CMP v průběhu pěti let pouze 3,3% a pokud by se započítaly i perioperační komplikace, CEA u této věkové kategorie nenabízela žádný benefit [117].

#### • Stupeň stenózy

Dalším zajímavým zjištěním studií ACAS i ACST bylo, že na rozdíl od symptomatických pacientů efekt CEA nerostl se zvyšujícím se stupněm stenózy ACI [116, 117]. Studie ACST separátně hodnotila výsledky u pacientů se stenózou <80% (celkem 1284 pacientů, průměrná stenóza 69%) a u pacientů se stenózou  $\geq$ 80% (celkem 1836 pacientů, průměrná stenóza 87%). Ve skupině <80% stenóz bylo pětileté riziko jakéhokoliv iktu (opět bez započítání perioperačních komplikací) u pacientů randomizovaných k CEA 2,1% zatímco u nemocných randomizovaných k medikamentózní léčbě 9,5%. Ve skupině  $\geq$ 80% stenóz pak bylo pětileté riziko jakéhokoliv iktu 3,2% v případě CEA a 9,6% u medikamentózní léčby. Z uvedených výsledků je tedy zřejmé, že u konzervativně léčených pacientů pětileté riziko jakéhokoliv CMP nebylo vůbec ovlivněno stupněm stenózy ACI [117].

#### • Okluze kontralaterální ACI

V rámci studie ACAS proběhla sekundární analýza s cílem verifikovat, zda přítomnost okluze kontralaterální ACI ovlivňuje efektivitu CEA [116]. Celkem 163 (10%) pacientů mělo vstupně na DUS verifikovanou okluzi kontralaterální karotidy. Do medikamentózního ramene studie bylo randomizováno 77 pacientů (47%) a do chirurgického 86 pacientů (53%). U operovaných pacientů bez okluze kontralaterální karotidy byla pětiletá ARR stejnostranné CMP dopočítaná metodikou podle Kaplan –Meiera 6,7%, zatímco u pacientů s okluzí kontralaterální karotidy byla chirurgická léčba spojená s 2% absolutním nárůstem pětiletého rizika v porovnání s medikamentózní terapií. Tento statisticky signifikantní rozdíl ( $p=0,047$ ) v efektu léčby na pětileté výsledky byl ovlivněn především velmi nízkým výskytem stejnostranné CMP v medikamentózním rameni studie u pacientů s okluzí kontralaterální karotidy (riziko pouze 3,5%

u pacientů s okluzí kontralaterální ACI versus 11,7% u pacientů bez okluze kontralaterální ACI,  $p=0,001$ ). Perioperační 30denní rizika přitom ale byla v chirurgické větvi studie srovnatelná v podskupině s okluzí kontralaterální ACI nebo bez okluze (2,3% versus 2,2%). Výsledky této subanalýzy tedy ukazují, že CEA u asymptomatických pacientů s okluzí kontralaterální ACI nepřináší žádný dlouhodobý benefit s ohledem na prevenci iktu či smrti [121].

## **3.2 Randomizované studie srovnávající karotickou endarterektomií a karotický stenting**

Doposud byly publikovány celkem čtyři RCT srovnávající CEA a CAS, které byly specificky zaměřené na asymptomatické pacienty [51-54]. Studie CREST byla sice primárně navržena pouze pro symptomatické pacienty, nicméně vzhledem k pomalému náboru nemocných byl její protokol v průběhu změněn a od roku 2005 byli zařazováni i pacienti s asymptomatickou stenózou ACI [57]. Studie nicméně poskytuje analýzy výsledků zohledňující symptomaticnost karotické stenózy.

### **3.2.1 LEXINGTON 2**

První publikovaná práce srovnávající CEA a CAS u asymptomatických pacientů byla tzv. Lexington 2 studie, která randomizovala celkem 85 nemocných s více než 80% stenózou ACI, z toho 42 k CEA a 43 k CAS [51]. Všichni pacienti užívali duální protidestičkovou terapii. V případě CAS nebyla použita cerebrální protekce. Periprocedurálně ani v jednom rameni studie nebyla zaznamenána TIA, iktus nebo úmrtí. Během následného čtyřletého sledování nedošlo u žádného pacienta k rozvoji iktu nebo významné restenózy krkavice [51].

### **3.2.2 CREST**

Studie CREST probíhala v letech 2000 – 2008 ve 108 centrech v USA a devíti centrech v Kanadě [57]. Zařazeno bylo celkem 2 502 nemocných, přičemž 1181 pacientů bylo asymptomatických. Inkluzním kritériem k zařazení do studie byla u asymptomatických

pacientů stenóza ACI  $\geq 60\%$  podle DSA;  $\geq 70\%$  dle DUS a  $\geq 80\%$  dle CTA event. MRA, pokud byla stenóza dle DUS mezi 50 – 69%. Z asymptomatických pacientů bylo 594 randomizováno k CAS a 587 k CEA [67]. Velkým kladem studie CREST byly přísné požadavky na kvalifikaci operatérů, a to zejména u CAS. Technika CEA závisela výhradně na operatérovi, v případě endovaskulární léčby byla povinnost použít stent a embolické protekční zařízení. Střední doba následného sledování byla 2,5 let. Primárním sledovaným cílem byl kombinovaný ukazatel jakékoliv CMP, smrti, IM periprocedurálně, nebo stejnostranná CMP ve čtyřech letech. S ohledem na primární periprocedurální sledovaný cíl (jakákoliv CMP, smrt nebo IM) nebyl u asymptomatických pacientů zaznamenán signifikantní rozdíl mezi CAS a CEA (3,5% versus 3,6%;  $p= 0,96$ ). Periprocedurální riziko jakékoliv CMP nebo smrti však bylo vyšší u CAS, rozdíl ale nebyl statisticky signifikantní (2,5% versus 1,4 %;  $p= 0,15$ ). Výskyt IM byl naopak nižší u CAS, ale opět bez statistické významnosti (1,2% versus 2,2%;  $p=0,20$ ). Zásadní limitací těchto analýz provedených na jednotlivých podskupinách pacientů je jejich nedostatečná statistická síla.

### **3.2.3 ACT 1**

Asymptomatic Carotid Trial byla další prospektivní multicentrická studie, která v letech 2005 – 2013 randomizovala asymptomatické pacienty ke stentingu a endarterektomii v poměru 3:1 [52]. Podmínkou k zařazení do studie byla karotická stenóza 70 – 99% dle DUS nebo DSA, absence kontralaterální karotické stenózy větší než 60%, věk maximálně 79 let a nesmělo se jednat o nemocné s předpokládaným vysokým rizikem operačních komplikací. Kvalifikace operatérů pro stenting i endarterektomii byla založena na posouzení odbornou společností, byl stanoven požadavek na předchozí zkušenost s více než 25 výkony na každého investigátora s objektivně dokumentovanými recentními výsledky. Studie zahrnovala i tzv. zaváděcí fázi, během které centra ucházející se o participaci musela prokázat zkušenosti s instrumentáři na alespoň dvou případech, než mohla začít randomizovat pacienty. Podle designu studie mělo být



původně zařazeno 1658 pacientů, nicméně vzhledem k pomalému náboru byla randomizace předčasně ukončena po registraci 1453 (88%) nemocných (CAS 1089 pacientů, CEA 364 pacientů). Během CAS byla rutinně používána distální protekční zařízení. Rozhodnutí o použité technice CEA, způsobu anestézie a neuromonitoringu záviselo výhradně na operujícím chirurgovi. Pacienti podstupující endovaskulární výkon byli zajištěni duální protidestičkovou terapií. Primárním sledovaným cílem byl kombinovaný ukazatel jakékoliv CMP, smrti nebo IM během 30 dnů od výkonu a stejnostranná CMP v průběhu 365 dnů od výkonu. Studie byla postavena na základě „non-inferiority“ designu. V periprocedurálním 30denním období bylo ve skupině CAS více drobných CMP v porovnání s CEA, rozdíl však nebyl statisticky signifikantní (2,4% versus 1,1%;  $p=0,20$ ). Četnost invalidizujících iktů byla v obou skupinách srovnatelná (0,5% versus 0,3%;  $p=1,00$ ). Stejně tak nebyl signifikantní rozdíl v periprocedurálním výskytu kombinovaného ukazatele pro jakoukoliv CMP, smrt a IM (3,3% versus 2,6%;  $p=0,60$ ). 30denní riziko jakéhokoliv iktu nebo smrti pak dosáhlo ve skupině CAS 2,9%, ve skupině CEA 1,7%, opět bez statisticky signifikantního rozdílu ( $p=0,33$ ). Míra kombinovaného ukazatele pro primární sledovaný cíl v jednom roce dopočítaná metodikou podle Kaplan – Meiera dosáhla 3,8% v endovaskulární skupině a 3,4% v chirurgickém rameni studie. Rozdíl mezi oběma porovnávanými skupinami tak byl menší než předem definovaná 3% hranice pro non-inferioritu, což vedlo k závěru, že CAS není horší v porovnání s endarterektomií.

Pětiletá pravděpodobnost přežití bez stejnostranného iktu (po vyloučení periprocedurálních komplikací) dopočítaná podle Kaplan – Meiera byla 97,8% ve skupině stentingu a 97,3% ve skupině endarterektomií ( $p=0,51$ ), což potvrzuje, že obě metody jsou z dlouhodobého hlediska v prevenci ischemické CMP stejně efektivní [52].

### 3.2.4 SPACE 2

Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy 2 probíhala v Německu, Rakousku a Švýcarsku [53]. V reakci na rostoucí evidenci o efektu moderní medikamentózní terapie na snížení rizika ischemické CMP byla primárně navržena jako tříramenná a měla otestovat, zda je moderní farmakoterapie v dlouhodobé prevenci CMP stejně efektivní jako léčba chirurgická nebo endovaskulární. Studie měla pacienty randomizovat v poměru 1:2:2 do skupiny BMT, CEA a CAS. Teprve v situaci, pokud by byl prokázán efekt invazivní léčby, měla proběhnout sekundární analýza srovnávající CEA a CAS. Vzhledem k pomalému náboru pacientů byl v roce 2013 design studie pozměněn na dvě paralelní randomizované studie porovnávající BMT s CEA (SPACE–2A) a BMT s CAS (SPACE–2B). Nicméně ani tato změna v protokolu studie nevedla k urychlení náboru pacientů a studie byla po pěti letech v roce 2015 předčasně ukončena po randomizaci celkem 513 pacientů. Do studie byli zařazeni pacienti se stenózou ACI 70 – 99% podle DUS, ve věku 50 – 85 let, kteří byli stejně vhodní pro léčbu CEA i CAS a v posledních 180 dnech neprodělali ischemickou cerebrovaskulární příhodu. Minimální požadavek na kvalifikaci operátorů bylo alespoň 40 provedených výkonů, a to jak pro CEA, tak i pro CAS, anebo minimálně 20 výkonů s periprocedurálním rizikem <6% provedených v rámci studie SPACE-1. Všichni pacienti v endovaskulárním rameni studie museli být zajištěni duální protidestičkovou terapií, nicméně použití protekčního zařízení nebo stentu bylo necháno na rozhodnutí intervenčního specialisty. 30denní riziko jakéhokoliv iktu nebo smrti bylo ve skupině CEA 1,97% (4 pacienti z 203) a ve skupině CAS 2,54% (5 pacientů ze 197). V období 30 dnů od randomizace nebyl mezi 113 pacienty zařazenými do ramene BMT zaznamenán žádný iktus nebo smrt. I když studie byla předčasně ukončena, pokračuje aktuálně sledování zařazených pacientů s cílem získání dlouhodobých dat (kumulativní incidence jakéhokoliv perioperačního iktu a smrti anebo stejnostranného iktu v pěti letech) k dalším analýzám [53].

### 3.2.5 MANNHEIM

V roce 2017 publikoval Mannheim výsledky monocentrické studie, která randomizovala celkem 136 pacientů ke stentingu a endarterektomii v poměru 1:1 [54]. Zařazeni byli nemocní se stenózou ACI >70% zjištěnou na DUS a následně verifikovanou podle CTA nebo MRA, kteří v posledních šesti měsících neprodělali stejnostrannou cerebrovaskulární příhodu a neměli předchozí intervenci na stejnostranné krkavici, a u kterých se předpokládalo, že budou z invazivní terapie profitovat. Periprocedurálně byla v každé skupině zaznamenána jedna stejnostranná CMP, žádný pacient nezemřel. Střední doba následného sledování byla 26 měsíců, během které nedošlo ani u jednoho pacienta ke vzniku pozdního iktu [54].

### 3.2.6 SAPPHIRE

Z hlediska léčby pacientů s asymptomatickou stenózou ACI je zajímavá i americká multicentrická studie SAPPHIRE [56]. Studie sice zahrnuje i symptomatické pacienty, ale výsledky referuje s ohledem na stav symptomatičnosti karotické stenózy. Navíc většina z celkového počtu 334 randomizovaných pacientů byla asymptomatická se stenózou ACI více než 80% (238 pacientů; 70%). Studie je specifická tím, že byla zaměřena pouze na nemocné s vysokými riziky pro chirurgickou léčbu, a to buď v důsledku přidružených komorbidit (zejména kardiálních a plicních), nevhodných lokálních anatomických poměrů (okluze kontralaterální ACI, kontralaterální obrna nervus laryngeus recurrens, rekurentní stenóza po CEA, předchozí radikální chirurgické výkony na krku nebo ozařování krku) anebo vysokého věku (>80let). V případě CAS bylo povinné použití cerebrální protekce a duální protidestičková terapie. Operatéri byli relativně zkušení v obou technikách. Studie měla „noninferiority“ design s cílem otestovat hypotézu, že CAS není horší než CEA. Primárním sledovaným cílem studie byla kumulativní incidence smrti, jakékoliv CMP nebo IM v průběhu 30 dnů od výkonu, tj. periprocedurálně, anebo stejnostranné CMP nebo smrti mezi 31. dnem a jedním rokem. Studie byla předčasně zastavena pro pomalý náběr pacientů, nicméně „non-inferioritu“ CAS v

porovnání k CEA statisticky významně prokázala. Primární sledovaný ukazatel pro celou kohortu zařazených pacientů dosáhl u CAS 12,2% zatímco u CEA 20,1% ( $p=0,004$ ). Tyto relativně horší výsledky pro CEA byly způsobeny zejména vyšší incidencí IM (7,5% versus 3,0%) a vyšší letalitou (13,5% versus 7,4%).

V podskupině asymptomatických pacientů dosáhla incidence kombinovaného ukazatele jakékoliv CMP, IM a smrti v 30denním periprocedurálním období 5,4% pro CAS a 10,2% pro CEA [56]. S ohledem na tato vysoká periprocedurální rizika by zejména pro asymptomatické pacienty neměly být výsledky studie SAPHIRE interpretovány ve smyslu, že CAS není horší než CEA, ale že naprostá většina těchto vysoce rizikových nemocných měla být primárně léčena konzervativně.

### **3.2.7 Aktuálně probíhající studie**

Aktuálně v Evropě probíhají paralelně dvě velké randomizované studie. ACST-2 je zaměřena výhradně na pacienty s asymptomatickou stenózou ACI, u kterých je revaskularizace považována za nezbytnou, ale není jasné, zda mají být léčeni pomocí CEA nebo CAS [122]. Primárním sledovaným cílem je srovnání periprocedurálních rizik (výskyt IM, CMP a smrti) a pětiletá prevence CMP. Studie začala v roce 2008 a plánuje dokončit nábor 3600 pacientů v průběhu roku 2020. Pětileté výsledky by měly být k dispozici v roce 2021. S ohledem na CAS studie umožňuje použití jakéhokoliv typu stentu a cerebrální protekce, které mají CE (Conformité Européene) certifikát. Cerebrální protekce je pouze doporučena, aktuálně 68% výkonů bylo zajištěno pomocí filtrů, 17% s využitím balónů a 15% výkonů bylo provedeno bez použití protekčního zařízení [123].

Studie ECST-2 randomizuje jak asymptomatické, tak i symptomatické pacienty s více než 50% stenózou ACI s cílem porovnat rizika a benefity samotné moderní farmakologické léčby proti okamžité revaskularizaci. Protokol studie sice předpokládá, že většina pacientů zařazených k invazivní léčbě bude léčena CEA, nicméně povoluje i použití CAS. Primárním sledovaným

cílem je kombinovaný parametr pro výskyt smrti, která nevznikla v souvislosti s CMP v průběhu 30 dnů od revaskularizace a jakákoliv CMP v průběhu následného sledování v délce minimálně pěti let [124].

Ve Spojených státech a Kanadě pak probíhá studie CREST-2, která je navržena jako dvě paralelní randomizované studie porovnávající u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI BMT s CEA a BMT s CAS [125]. Tento design je analogický k upravené studii SPACE-2 a vychází z předpokladu, že ne všichni pacienti jsou stejně vhodní kandidáti k CEA a CAS. Primárním sledovaným cílem pro obě studie je kombinovaný parametr pro jakoukoliv CMP a úmrtí v průběhu 44 dnů od randomizace, tj. periprocedurálně a stejnostranná CMP během následujících čtyř let. Jedním ze zajímavých sekundárních cílů studie je pak hodnocení vlivu revaskularizace na úroveň kognitivních funkcí.

### **3.3 Kontroverze v léčbě asymptomatické stenózy arteria carotis interna**

Do současnosti bylo publikováno relativně velké množství studií zabývajících se léčbou pacientů s asymptomatickou stenózou ACI. Přestože řada z nich představuje z hlediska EBM důkazy nejvyšší úrovně, názory na tuto problematiku nejsou zdaleka jednotné. K nejvíce diskutovaným tématům aktuálně patří:

- **Pokles rizika vzniku ischemické CMP u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI léčených moderní medikamentózní terapií**

Zásadním argumentem, který zpochybňuje význam studií ACAS i ACST v současných doporučeních na léčbu pacientů s asymptomatickou stenózou krkavice, je opakovaně dokumentovaný a v čase setrvalý pokles rizika CMP u medikamentózně léčených pacientů [24, 126]. V 90. letech 20. století, tedy v období, kdy probíhaly studie ACAS i ACST, se průměrné roční riziko CMP u medikamentózně léčené asymptomatické stenózy ACI pohybovalo v rozmezí 2 – 2,5% [127]. Nová data nicméně ukazují, že toto riziko díky

optimalizaci farmakologické léčby aterosklerotického onemocnění pokleslo na 0,5 – 1%, tedy na úroveň, která odpovídá riziku po úspěšné karotické revaskularizaci [24, 126]. Kritici těchto recentních dat ale zpochybňují jejich validitu a poukazují na to, že pocházejí spíše z menších studií observačního charakteru, které neměly striktně stanovený protokol následného sledování, navíc často zahrnovaly i pacienty s menším stupněm stenózy ACI a řada nemocných v jejich průběhu podstoupila preventivní CEA. Argumentují, že dokud nebudou k dispozici vědecké důkazy nejvyšší úrovně, které by prokázaly, že BMT je v léčbě asymptomatické stenózy ACI stejně efektivní, ne-li efektivnější než CEA nebo CAS, neměla by se současná doporučení a klinická praxe měnit. Nicméně i v rámci studií ACAS a ACST lze pozorovat setrvalý trend v poklesu rizika CMP u medikamentózně léčených pacientů. Když byly v roce 1995 publikovány výsledky studie ACAS, pětileté riziko jakéhokoliv CMP v medikamentózním rameni studie dosáhlo 17,3%, což odpovídá ročnímu riziku 3,5%. Pětileté výsledky studie ACST publikované v roce 2004 ale ukazují, že u konzervativně léčených pacientů již došlo k poklesu rizika vzniku jakéhokoliv CMP na 11,8%, tj. 2,4% za rok. V roce 2010 pak výsledky studie ACST za její druhé pětileté období prokázaly další pokles rizika vzniku jakéhokoliv CMP u medikamentózně léčených pacientů na 7,2%, tedy na 1,4% za rok [128, 129]. Identický trend lze pozorovat i s ohledem na riziko stejnostranné CMP. V roce 1995 ve studii ACAS dosáhlo pětileté riziko stejnostranné CMP u medikamentózně léčených pacientů 11,0%, tj. 2,2% za rok.

V roce 2004 ve studii ACST toto riziko činilo již jen 5,3% (1,1% za rok), přičemž v druhém pětiletém období této studie pokleslo na pouhých 3,6%, tedy na 0,7% za rok. U medikamentózně léčených pacientů se v průběhu 15 let, kdy byly postupně publikovány výsledky studií ACAS a ACST, riziko jakéhokoliv iktu zmenšilo o 60% a riziko stejnostranného iktu dokonce o 70% [128, 129]. Tato pozitivní změna ve snížení rizik souvisejících s asymptomatickou stenózou ACI spočívá především v optimalizaci

farmakologické léčby aterosklerotického onemocnění, která se opírá zejména o agresivní léčbu dyslipidémie statiny, o protidestičkovou léčbu, přísnou korekci arteriální hypertenze a diabetu a samozřejmě o komplexní režimová patření, kde v popředí stojí stop kouření.

- **Pouze limitovaný benefit CEA v léčbě asymptomatické stenózy ACI spojený s velkými  
finačními náklady**

Studie ACAS i ACST sice shodně prokázaly, že CEA je v léčbě pacientů s asymptomatickou stenózou ACI efektivnější než samotná medikamentózní terapie, nicméně absolutní redukce rizika CMP byla již tehdy relativně malá. V rámci studie ACAS dosáhla pětiletá ARR pro stejnostrannou CMP 5,9%, což znamená, že CEA dokázala zabránit pouze 59 stejnostranným iktům na 1000 provedených operací za pět let. Pro jakoukoliv CMP pak pětiletá ARR dosáhla v obou studiích shodně 5,4%. CEA tak dokázala zabránit pouze 54 jakýmkoliv iktům na 1000 provedených operací za pět let [116, 117, 130]. Z pohledu pětileté prevence stejnostranné CMP tak bylo z 1000 provedených CEA 941 operací (94%) zbytečných a z hlediska prevence jakékoliv CMP bylo zbytečných 946 operací (95%) [131]. Zastánci invazivního přístupu v léčbě asymptomatické stenózy ACI ale argumentují, že společně s pokroky v medikamentózní terapii došlo v průběhu let i k významnému poklesu periprocedurálních rizik endarterektomie, takže klinický benefit karotických intervencí může být v konečném důsledku větší než ve studiích ACAS a ACST. Systematický přehled vycházející z více než 200 000 CEA provedených v letech 1991 – 2013 jednoznačně prokázal, že každoročně skutečně došlo k redukci perioperačního rizika iktu a smrti v průměru o 6%, takže v roce 2013 toto riziko činilo pouze 1,2% [132]. Nicméně i kdyby se výsledky studie ACAS hypoteticky přepočítaly na nulové perioperační riziko, tak by CEA v pěti letech dokázala zabránit pouze 82 iktům na 1000 provedených operací. Stále by tedy 918 operací (92%) bylo provedeno zcela zbytečně [131]. S vysokým počtem operací potřebných k zabránění relativně malého množství ischemických CMP bezpochyby

souvisí i otázka efektivity využití finančních zdrojů. Když bylo v tomto kontextu kalkulováno s daty ze Spojených států, tak v roce 2005 tam bylo provedeno celkem 122 986 CEA/CAS pro asymptomatickou stenózu ACI. Pokud by na tento počet karotických intervencí bylo aplikováno 2,3% periprocedurální riziko z ACAS, znamenalo by to, že by se do roku 2010 podařilo zabránit 7256 stejnostranným CMP, 115 730 karotických intervencí by bylo nepotřebných, přičemž náklady na tyto operace by činily 2,1 miliardy dolarů [131]. Ukazuje se, že moderní medikamentózní terapie asymptomatické stenózy ACI tak přináší nejen klinický benefit, ale v konečném důsledku může být 3 – 8krát efektivnější, co se týká vynaložených finančních nákladů [24].

- **Diskutabilní role CAS v léčbě pacientů s asymptomatickou stenózou ACI**

Aktuálně nejsou k dispozici výsledky velkých RCT, které by porovnávaly CAS a medikamentózní terapii v léčbě pacientů s asymptomatickou stenózou ACI. Indikace k CAS byly stanoveny na základě výsledků studií karotických endarterektomií. Je ale CAS skutečně stejně bezpečný a v konečném důsledku stejně efektivní jako CEA? I když výsledky studií CREST a ACT 1 neprokázaly statisticky významný rozdíl v 30denním periprocedurálním riziku CMP nebo smrti mezi CAS a CEA, riziko pro CAS v nich bylo téměř dvojnásobné a jen relativně těsně pod přípustnou hranicí 3% [52, 67]. Signifikantně vyšší periprocedurální rizika CAS pro jakoukoliv CMP a smrt u asymptomatických pacientů ale potvrdilo několik recentních metaanalýz, které vycházely výhradně z randomizovaných studií [133-135]. Navíc studie CREST i ACT 1 poměrně přísně selektovaly centra, která se ucházela o účast ve studii. Je tak otázkou, zda jejich relativně dobré perioperační výsledky jsou dosažitelné i mimo velké kontrolované studie. V tomto ohledu Paraskevas analyzoval výsledky více než 1 500 000 CEA a CAS za období 2008 – 2015, které vycházely z 21 vaskulárních registrů [136]. I když data z registrů mají své limitace, lépe odrážejí běžnou klinickou praxi než výsledky studií, které pocházejí z vysoce



specializovaných center. Pro CAS u asymptomatických pacientů devět z 21 registrů (43%) uvádělo periprocedurální riziko iktu a smrti větší než 3%, sedm registrů (33%) pak zaznamenalo periprocedurální riziko větší než 4% a ve třech registrech (14%) riziko iktu a smrti dokonce překročilo 5%. V případě CEA pouze jeden registr (5%) uváděl periprocedurální komplikace vyšší než 3%. S vědomím, že právě nízké procento periprocedurálních komplikací je základním předpokladem pro dosažení klinického benefitu v léčbě asymptomatické stenózy ACI, není aktuálně přínos CAS jednoznačně prokázán.

Chybějící konsenzus ohledně optimální strategie léčby asymptomatických pacientů pak dokládají i celosvětově významné rozdíly v počtech výkonů prováděných právě pro asymptomatické postižení extrakraniálního karotického řečiště. Například ve Spojených státech bylo v roce 2005 provedeno více než 90% karotických intervencí u asymptomatických pacientů, přičemž tento podíl pak v letech 2010 – 2013 poklesl na 60% [137, 138]. Podle registru VASCUNET podíl chirurgicky nebo endovaskulárně léčených asymptomatických stenóz ACI dosahuje v Itálii 70%, ve Švýcarsku a Maďarsku 40%, v Austrálii 30%, ve Velké Británii, Finsku, Švédsku a Norsku se pohybuje mezi 15 – 20%. Zcela opačným extrémem v porovnání se Spojenými státy nebo Itálií je Dánsko, kde asymptomatictí pacienti jsou výhradně léčeni konzervativně [138, 139]. Dalším důkazem o nejednotném názoru na léčbu pacientů s asymptomatickou stenózou krkavice je i výsledek on-line průzkumu provedeného v New England Journal of Medicine [140]. Respondenti se měli vyjádřit, jak by léčili 67letého muže, nekuřáka s hypertenzí a hyperlipidémií, který má 70 – 80% asymptomatickou stenózu ACI. Téměř polovina (49%) ze 4669 dotázaných by léčila uvedeného pacienta medikamentózně, 31% respondentů doporučovalo CEA, zatímco 20% by upřednostnilo CAS. Velká názorová diverzita na optimální léčbu pacientů s asymptomatickou stenózou ACI je přítomna i mezi jednotlivými odbornými specializacemi. V belgické studii byl proveden audit mezi kardiology,

neurology a cévními chirurgy, kteří měli odpovědět, jak by léčili 66letého muže s dobře kontrolovanými rizikovými faktory aterosklerózy s prokázanou 70 – 80% nepravidelnou asymptomatickou stenózou ACI [141]. Zatímco pouze 44% chirurgů by doporučilo samotnou BMT, většina kardiologů a neurologů by postupovala konzervativně.

### **3.4 Identifikace asymptomatických pacientů s vysokým rizikem vzniku ischemické cévní mozkové příhody**

Naprostá většina pacientů s asymptomatickou 60 – 99% stenózou ACI profituje z optimální medikamentózní terapie. To potvrdily již historické studie ACAS a ACST, kde více než 90% asymptomatických pacientů, kteří byli léčeni medikamentózně, neprodělalo v průběhu pěti až 10 let ischemickou CMP [116, 117, 131]. Jak tedy identifikovat těch necelých 10% pacientů, kteří jsou ve vyšším riziku vzniku ischemické CMP, a kteří z preventivního ošetření karotické stenózy profitují? V tomto ohledu je aktuálně uváděno několik parametrů, a to jak klinických, tak zejména zobrazovacích, které mají potenciál tyto pacienty identifikovat.

#### **3.4.1 Morfologické charakteristiky rizikového aterosklerotického plátu**

Dlouhodobě narůstá zájem o nové diagnostické metody s možností detekce tzv. nestabilního (vulnerabilního) karotického plátu, který je spojen se zvýšeným rizikem rozvoje ischemické CMP. Prostá kvantifikace karotické stenózy pro predikci rizika vzniku CMP se totiž u asymptomatických pacientů ukázala jako nespolehlivá [116, 117, 142]. Aktuální zájem se tak soustředí na komplexní posouzení morfologie a složení aterosklerotického plátu s cílem detekovat rizikové znaky, které mají potenciál lépe selektovat pacienty ve vysokém riziku vzniku CMP než samotná karotická stenóza. Definovat vulnerabilní plát bylo a stále je předmětem mnoha vědeckých aktivit. V současnosti je již identifikováno několik morfologických charakteristik vysoce rizikového plátu v karotidě. Jedná se především o ulcerace povrchu plátu, na lipidy bohaté nekrotické jádro (lipid rich necrotic core; LRNC), zúženou nebo prasklou fibrózní čepičku (fibrous cap; FP), krvácení do plátu (intraplaque

haemorrhage; IPH), neovaskularizaci plátu (intraplaque neovascularization; IPN) a zánětlivé změny [143, 144]. Význam těchto rizikových znaků byl opakovaně verifikován během histopatologických vyšetření symptomatických karotických plátů získaných při CEA. Pro hodnocení celkového rizikového potenciálu plátu je nicméně potřeba také zahrnout i jeho emboligenní potenciál prostřednictvím detekce mikroembolických signálů (MES) při transkraniální dopplerovské sonografii (TCD) a zobrazení klinicky němých ischemických ložisek mozku jako známek proběhlé embolizace do mozkových tepen [145-148].

Detailní analýza karotického plátu s detekcí nestabilních znaků a s posouzením jejich vývoje v čase může pomoci optimalizovat terapeutický přístup u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI a může významně zpřesnit selekci pacientů vhodných pro karotickou revaskularizaci [149]. Mezi běžně dostupné zobrazovací metody dnes patří zejména DUS, CT, MR, TCD. Pozitronová emisní tomografie má v současné rutinní klinické praxi zcela marginální využití pro detekci zánětu v aterosklerotickém plátu. Další invazivní zobrazovací modalita jako intravaskulární ultrasonografie, optická koherenční tomografie, mikrooptická koherenční tomografie a blízká infračervená spektroskopie jsou předmětem probíhajícího výzkumu [150]. Všechny zde uvedené zobrazovací metody mají nicméně odlišný potenciál odhalit jednotlivé známky nestability karotického plátu.

#### ***3.4.1.1 Duplexní sonografie***

Ultrazvuk (UZ) je bezesporu klinicky nejvíce využívaná zobrazovací modalita v diagnostice aterosklerotického postižení extrakraniálního karotického řečiště. Analýza morfologie aterosklerotického plátu v tzv. B-obraze při ultrazvukovém vyšetření je založena na zhodnocení jeho echogenity, homogenity a povrchu. Nicméně vysoká inter- i intraobservační diskrepance při samotném vizuálním hodnocení nálezu je jednou z hlavních limitací této metody. Základním cílem UZ vyšetření je zejména odlišit rizikovější hypoechogenní pláty, asociované zřejmě s lipidovými okrsky a hemoragickým obsahem, od hyperechogenních, které korespondují s obsahem fibrinu a kalcia a jsou považovány za stabilnější [150].

V rámci studie ACST byla provedena analýza sledující vzájemný vztah mezi echogenitou aterosklerotického plátu a rizikem vzniku ischemické CMP [151]. Zahrnuto bylo celkem 814 pacientů primárně randomizovaných do medikamentózního ramene studie, u kterých byla vstupně hodnocena echogenita aterosklerotického plátu. Jako tzv. echolucentní (anechogenní) byly označeny takové léze, jejichž měkká část tvořila více než 25% plátu. Jednou z významných limitací této analýzy byl právě subjektivní způsob hodnocení echogenity plátu. Pětileté riziko stejnostranné CMP dopočítané metodikou podle Kaplan – Meiera bylo signifikantně vyšší u pacientů s echolucentními pláty v porovnání s pacienty s echogenními pláty (8,0% versus 3,1%,  $p=0,009$ ). Echoluce aterosklerotického plátu tak signalizovala 2,5násobné zvýšení rizika vzniku stejnostranné CMP v pěti letech. Metaanalýza z roku 2015 provedená na 2095 asymptomatických pacientech s 50 – 99% stenózou ACI prokázala, že dominantně echolucentní pláty jsou spojeny s 2,61násobně vyšším rizikem vzniku ipsilaterální ischemické CMP v porovnání s echogenními pláty ( $p=0,001$ ) [152]. Pacienti s těmito nestabilními pláty měli 30měsíční riziko ischemické CMP 10,3% (4,1% za rok), zatímco u pacientů s výhradně echogenními pláty dosáhlo riziko 4,1%, tj. 1,6% za rok.

S cílem snížit vliv subjektivního hodnocení morfologie plátu vyšetřujícím jsou v klinické praxi uplatňovány i různé techniky digitální analýzy obrazu. Gray scale median (GSM) je počítačové měření průměrné echogenity plátu. I když není jasný konsenzus hraničních hodnot GSM k definici nestabilního plátu, v principu nízké hodnoty korespondují s hypoechogenními pláty, které jsou spojeny s vyšším rizikem budoucího iktu [153, 154]. Zásadní limitací GSM je, že poskytuje pouze průměrnou hodnotu echogenity plátu, ale současně postrádá schopnost ohodnotit jednotlivé histologické komponenty plátu a jejich distribuci [155].

Ve studii Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) bylo hodnoceno několik počítačově analyzovaných parametrů ultrazvukových charakteristik plátů k predikci rizika mozkové příhody [156, 157]. Echogenní pláty s  $GSM > 30$  byly spojeny s velmi nízkým (0,6%)

ročním rizikem mozkové příhody, které vzrostlo na 1,6% v případě aterosklerotických plátů s GSM 15 – 30. Echolucentní pláty s GSM <15 pak měly roční riziko iktu 3,6%. Dalšími počítačově zpracovanými parametry hodnocenými ve studii ACSRS byly plocha plátu a plocha juxtaluminálních tmavých okrsků (juxtaluminal black area; JBA). Pacienti s plochou plátu <40mm<sup>2</sup> měli roční riziko iktu 1,0%. Pláty 40 – 80mm<sup>2</sup> byly spojeny s 1,4% ročním rizikem mozkové příhody. Nejvyšší riziko (4,2% ročně) vzniku ischemické CMP bylo u aterosklerotických lézí, jejichž plocha přesáhla 80mm<sup>2</sup> [156]. JBA představují rizikové hypoechogenní oblasti plátu, které jsou v bezprostředním kontaktu s lumenem cévy a u kterých není detekovatelná echogenní čepička. Pětileté riziko iktu dopočítané metodikou dle Kaplan – Meiera bylo 2% u 706 pacientů s JBA <4mm<sup>2</sup>, 7% u 171 pacientů s JBA od 4 do 8mm<sup>2</sup>, 16% u 46 pacientů s JBA 8 až 10mm<sup>2</sup> a 25% u pacientů, kde velikost JBA byla ≥10mm<sup>2</sup>. JBA > 8mm<sup>2</sup> byla rovněž schopna identifikovat pacienty v riziku vzniku fatálního iktu. Fatální iktus se objevil u 0,2% pacientů, kteří měli JBA <8mm<sup>2</sup>, zatímco u pacientů s JBA ≥8mm<sup>2</sup> dosáhl 4,1% [157]. Kombinace celkové plochy plátu >95mm<sup>2</sup> s velikostí plochy JBA >6mm<sup>2</sup> predikuje s 90% spolehlivostí histologický nález nestabilního

aterosklerotického plátu [158].

Dalším morfologickým znakem aterosklerotického plátu spojeným s vyšším rizikem vzniku ischemické CMP u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI je nerovnost či ulcerace povrchu karotického plátu. V rámci studie North Manhattan Stroke Study bylo sledováno celkem 1939 pacientů, z nichž pouze 5,5% vykazovalo na DUS nepravidelnosti povrchu karotického plátu. Přítomnost nerovného plátu byla nezávisle asociována se zvýšeným rizikem ischemické CMP oproti pacientům bez plátu [159]. Madani et al. v observační studii na 253 asymptomatických pacientech se 60 – 99% stenózou ACI prokázali, že nález tří a více mikroulcerací aterosklerotických plátů na UZ s vysokým rozlišením byl spojen se signifikantním nárůstem rizika iktu či smrti ve třech letech v porovnání s pacienty, kteří ulcerace plátů neměli nebo měli ulcerací méně (18% versus 2%; p=0,03) [160]. Využití 3D UZ zobrazení se jeví efektivnější v

detekci ulcerací plátů než 2D zobrazení (16,1% versus 6,5%) [161]. Rovněž kontrastní UZ napomáhá přesnějšímu zobrazení rozhraní mezi povrchem aterosklerotického plátu a lumenem cévy. V porovnání s 2D módem a barevným Dopplerovským zobrazením má kontrastní UZ v detekci ulcerací vyšší senzitivitu, specificitu i intra- a interobservační shodu [162].

#### **3.4.1.2 Magnetická rezonance**

Magnetická rezonance je aktuálně považována za zlatý standard v analýze morfologie a složení aterosklerotického plátu. Zobrazování plátu pomocí MR prokázalo schopnost identifikovat vysoce rizikové pláty, a to jak u symptomatických tak i u asymptomatických pacientů [163]. Významnými limitacemi MR jsou ale dlouhé vyšetřovací časy, využívané zobrazovací sekvence jsou velmi senzitivní na pohybové artefakty, vyšetření je cenově náročné a stále omezeně dostupné [150].

Jednou z nejvíce prozkoumaných a současně nejčastěji sledovaných MR charakteristik aterosklerotického plátu je IPH. Bývá detekována se senzitivitou 82 – 97 % a specificitou 74 – 100% [164, 165]. Podle stáří je čerstvá IPH hyperintenzní v T1 vážených a hypointenzní nebo izointenzní v T2 vážených a proton denzitně vážených sekvencích, recentní IPH je hyperintenzní na všech zmíněných zobrazeních a starší (organizovaná) IPH je ve všech těchto zobrazeních hypointenzní [166, 167]. Byla prokázána poměrně silná korelace mezi IPH na MR a histopatologickým nálezem [168, 169]. Stejně tak byla nalezena i silná asociace mezi přítomností IPH na MR a rizikem vzniku ischemické cerebrovaskulární příhody. Gupta et al. prokázali, že přítomnost IPH na MR je u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI spojena s 3,66násobným rizikem rozvoje ischemické CMP [163]. V metaanalýze Schindlera et al. riziko ischemické CMP u asymptomatických pacientů s prokázanou IPH na MR vzrostlo téměř osminásobně v porovnání s pacienty bez IPH, přičemž odhadované roční riziko vzniku ischemické cerebrovaskulární příhody činilo pro pacienty s IPH 5,4% [170].

LRNC lze detekovat na MR se senzitivitou 82 – 100 % a specificitou 40 – 100 % [165, 167,

168]. I když rozlišení mezi LRNC a IPH je dominantou této metody, může být složité, protože IPH je často rozptýlena v rámci lipidových okrsků LRNC. Nutná je tak kombinace několika zobrazovacích sekvencí k odlišení těchto dvou patologií. Zatímco IPH je hyperintenzní v T1 vážených a time-of-flight sekvencích, LRNC je hyperintenzní jen v T1 vážených a izointenzní na time-of-flight obrazech [167]. Pro hodnocení prognostického významu je podstatná nejen vlastní detekce LRNC, ale taky i kvantifikace, protože vzrůstající objem lipidových okrsků může finálně vyústit v rupturu povrchu aterosklerotického plátu [171]. Stejně jako pro IPH byla pro LRNC potvrzena silná korelace mezi MR nálezem a histologickým vyšetřením [165, 167]. Přítomnost LRNC na MR je u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI spojena s téměř šestinásobným nárůstem rizika vzniku ischemické CMP [163].

MR je také výbornou metodou k detekci ulcerace plátu dosahující senzitivity 80 % a specificity 70 % [172]. Fibrózní povrch se zobrazuje jako juxtaluminální hypointenzní lineární struktura v time-of-flight sekvencích a izointenzní struktura v T1, T2 vážených a proton denzitně vážených sekvencích. Její absence značí buďto ztenčení nebo rupturu fibrózního povrchu plátu [143].

### ***3.4.1.3 Počítačová tomografie***

CT angiografie je dlouhodobě ověřená metoda dominující v hodnocení stupně karotické stenózy. Na rozdíl od UZ je schopna zobrazit a spolehlivě posoudit i vysoko lokalizované léze nebo stenózy v terénu extrémně vinutého extrakraniálního karotického řečiště. CT vyšetření umožňuje multiplanární rekonstrukce ve všech třech rovinách, poskytuje vysoké prostorové rozlišení a přesnou identifikaci plátu, nicméně vyžaduje použití bolusu kontrastní látky s rizikem alergické reakce a potenciální nefrotoxicity a představuje rovněž radiační zátěž.

Multidetektorová CTA je velmi přesná metoda v detekci ulcerací aterosklerotického plátu se střední až dobrou senzitivitou (60 – 94%) i specificitou (70 – 99%) v porovnání s histologickými nálezy [143]. Velmi dobrou senzitivitu vykazuje CT i pro nález kalcifikací, které jsou charakteristické svou vysokou denzitou (průměrně 250 Hounsfieldových jednotek; HU) [173].

Na druhou stranu u hypodenzních znaků plátů jako jsou IPH, neovaskularizace, LRNC a fibrózní tkáň, dochází k významnému překryvu průměrných denzit mezi těmito strukturami, což limituje využití této metody v analýze plátu. V principu lze ale říct, že čím je nižší denzita plátu, tím je menší jeho stabilita. IPH je charakterizována velmi nízkými HU hodnotami (-17 až 31 HU). Multidetektorové CTA je schopno detekovat pláty komplikované hemoragií až se 100% senzitivitou a 64 – 70% specificitou [143]. Studie ukazují na poměrně dobrou korelaci mezi CTA nálezem velkých hemoragií do plátu a histologickým vyšetřením [174]. LRNC aterosklerotického plátu je charakterizované jako hypodenzní oblast s denzitami mezi 25 až 32,6 HU [174, 175].

Dynamické kontrastní zobrazení se zdá být velmi přínosnou technikou k ohodnocení stability metodou multidetektorové CTA. Progresivní zvyšování denzity v HU od brzké do pozdní fáze značí stabilitu plátu. Naopak u nestabilních plátů dochází v pozdní fázi k poklesu denzity, a to pravděpodobně v důsledku přítomné neovaskularizace, která způsobuje rychlejší vymytí kontrastní látky z plátu [173].

### **3.4.2 Detekce cerebrální mikroembolizace**

Vzhledem k tomu, že karotická stenóza způsobuje cerebrální ischemii v naprosté většině případů mechanismem arterio-arteriální embolizace při ruptuře a nástěnné trombóze nestabilního aterosklerotického plátu, představuje detekce MES při TCD způsob identifikace potenciálně rizikových stenóz ACI. V klinické praxi se pro detekci MES používají sektorové sondy o nízkých frekvencích 2–4 MHz. Standardní vyšetřovací přístup je přes transtemporální, transforaminální a transorbitální akustická okna, přičemž nejčastěji využívanou strukturou pro detekci MES je ACM [150].

Asymptomatic Carotid Embolic Study (ACES) byla prospektivní multicentrická observační studie, která měla za cíl zjistit, zda detekce MES u pacientů s  $\geq 70\%$  asymptomatickou stenózou ACI dle UZ predikuje riziko ischemické CMP [145]. Pacienti s detekovanými MES měli



2,54násobně ( $p=0,015$ ) vyšší riziko vzniku ischemického iktu nebo TIA v porovnání s pacienty bez mikroembolizace. Absolutní roční riziko stejnostranného ischemického iktu nebo TIA bylo 7,13% u pacientů s detekovanými MES, zatímco u pacientů bez průkazu embolizace toto riziko činilo pouze 3,04% [145]. Autoři studie současně provedli i metaanalýzu výsledků předchozích prací s tím, že data ze studie ACES byla do metaanalýzy zahrnuta. Hodnoceno bylo celkem 1144 pacientů. Detekce embolizace byla spojená se 7,57násobným ( $p=0,0008$ ) rizikem vzniku stejnostranného ischemického iktu nebo TIA v porovnání s pacienty bez průkazu cerebrální mikroembolizace [145]. Efektivitu TCD v detekci MES a v predikci rizika ischemické CMP potvrdily i další studie [176, 177]. Spence et al. rovněž ukázali, že TCD může být použita i ke sledování efektu medikamentózní terapie na emboligenní potenciál karotických plátů. Zavedení agresivní medikamentózní terapie do léčby aterosklerotického onemocnění u pacientů s  $\geq 60\%$  asymptomatickou stenózou ACI vedlo k signifikantní redukci prevalence spontánních mikroembolizací z 12,6 % na 3,7% ( $p<0,001$ ). Tato skutečnost měla za následek i signifikantní pokles výskytu nežádoucích kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (CMP, IM, potřeba CEA v důsledku rozvoje symptomatologie, smrt) ze 17,6% na 5,2%. TCD tak představuje efektivní nástroj k identifikaci pacientů, u kterých i přes optimální medikamentózní terapii dochází k dalším cerebrálním mikroembolizacím, a kteří tak mohou z profylaktického ošetření karotické stenózy profitovat [178]. Přínos TCD může být ještě významnější, pokud je vyšetření kombinováno s další zobrazovací modalitou. Topakian et al. navrhli, že kombinace detekce MES spolu s nálezem hypoechogenního plátu umožňuje významně lepší predikci rizika než použití každé metody samostatně. Absolutní roční riziko pro ischemickou CMP bylo u takto vysoce rizikových nálezů 8 % oproti skupině s nízkým rizikem, kde činilo méně než 1 % ročně [179].

### 3.4.3 Přítomnost klinicky němých mozkových infarktů na CT, MR

Přítomnost klinicky němých infarktů v ipsilaterální mozkové hemisféře u pacientů s významnou asymptomatickou stenózou ACI je dáována do souvislosti s vyšším rizikem vzniku nové ischemické CMP v porovnání s pacienty bez těchto změn. Prevalence klinicky němých mozkových infarktů na CT se u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI pohybuje v rozmezí 10 – 24% [147, 180-183]. V rámci studie ACSRS mělo celkem 821 pacientů vstupně provedeno CT mozku [147]. U 146 pacientů (17,8%) pak byly prokázány staré postischemické léze, které stranově korelovaly se sledovanou ACI, a u kterých byla vysoká pravděpodobnost, že vznikly na emboligenním podkladu. Pacienti s 60 – 99% stenózou ACI, u kterých byly vstupně na CT prokázány tyto klinicky němé emboligenní infarkty, měli trojnásobně vyšší riziko vzniku iktu v průběhu následného sledování než pacienti bez těchto mozkových infarktů (3,6% roční riziko vzniku iktu u pacientů s přítomností starých embolických infarktů versus 1,0% roční riziko u pacientů bez ischemických lézí). U pacientů s <60% stenózou ACI se asociace mezi přítomností klinicky němých emboligenních mozkových infarktů a rizikem vzniku ischemické CMP neprokázala [147]. Obdobná analýza byla provedena i na podskupině pacientů ze studie ACST [148]. Nemocní, u kterých byly vstupně verifikovány klinicky němé mozkové infarkty na CT, a to na rozdíl od studie ACSRS z jakéhokoliv teritoria (nikoliv pouze ipsilaterálně ke sledované ACI), nebo kteří již prodělali TIA či iktus, měli signifikantně vyšší riziko vzniku ischemické CMP v pěti (10,0% versus 7,0%;  $p=0,01$ ) a 10 letech (18,6% versus 12,8%;  $p=0,004$ ) v porovnání s pacienty bez starých ischemických lézí nebo bez anamnézy předchozí ischemické cerebrovaskulární příhody. Klinický benefit CEA na redukci rizika ischemické CMP byl signifikantně prokazatelný v obou skupinách pacientů, nicméně ARR byla u pacientů s předchozí cerebrální ischemií významně vyšší [148].

### 3.4.4 Progrese stenózy

Samotný stupeň stenózy ACI není aktuálně považován za spolehlivé kritérium k identifikaci asymptomatických pacientů ve vysokém riziku vzniku ischemické CMP [116, 117, 142]. Jak ale ukazují výsledky několika studií, progrese karotické stenózy v čase je spojena s nárůstem rizika rozvoje ischemické CMP. Jedním ze sekundárních sledovaných cílů studie ACSRS byla stratifikace rizika vzniku stejnostranné cerebrální či retinální ischemie v závislosti na progresi karotické stenózy [184]. Pacienti byli sledováni v šestiměsíčních intervalech pomocí DUS. Ve 4% případů byla pozorována regrese plátu, 76% aterosklerotických plátů zůstávalo stabilních, zatímco ve 20% případů došlo k progresi karotické stenózy. U pacientů, u kterých došlo k regresi plátu, bylo osmileté kumulativní riziko stejnostranného iktu 0%. Pokud byl plát stacionární, osmileté riziko stejnostranné CMP dosáhlo 9%, tj. 1,1% ročně, a pokud stenóza progredovala, osmileté riziko stejnostranné CMP narostlo na 16%, tj. 2% ročně. Hirt et al. analyzovali souvislost mezi progresí karotické stenózy a rizikem stejnostranné cerebrální ischemie na skupině medikamentózně léčených pacientů ze studie ACST [185]. Podle závažnosti karotické stenózy byli pacienti rozděleni do pěti kategorií (0 – 49%, 50 – 69%, 70 – 89%, 90 – 99%, okluze). Průměrná roční incidence progrese stenózy ACI byla 5,2%. V případě, že došlo k progresi stenózy o dvě kategorie, byla incidence stejnostranné ischemické cerebrovaskulární příhody v následujícím roce čtyřnásobně vyšší než v případě, kdy byla stenóza stabilní. Pokud došlo k progresi o tři kategorie, riziko narostlo sedminásobně. Na datech ze studie ACST byla provedena i analýza rizik souvisejících s progresí karotické stenózy do okluze [186]. U medikamentózně léčených pacientů se incidence vzniku okluze studované ACI pohybovala kolem 1% ročně. Pouze 13,6% pacientů mělo v okamžiku uzávěru ACI klinické příznaky cerebrální ischemie a u dalších 10% pacientů došlo k rozvoji ischemické CMP až s různě dlouhým časovým odstupem v průběhu následného sledování. V další práci Olin et al. sledovali přirozený vývoj středně významné 60 – 79% asymptomatické stenózy ACI u 465

pacientů [187]. Odhadované kumulativní riziko progresu stenózy na 80 – 99% bylo 5% během jednoho roku, 11% během dvou let a 20% v průběhu tří let. Pacienti, u kterých došlo k progresi stenózy, měli vyšší riziko vzniku stejnostranné CMP v porovnání s těmi, kde závažnost stenózy zůstala stacionární (12,5% versus 3,1%) [187]. Souvislost mezi progresí karotické stenózy a rizikem iktu prokázaly i další studie [188, 189]. Progrese stenózy je tak aktuálně považována za projev nestability aterosklerotického plátu vedoucí k nárůstu rizika vzniku ischemické CMP.

#### **3.4.5 Anamnéza cévní mozkové příhody z kontralaterálního karotického povodí**

Anamnéza prodělané TIA nebo iktu z kontralaterálního karotického povodí byla ve studii ACSRS spojena s trojnásobným nárůstem rizika vzniku ischemické CMP na straně sledované asymptomatické stenózy ACI v porovnání s pacienty bez předchozí kontralaterální manifestace [190]. K podobnému závěru dospěla i analýza dat medikamentózně léčených pacientů ve studii ACST. Pacienti, kteří před randomizací prodělali ischemickou cerebrovaskulární příhodu z kontralaterální ACI, měli v průběhu následujících pěti let signifikantně vyšší pravděpodobnost vzniku neurologické symptomatologie na straně sledované stenózy [185].

### **3.5 Doporučení k léčbě asymptomatické stenózy arteria carotis interna**

Léčbě pacientů s asymptomatickou stenózou ACI se věnuje řada mezinárodních i národních doporučení. Bohužel stále chybí jednoznačný konsenzus. Jednotlivá doporučení se odlišují jak s ohledem na vlastní indikaci k revaskularizaci, tak i z hlediska selekce pacientů, metody revaskularizace, definici středního a vysokého rizika pro CEA apod. [191]. Stále nejvíce citovaným doporučením je dokument vypracovaný společně 14 odbornými společnostmi v čele s American Heart Association z roku 2011, který s ohledem na revaskularizaci u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI uvádí [112]:

- Selekcí asymptomatických pacientů ke karotické revaskularizaci by měla být provedena na základě zhodnocení komorbidit, předpokládané doby přežití a dalších individuálních

faktorů a měla by zahrnovat podrobnou diskuzi o rizicích a benefitech výkonu s přihlédnutím k pacientovým preferencím (**třída I, stupeň C**).

- Provedení CEA u asymptomatických pacientů s více než 70% stenózou ACI je odůvodněné za podmínky nízkého perioperačního rizika CMP, IM a smrti (**třída IIa, stupeň C**).
- Preventivní CAS může být zvážen u vysoce selektovaných pacientů s asymptomatickou stenózou ACI (minimálně 60% podle DSA, 70% podle DUS), ale jeho efektivita ve srovnání s medikamentózní terapií není jednoznačně prokázána (**třída IIb, stupeň B**).

- U symptomatických nebo asymptomatických pacientů, kteří jsou z důvodů komorbidit (věk nad 80 let, srdeční selhání III a IV třídy dle New York Heart Association, ejekční frakce <30%, nestabilní angína pectoris, předpokládaná potřeba kardiochirurgické operace během 30 dnů, IM v posledních čtyřech týdnech, závažné chronické plicní onemocnění) ve vysokém

riziku komplikací jak pro CEA, tak CAS, není efektivita revaskularizace v porovnání s medikamentózní terapií jednoznačně prokázána (**třída IIb, stupeň B**). Uvedené doporučení tak zjevně připouští, že benefit revaskularizace u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI může být menší, než jaký uváděly historické studie ACAS a ACST a v obecné rovině radí ošetřovat pouze pečlivě vybrané nemocné. Zásadní limitací ale je, že neposkytuje dostatečný návod, jak tyto pacienty spolehlivě selektovat. Toto úskalí se snaží řešit nejnovější doporučení

ESVS z roku 2017 zaměřené management pacientů s aterosklerotickým postižením karotického a vertebrálního řečiště, které na základě dostupné evidence definuje seznam klinických a zorazovacích charakteristik, které mohou být spojeny s vyšším rizikem vzniku

CMP [111]. Konkrétně pro asymptomatické pacienty dokument uvádí:

- U pacientů s asymptomatickou 60 – 99% stenózou, se středním rizikem pro chirurgický výkon, s přítomností alespoň jednoho klinického nebo zobrazovacího parametru asociovaného s vyšším rizikem vzniku stejnostranné CMP, může být zvážena CEA za

podmínky, že dokumentované perioperační riziko iktu a smrti je menší než 3% a předpokládaná doba přežití je delší než pět let (**třída IIa, stupeň B**).

- U pacientů s asymptomatickou 60 – 99% stenózou, se středním rizikem pro chirurgický výkon, s přítomností alespoň jednoho klinického nebo zobrazovacího parametru asociovaného s vyšším rizikem vzniku stejnostranné CMP, může být CAS alternativou CEA za podmínky, že dokumentované perioperační riziko iktu a smrti je menší než 3% a předpokládaná doba přežití je delší než pět let (**třída IIb, stupeň B**).
- CAS může být zvážen u selektovaných asymptomatických pacientů se stenózou 60 – 99%, kteří jsou na základě multidisciplinárního zhodnocení považováni za vysoce rizikové pro chirurgický výkon, a kteří mají přítomen alespoň jeden klinický nebo zobrazovací parametr spojený s vyšším rizikem vzniku CMP, a to za podmínky, že dokumentované perioperační riziko iktu a smrti je menší než 3% a předpokládaná doba přežití je delší než pět let (**třída IIb, stupeň B**).

Dokument uvádí, že mezi klinická a zobrazovací kritéria, která mohou být spojena s vyšším rizikem vzniku CMP při léčbě samotnou medikamentózní terapií, patří progresse stenózy, anamnéza proběhlé cerebrovaskulární příhody z kontralaterálního karotického řečiště, přítomnost klinicky němých mozkových infarktů na CT nebo MR, přítomnost spontánní embolizace na TCD, velká plocha plátu, velká plocha JBA, krvácení do plátu dle MR a vyčerpaná cerebrovaskulární rezerva [111].

### **3.6 Management pacientů s asymptomatickou stenózou arteria carotis interna před „velkými“ chirurgickými výkony**

Přítomnost stenoticko/okluzivního postižení extrakraniálního úseku karotického řečiště je zejména u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon spojována s vyššími riziky vzniku CMP v perioperačním období. Z tohoto důvodu byla kardiochirurgickým pacientům donedávna doporučována preventivní CEA s cílem rizika CMP redukovat [192]. Recentní data nicméně

ukazují, že problematika patogeneze CMP u kardiochirurgických operací je komplexní, a že samotná stenóza ACI nepředstavuje hlavní rizikový faktor a význam jejího preventivního ošetření je proto značně diskutabilní.

### **3.6.1 Asymptomatická stenóza arteria carotis interna a kardiochirurgické operace**

Ischemická CMP je velmi obávanou komplikací kardiochirurgických operací, jejíž letalita dosahuje až 24,8% [193]. Incidence je z velké míry ovlivněna typem výkonu, přičemž v případě koronárního bypassu (coronary artery bypass graft; CABG) se pohybuje mezi 1,9 – 3,8%, u operací na aortální chlopni se zvyšuje na 4,8% a u operací na mitrální chlopni dosahuje až 8,8%. V případě kombinace CABG s výkonem na chlopni je riziko CMP 7,4% a v případě kombinované operace na dvou či třech chlopních narůstá na 9,7% [194, 195].

Vzájemný vztah mezi stenoticko/okluzivním postižením extrakraniálního karotického řečiště a zvýšeným rizikem rozvoje periprocedurální CMP u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon je ale stále předmětem diskuzí. Vzhledem ke koincidenci aterosklerotického onemocnění koronárních tepen a krkavic je nejvíce dat k dispozici pro pacienty, kteří podstupují revaskularizaci myokardu. Periprocedurální riziko CMP u CABG sice potenciálně narůstá s rozsahem postižení extrakraniálního karotického řečiště, nicméně mechanismus vzniku CMP u kardiochirurgických pacientů je komplexní a sehrávají v něm významnou roli i další faktory. Příkladem je metaanalýza Naylora et al., která u pacientů podstupujících CABG prokázala, že riziko CMP je u nemocných bez významné stenózy ACI pouze 1,9%, ale že toto riziko narůstá na 3% u pacientů s jednostrannou 50 – 99% stenózou, dále se zvyšuje na 5% u pacientů s oboustrannou 50 – 99% stenózou ACI a dosahuje 7 – 11% u pacientů s unilaterální okluzí ACI. Na druhou stranu ale 48% pacientů, u kterých došlo k rozvoji CMP, mělo buď zcela normální nález na karotidách nebo pouze nevýznamnou (<50%) stenózu ACI. Navíc pokud byly u těchto nemocných analyzovány CT nebo pitevní nálezy na mozku, tak 59% vzniklých CMP nekorespondovalo s teritoriem karotické stenózy [195]. U pacientů podstupujících

kardiochirurgický výkon se tak v patogenezi periprocedurální CMP daleko častěji než karotická stenóza a cerebrální hypoperfuze uplatňuje zejména mechanismus ateroembolizace z oblasti aortálního oblouku. Zásadní význam embolizačního původu ischemických CMP během kardiochirurgických operací podporuje právě častá diskrepance mezi lokalizací cerebrálních infarktů a povodím stenotické ACI [195]. Z dalších etiologických faktorů podílejících se na vzniku periprocedurální CMP u kardiochirurgických výkonů je potřeba zmínit i význam pooperačních arytmií [196].

Vzhledem k tomu, že aktuálně dostupné důkazy nepodporují kauzální vztah mezi přítomností asymptomatické stenózy ACI a periprocedurálním rizikem CMP v průběhu kardiochirurgických výkonů, není rutinní profylaktické ošetření karotické stenózy obecně doporučováno. Navíc recentní data poměrně přesvědčivě ukazují, že zejména pro jednostranné asymptomatické stenózy je kumulativní riziko CMP nebo smrti pro kombinované výkony na krkavici a srdci významně vyšší než riziko samotného kardiochirurgického výkonu u pacienta s neošetřenou jednostrannou 70 – 99% stenózou ACI (6 – 9% versus 2%) [197-203]. Publikované výsledky týkající se periprocedurálních komplikací kombinovaných výkonů jsou relativně konzistentní a nejsou zásadním způsobem ovlivněny vzájemným načasováním operačních výkonů na krkavici a srdci (synchronně versus etapově) nebo operační technikou použitou ke karotické revaskularizaci (CEA versus CAS).

Aktuální směrnice ESVS tak zcela jednoznačně odmítají profylaktickou intervenci na ACI před plánovaným kardiochirurgickým výkonem u pacientů s asymptomatickou unilaterální 70 – 99% stenózou ACI (**třída III, stupeň B**). Nicméně v případě oboustranné 70 – 99% stenózy ACI nebo jednostranné 70 – 99% stenózy a kontralaterální okluze doporučují preventivní intervenci na ACI zvážit (**třída IIb, stupeň C**) [111].



### 3.6.2 Asymptomatická stenóza arteria carotis interna a ostatní „velké“ operace

CMP je spíše vzácnou komplikací velkých nekardiochirurgických operací. Jak ukazují relativně recentní data, incidence periprocedurální CMP je u velkých nitrobřišních, nitrohruďných, velkých ortopedických, urologických, gynekologických a velkých vaskulárních operací <1% [204-213]. Profylaktická endarterektomie ani stenting tak není u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI, u kterých je plánována velká nekardiochirurgická operace, indikován (doporučení ESVS **třída III, stupeň B**). Velmi podstatný je z hlediska prevence CMP správný perioperační management antitrombotické medikace. Pokud je to s ohledem na riziko perioperačního krvácení možné, neměla by být pacientům s asymptomatickou stenózou ACI vysazována protidestičková terapie [214]. Stejně tak je nutné adekvátně balancovat antikoagulační terapii u pacientů s riziky systémové kardioembolizace.

## 4 Obliterační onemocnění arteria carotis communis

Souvislost mezi aterosklerotickým onemocněním extrakraniálního karotického řečiště a ischemickou CMP byla v posledních dekádách předmětem mnoha studií. Většina výzkumu byla ale zaměřena na postižení karotické bifurkace a odstupu ACI. Problematika obliteračního onemocnění ACC byla a stále je vnímána spíše okrajově. Kompletní okluze ACC je totiž relativně vzácným nálezem vyskytujícím se asi u 2 – 4% pacientů, kteří podstupují angiografii z indikace akutní cerebrovaskulární příhody [215]. Klinicky se může manifestovat hemisferálními nebo retinálními příznaky, nicméně přirozený vývoj a rizika plynoucí ze stenoticko/okluzivního onemocnění ACC nejsou pro tyto pacienty jednoznačně definovány. Uvádí se, že okluze ACC je příčinou asi 0,24 – 5% ischemických CMP [216]. Do současnosti ale nebyla publikována žádná RCT, která by u pacientů s okluzí ACC porovnávala BMT proti revaskularizaci. Stejně tak není dostupná žádná studie srovnávající jednotlivé způsoby revaskularizace. S ohledem na chybějící evidenci se současná doporučení k léčbě a prevenci ischemické CMP věnují problematice uzávěrů ACC jen okrajově [111, 112]. Revaskularizaci

považují za odůvodnělou pouze u pacientů se symptomatickou okluzí ACC, pro asymptomatické pacienty je jednoznačně preferována konzervativní terapie [111, 112]. V souladu s tímto doporučením jsou výsledky přehledové práce Klonarise et al., kteří na souboru 146 pacientů prokázali, že 94,5% všech výkonů pro okluzi ACC bylo provedeno právě u symptomatických pacientů [215].

V současnosti jsou k dispozici tři základní přístupy k revaskularizaci větví oblouku aorty: transtorakální, extraanatomický krční a endovaskulární. V chirurgické léčbě okluzí ACC jednoznačně dominují extraanatomické bypassové operace, přičemž nejčastěji bývá využíván subclavio-karotický bypass (64,1%) [215]. K méně častým rekonstrukcím pak patří axilokarotický nebo cross-over karotiko-karotický bypass. Spíše raritně se využívá transpozice ACC na podklíčkovou tepnu nebo endarterektomie ACC [215]. I když je v současnosti většina výkonů pro stenoticko/okluzivní postižení větví oblouku aorty prováděna s velmi dobrými výsledky endovaskulárně, tak v případě dlouhých a těžce kalcifikovaných okluzí technicky selhává [215, 217].

Publikace č. 7: **Kombinované endovaskulární a chirurgické řešení tandemové symptomatické okluze arteria carotis communis a arteria cerebri media – kazuistika.** *Rozhl Chir 2019;98:252-255* rozebírá komplexní řešení akutní ischemické CMP, která vznikla na podkladě emboligenního uzávěru M1 úseku ACM z pahýlu chronicky okludované levostranné ACC. V akutní fázi léčby byla použita kombinace IVT a mechanické rekanalizace ACM pomocí stent retrieveru. K prevenci recidivy cerebrální embolizace z pahýlu chronicky okludované ACC byl proveden subclavio-karotický bypass. V diskuzi je rozebrána anatomická klasifikace okluzí ACC, indikace k léčbě, možnosti chirurgických výkonů a doporučení odborných společností.

## 5 Závěr

Od první CEA uplynulo bezmála 70 let. I po takto dlouhé době a velkých pokrocích na poli endovaskulární a farmakologické léčby si stále zachovala významnou roli v léčbě pacientů s aterosklerotickým postižením extrakraniálního karotického řečiště.

U pacientů se symptomatickou 50 – 99% stenózou ACI, která se v posledních šesti měsících manifestovala TIA nebo drobným mozkovým infarktem, je CEA z pohledu redukce rizika recidivy CMP stále významně efektivnější než současná optimální medikamentózní terapie. Na druhou stranu, naprostá většina pacientů s asymptomatickou stenózou ACI dnes profituje z optimální medikamentózní léčby a CEA by měla být vyhrazena pouze pro přísně selektované pacienty na základě definovaných klinických a zorazovacích charakteristik, které jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku CMP. Aktuálně probíhající velké RCT srovnávající CEA, CAS a BMT u pacientů s asymptomatickou stenózou ACI definitivně odpoví na otázku, zda invazivní léčba přináší těmto pacientům nějaký benefit.

S ohledem na periprocedurální rizika CMP nebo smrti je CEA stále bezpečnější metoda než CAS. To platí zejména pro pacienty se symptomatickou stenózou ACI, kteří podstupují léčbu

v časném období po akutní cerebrovaskulární příhodě a pro pacienty starší 70 let. CAS je ale potenciálně výhodnější než CEA v některých specifických situacích:

- neaterosklerotická stenóza ACI (postradiační, na podkladě fibromuskulární dysplázie, Takayasuovy arteriitidy, disekce),
- restenóza po CEA,
- dlouhá nebo tandemová stenóza,
- okluze kontralaterální ACI.

CAS je dále preferován u nemocných s nepříznivou anatomickou situací pro CEA, za kterou je považována:

- vysoko nebo extrémně nízko uložená karotická bifurkace,
- stav po velkých chirurgických výkonech na krku, • kontralaterální paréza nervus laryngeus recurrens,
- přítomnost tracheostomie.

CAS je dále zvažován jako metoda volby u nemocných, kteří jsou s ohledem na komorbidity považováni za vysoce rizikové k CEA. Nicméně většina těchto rizikových pacientů, pokud mají asymptomatickou stenózu ACI, má být léčena výhradně medikamentózně. V případě symptomatických pacientů je CEA provedená v lokoregionální anestézii zcela bezpečná metoda, a to i u nemocných s významnými kardiálními či plicními komorbiditami. Teprve čas ukáže, zda technologické pokroky v oblasti CAS dokáží snížit periprocedurální rizika natolik, že endovaskulární léčba bude pro pacienty ve všech ohledech stejně bezpečná jako CEA. Rozhodnutí o způsobu ošetření karotické stenózy musí být založeno na objektivním posouzení rizik a benefitů, které jednotlivé léčebné modalitty přinášejí. Mělo by vycházet z aktuální EBM se současným přihlédnutím k individuálním charakteristikám konkrétního pacienta. Zcela

nezastupitelnou úlohu v tomto rozhodovacím procesu má mít multidisciplinární tým složený z neurologa erudovaného v cerebrovaskulární problematice, cévního chirurga případně neurochirurga a intervenčního radiologa. Jakákoliv invazivní léčba pacientů se stenózou ACI by měla probíhat výhradně v centrech, které mají zkušenost jak s CEA, tak i s CAS. Samozřejmostí by mělo být objektivně dokumentované nízké riziko periprocedurálních komplikací, které je základním klíčem k dosažení maximálního benefitu jakékoliv invazivní léčby karotické stenózy.

## 6 Autorovy práce k tématu

1. Krajíčková D., Krajina A., Lojík M., Chovanec V., Raupach J., **Guňka I.**, Vališ M.

Periprocedurální komplikace a dlouhodobý efekt karotických angioplastik – výsledky z praxe. Cesk Slov Neurol N 2016;79:317-323.

2. **Guňka I.**, Krajíčková D., Leško M., Jiška S., Raupach J., Chovanec V., Lojík M., Hudák

A., Renc O., Malý R. Bezpečnost karotické endarterektomie s ohledem na její načasování po ischemické cévní mozkové příhodě. Cesk Slov Neurol N 2020;83:394-399.

3. **Gunka I.**, Krajickova D., Lesko M., Renc O., Raupach J., Jiska S., Lojik M., Chovanec V.,

Maly R. Safety of Early Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Ann Vasc Surg 2017;44:353-360.

4. Leško M., **Guňka I.**, Lojík M., Krajíčková D. Volně vlající trombus ve vnitřní karotidě léčený antikoagulací a odloženou chirurgickou endarterektomií vnitřní karotidy. *Rozhl Chir* 2016;95:325-328.
5. **Gunka I.**, Krajickova D., Lesko M., Renc O., Raupach J., Jiska S., Lojík M., Chovanec V., Hudak A., Maly R. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for crescendo transient ischemic attacks and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg* 2019;61:185-192.
6. **Gunka I.**, Krajickova D., Lesko M., Jiska S., Raupach J., Lojík M., Maly R. Emergent carotid thromboendarterectomy for acute symptomatic occlusion of the extracranial internal carotid artery. *Vasc Endovascular Surg* 2017;51(4):176-182.
7. Hudák A., **Guňka I.**, Lojík M., Leško M., Jiška S., Caisberger F., Krajickova D. Kombinované endovaskulární a chirurgické řešení tandemové symptomatické okluze arteria carotis communis a arteria cerebri media – kazuistika. *Rozhl Chir* 2019;98:252-255.

#### **Publikace č. 1**

#### **Periprocedurální komplikace a dlouhodobý efekt karotických angioplastik – výsledky z praxe.**

Krajíčková D., Krajina A., Lojík M., Chovanec V., Raupach J., **Guňka I.**, Vališ M.

*Cesk Slov Neurol N* 2016;79:317-323.

*IF 0,377*

**Publikace č. 2**

**Bezpečnost karotické endarterektomie s ohledem na její načasování po ischemické cévní mozkové příhodě.**

**Guňka I.**, Krajíčková D., Leško M., Jiška S., Raupach J., Chovanec V., Lojík M., Hudák A., Renc O., Malý R.

*Cesk Slov Neurol N 2020;83:394-399*

*IF 0,368*

**Publikace č. 3**

**Safety of Early Carotid Endarterectomy after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke.**

**Gunka I.**, Krajickova D., Lesko M., Renc O., Raupach J., Jiska S., Lojik M., Chovanec V., Maly R.

*Ann Vasc Surg 2017;44:353-360.*



**IF 1,363**

**Publikace č. 4**

**Volně vláající trombus ve vnitřní karotidě léčený antikoagulací a odloženou chirurgickou endarterektomií vnitřní karotidy.**

Leško M., **Guňka I.**, Lojík M., Krajíčková D.

*Rozhl Chir 2016;95:325-328.*

**Publikace č. 5**

**Outcomes of urgent carotid endarterectomy for crescendo transient ischemic attacks and stroke in evolution.**

**Guňka I.**, Krajickova D., Lesko M., Renc O., Raupach J., Jiska S., Lojík M., Chovanec V., Hudak A., Maly R.

*Ann Vasc Surg 2019;61:185-192.*

IF 1,125

**Publikace č. 6**

**Emergent carotid thromboendarterectomy for acute symptomatic occlusion of the extracranial internal carotid artery.**

**Gunka I.**, Krajickova D., Lesko M., Jiska S., Raupach J., Lojik M., Maly R.

*Vasc Endovascular Surg 2017;51(4):176-182.*

IF 0,872

## Publikace č. 7

### **Kombinované endovaskulární a chirurgické řešení tandemové symptomatické okluze arteria carotis communis a arteria cerebri media – kazuistika.**

Hudák A., **Guňka I.**, Lojík M., Leško M., Jiška S., Caisberger F., Krajíčková D.

*Rozhl Chir 2019;98:252-255.*

## **7 Literatura**

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2018. Praha: ÚZIS ČR; 2019.
2. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36-41.
3. Chiari H. Über das Verhalten des Teilungswinkels der carotis communis bei der endarteritis chronica deformans. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1905;9:326-30.
4. Hunt J. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci*. 1914;147:704-13.
5. Estol CJ. Dr C. Miller Fisher and the history of carotid artery disease. *Stroke*. 1996;27(3):559-66.
6. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951;65(3):346-77.

7. Fisher M. Occlusion of the carotid arteries: further experiences. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1954;72(2):187-204.
8. Carrea R. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotideal anastomosis; report of a case. *Acta Neurol Lat Am*. 1955;1:718.
9. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. *JAMA*. 1975;233(10):1083-5.
10. Cooley DA, Al-Naaman YD, Carton CA. Surgical treatment of arteriosclerotic occlusion of common carotid artery. *J Neurosurg*. 1956;13(5):500-6.

11. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg.* 1959;149(5):690-710.
12. Kasprzak P, Raithel D. Eversion carotid endarterectomy. Technique and early results. *J Cardiovasc Surg.* 1989;30(Suppl 5):49.
13. Hays RJ, Levinson SA, Wylie EJ. Intraoperative measurement of carotid back pressure as a guide to operative management for carotid endarterectomy. *Surgery.* 1972;72(6):953-60.
14. Michal V, Hejnal J, Hejhal L, Firt P. Zeitweilige Shunts in der vaskulären Chirurgie. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;14(01):35-43.
15. Moore WS, Yee JM, Hall AD. Collateral cerebral blood pressure. An index of tolerance to temporary carotid occlusion. *Arch Surg.* 1973;106(4):521-3.
16. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *Journal of neurosurgery.* 1974;41(3):310-20.
17. Mathias K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. *Fortschritte der Medizin.* 1977;95(15):1007-11.
18. Morris GC, Jr., Lechter A, DeBakey ME. Surgical treatment of fibromuscular disease of the carotid arteries. *Archives of Surgery.* 1968;96(4):636-43.
19. Mathias K, Jager H, Hennigs S, Gissler HM. Endoluminal treatment of internal carotid artery stenosis. *World J Surg.* 2001;25(3):328-34.
20. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection?  
*Eur Heart J.* 2004;25(17):1550-8.

21. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(2):135-41.
22. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation.* 2012;126(25):3054-61.
23. Richards CN, Schneider PA. Will mesh-covered stents help reduce stroke associated with carotid stent angioplasty? *Seminars in Vascular Surgery.* 2017;30(1):25-30.
24. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke.* 2009;40(10):e573-83.
25. Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nature Reviews Cardiology.* 2012;9(2):116-24.
26. 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 metaanalysis. *Annals of internal medicine.* 2013;158(9):676-85.
27. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Editor's choice - Systematic review and meta-analysis of very urgent carotid intervention for symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(5):622-31.
28. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K, et al. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke.* 2012;43(5):1331-5.

29. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009;40(10):e564-72.
30. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.
31. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
32. 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;339(20):1415-25.
33. 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.
34. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*. 1996;347(9015):1591-3.
35. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-87.

36. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 1994;25(12):2435-9.
37. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, European Carotid Surgery Trialist's Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34(2):514-23.
38. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107-16.
39. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology*. 1997;48(4):911-5.
40. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 2000;31(3):622-30.
41. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
42. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004;35(12):2855-61.



43. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28(2):326-34.
44. Alberts M. for the Publications Committee of the WALLSTENT. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy. *Stroke.* 2001;32(1):325.
45. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1589-95.
46. Steinbauer MG, Pfister K, Greindl M, Schlachetzki F, Borisch I, Schuirer G, et al. Alert for increased long-term follow-up after carotid artery stenting: results of a prospective, randomized, single-center trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008;48(1):93-8.
47. Hoffmann A, Engelter S, Taschner C, Mendelowitsch A, Merlo A, Radue E-W, et al. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a prospective randomised controlled single-centre trial with long-term follow-up (BACASS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie.* 2008;159(2):84-9.
48. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1660-71.
49. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stentprotected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2006;368(9543):1239-47.
50. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al. Carotid artery stenting compared with

endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97.

51. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004;54(2):318-24.

52. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al.

Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1011-20.

53. Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W, 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;51(6):761-5.

54. Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(6):814-7.

55. CAVATAS investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-37.

56. 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;351(15):1493-501.

57. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.

58. Kuliha M, Roubec M, Prochazka V, Jonszta T, Hrbac T, Havelka J, et al. Randomized clinical trial comparing neurological outcomes after carotid endarterectomy or stenting. *Br J Surg*. 2015;102(3):194-201.
59. Li FM, Zhong JX, Jiang X, Wang QZ, Guo Y. Therapeutic effect of carotid artery stenting versus endarterectomy for patients with high-risk carotid stenosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2895-900.
60. Ling F, Jiao L. Preliminary report of trial of endarterectomy versus stenting for the treatment of carotid atherosclerotic stenosis in China (TESCAS-C). *Chin J Cerebrovasc Dis*. 2006;3(1):4-8.
61. Liu CW, Liu B, Ye W, Wu WW, Li YJ, Zheng YH, et al. Carotid endarterectomy versus carotid stenting: a prospective randomized trial. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 2009;47(4):267-70.
62. Wang P, Liang C, Du J, Li J. Effects of carotid endarterectomy and carotid artery stenting on high-risk carotid stenosis patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29(6):1315-8.
63. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Longterm risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(10):908-17.
64. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal

Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology*.

2009;8(10):898-907.

65. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al.

Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis

(EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):885-92.

66. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):893-902.

67. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011;42(3):675-80.

68. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):353-62.

69. Gensicke H, Zumbunn T, Jongen LM, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, et al. Characteristics of ischemic brain lesions after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis: results from the international carotid stenting study-magnetic resonance imaging substudy. *Stroke*. 2013;44(1):80-6.

70. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic

- carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9967):529-38.
71. Brott TG, Calvet D, Howard G, Gregson J, Algra A, Becquemin JP, et al. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*. 2019;18(4):348-56.
  72. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ, et al. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation*. 2011;123(22):2571-8.
  73. Voeks JH, Howard G, Roubin GS, Malas MB, Cohen DJ, Sternbergh WC, 3rd, et al. Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke*. 2011;42(12):3484-90.
  74. Bonati LH, Fraedrich G, Carotid Stenting Trialists C. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis--a pooled analysis of EVA3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(2):153-8.
  75. Tsantilas P, Kuhn A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):845-52.
  76. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, et al. Editor's choice - Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National vascular registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(4):438-43.
  77. Tsantilas P, Kuehnl A, Konig T, Breitkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, et al. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke*. 2016;47(11):2783-90.
  78. Kjorstad KE, Baksaas ST, Bundgaard D, Halbakken E, Hasselgard T, Jonung T, et al. Editor's choice - The National Norwegian Carotid Study: Time from symptom onset to

- surgery is too long, resulting in additional neurological events. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(4):415-22.
79. Nordanstig A, Rosengren L, Stromberg S, Osterberg K, Karlsson L, Bergstrom G, et al. Editor's choice - Very urgent carotid endarterectomy is associated with an increased procedural Risk: The Carotid Alarm Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(3):278-86.
  80. Sharpe R, Sayers RD, London NJ, Bown MJ, McCarthy MJ, Nasim A, et al. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(5):519-24.
  81. Rantner B, Schmidauer C, Knoflach M, Fraedrich G. Very urgent carotid endarterectomy does not increase the procedural risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(2):129-36.
  82. Tsantilas P, Kuhnle A, Kallmayer M, Pelisek J, Poppert H, Schmid S, et al. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery. *J Vasc Surg.* 2017;65(1):12-20.
  83. Tsivgoulis G, Krogias C, Georgiadis GS, Mikulik R, Safouris A, Meves SH, et al. Safety of early endarterectomy in patients with symptomatic carotid artery stenosis: an international multicenter study. *Eur J Neurol.* 2014;21(10):1251-7.
  84. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(4):383-91.
  85. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, et al. The CAPTURE registry: Predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2007;70(7):1025-33.

86. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G, et al. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg.* 2013;57(3):619-26.
87. Rantner B, Kollerits B, Roubin GS, Ringleb PA, Jansen O, Howard G, et al. Early endarterectomy carries a lower procedural risk than early stenting in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: Results from 4 randomized controlled trials. *Stroke.* 2017;48(6):1580-7.
88. Moratto R, Veronesi J, Silingardi R, Sacha NM, Trevisi Borsari G, Coppi G, et al. Urgent carotid artery stenting with technical modifications for patients with transient ischemic attacks and minor stroke. *J Endovasc Ther.* 2012;19(5):627-35.
89. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD000213.
90. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke.* 1999;30(10):2101-4.
91. Vivien D, Gauberti M, Montagne A, Defer G, Touze E. Impact of tissue plasminogen activator on the neurovascular unit: from clinical data to experimental evidence. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(11):2119-34.
92. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *The Lancet Neurology.* 2005;4(12):877-88.
93. Abreu P, Nogueira J, Rodrigues FB, Nascimento A, Carvalho M, Marreiros A, et al. Intracerebral hemorrhage as a manifestation of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid revascularization: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica.* 2017;159(11):2089-97.

94. Vellimana AK, Yarbrough CK, Blackburn S, Strom RG, Pilgram TK, Lee JM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy is an independent risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2014;74(3):254-61.
95. Bartoli MA, Squarcioni C, Nicoli F, Magnan PE, Malikov S, Berger L, et al. Early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(5):512-8.
96. Crozier JE, Reid J, Welch GH, Muir KW, Stuart WP. Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke. *Br J Surg*. 2011;98(2):235-8.
97. Leseche G, Alsac JM, Houbbalah R, Castier Y, Fady F, Mazighi M, et al. Carotid endarterectomy in the acute phase of stroke-in-evolution is safe and effective in selected patients. *J Vasc Surg*. 2012;55(3):701-7.
98. McPherson CM, Woo D, Cohen PL, Pancioli AM, Kissela BM, Carrozzella JA, et al. Early carotid endarterectomy for critical carotid artery stenosis after thrombolysis therapy in acute ischemic stroke in the middle cerebral artery. *Stroke*. 2001;32(9):2075-80.
99. Rathenborg LK, Jensen LP, Baekgaard N, Schroeder TV. Carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemic attack: is it safe? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(6):573-7.
100. Yong YP, Saunders J, Abisi S, Sprigg N, Varadhan K, MacSweeney S, et al. Safety of carotid endarterectomy following thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Surg*. 2013;58(6):1671-7.
101. Koraen-Smith L, Troeng T, Bjorck M, Kragsterman B, Wahlgren CM, Swedish Vascular R, et al. Urgent carotid surgery and stenting may be safe after systemic thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2014;45(3):776-80.



102. Azzini C, Gentile M, De Vito A, Traina L, Sette E, Fainardi E, et al. Very early carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(4):482-6.
103. Brinster CJ, Sternbergh WC, 3rd. Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020;61(2):149-58.
104. Vellimana AK, Washington CW, Yarbrough CK, Pilgram TK, Hoh BL, Derdeyn CP, et al. Thrombolysis is an independent risk factor for poor outcome after carotid revascularization. *Neurosurgery.* 2018;83(5):922-30.
105. Ijas P, Aro E, Eriksson H, Vikatmaa P, Soinne L, Venermo M. Prior intravenous stroke thrombolysis does not increase complications of carotid endarterectomy. *Stroke.* 2018;49(8):1843-9.
106. Rathenborg LK, Venermo M, Troeng T, Jensen LP, Vikatmaa P, Wahlgren C, et al. Editor's choice - Safety of carotid endarterectomy after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke: a case-controlled multicentre registry study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(6):620-5.
107. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):279-88.
108. Bruls S, Van Damme H, Defraigne JO. Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review. *Acta Chir Belg.* 2012;112(1):3-7.
109. Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breitkreuz T, Kallmayer M, et al. Patient characteristics and in-hospital outcomes of emergency carotid endarterectomy and carotid stenting after stroke in evolution. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):436-44.
110. Gunka I, Krajickova D, Lesko M, Renc O, Raupach J, Jiska S, et al. Outcomes of urgent carotid endarterectomy for crescendo transient ischemic attacks and stroke in evolution. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:185-92.

111. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's choice - Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3-81.
112. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464-540.
113. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
114. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
115. Hobson RW, 2nd, 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;328(4):221-7.
116. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
117. 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;363(9420):1491-502.
118. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074-84.
119. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD001923.
120. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2007;45(2):289-96.
121. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke*. 2000;31(10):2330-4.
122. Rudarakanchana N, Dialynas M, Halliday A. Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): rationale for a randomised clinical trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(2):239-42.
123. Halliday A, Bulbulia R. Stenting or surgery for carotid stenosis? The largest trial in the world nears completion. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(2):159-60.
124. De Borst GJ. Recruiting RCTs comparing CAS, CEA and best medical treatment for asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):837-44.
125. Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown RD, Jr., et al. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: Protocol of the CREST-2 clinical trials. *Int J Stroke*. 2017;12(7):770-8.
126. 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 metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):676-85.

127. Chaturvedi S, Chimowitz M, Brown RD, Jr., Lal BK, Meschia JF. The urgent need for contemporary clinical trials in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2016;87(21):2271-8.
128. Schneider PA, Naylor AR. Asymptomatic carotid artery stenosis--medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting. *J Vasc Surg*. 2010;52(2):499-507.
129. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(6):625-32.
130. Naylor AR. Which patients with asymptomatic carotid stenosis benefit from revascularization? *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(1):15-21.
131. Naylor AR. What is the current status of invasive treatment of extracranial carotid artery disease? *Stroke*. 2011;42(7):2080-5.
132. Munster AB, Franchini AJ, Qureshi MI, Thapar A, Davies AH. Temporal trends in safety of carotid endarterectomy in asymptomatic patients: systematic review. *Neurology*. 2015;85(4):365-72.
133. Batchelder AJ, Saratzis A, Ross Naylor A. Editor's choice - Overview of primary and secondary analyses from 20 randomised controlled trials comparing carotid artery stenting with carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(4):479-93.
134. Kakkos SK, Kakisis I, Tsolakis IA, Geroulakos G. Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2017;66(2):607-17.
135. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X, Zhang J. Safety of stenting and endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):614-24.

136. Paraskevas KI, Kalmykov EL, Naylor AR. Stroke/death rates following carotid artery stenting and carotid endarterectomy in contemporary administrative dataset registries: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(1):3-12.
137. McPhee JT, Schanzer A, Messina LM, Eslami MH. Carotid artery stenting has increased rates of postprocedure stroke, death, and resource utilization than does carotid endarterectomy in the United States, 2005. *J Vasc Surg.* 2008;48(6):1442-50.
138. Venermo M, Wang G, Sedrakyan A, Mao J, Eldrup N, DeMartino R, et al. Editor's choice - Carotid stenosis treatment: variation in international practice patterns. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4):511-9.
139. Vikatmaa P, Mitchell D, Jensen LP, Beiles B, Bjorck M, Halbakken E, et al. Variation in clinical practice in carotid surgery in nine countries 2005-2010. Lessons from VASCUNET and recommendations for the future of national clinical audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(1):11-7.
140. Klein A, Solomon CG, Hamel MB. Clinical decisions. Management of carotid stenosis--polling results. *N Engl J Med.* 2008;358(20):e23.
141. Schrooten M, Fourneau I, Thijs V, Verhamme P, Nevelsteen A. Does medical specialty influence the treatment of asymptomatic carotid stenosis? a Belgian multidisciplinary survey. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011;52(2):153-7.
142. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(3):163-73.

143. Huibers A, de Borst GJ, Wan S, Kennedy F, Giannopoulos A, Moll FL, et al. Noninvasive carotid artery imaging to identify the vulnerable plaque: current status and future goals. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(5):563-72.
144. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(6):633-40.
145. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *The Lancet Neurology.* 2010;9(7):663-71.
146. Spence JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque. *Semin Vasc Surg.* 2017;30(1):62-6.
147. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, 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.
148. Streifler JY, den Hartog AG, Pan S, Pan H, Bulbulia R, Thomas DJ, et al. Ten-year risk of stroke in patients with previous cerebral infarction and the impact of carotid surgery in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Int J Stroke.* 2016;11(9):1020-7.
149. Paraskevas KI, Spence JD, Veith FJ, Nicolaidis AN. Identifying which patients with asymptomatic carotid stenosis could benefit from intervention. *Stroke.* 2014;45(12):3720-4.
150. Kešnerová P, Školoudík D, Vizslayová D. Detekce nestabilního karotického plátu v prevenci cévní mozkové příhody. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81(4):378-91.
151. Huibers A, de Borst GJ, Bulbulia R, Pan H, Halliday A, ACST- collaborative group. Plaque echolucency and the risk of ischaemic stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis within the first Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):616-21.

152. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(1):91-7.

153. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104(1):68-73.

154. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al.

Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1486-96 e1-5.

155. Cires-Drouet RS, Mozafarian M, Ali A, Sikdar S, Lal BK. Imaging of high-risk carotid plaques: ultrasound. *Semin Vasc Surg*. 2017;30(1):44-53.

156. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al.

Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1486-96.

157. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):609-18.

158. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, West K, Moore D, Nicolaides A, et al.

Identification of patients with a histologically unstable carotid plaque using ultrasonic plaque image analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(2):118-25.

159. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, et al.

Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the northern Manhattan study. *Stroke*. 2006;37(11):2696-701.

160. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, Munoz C, Spence JD. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology*. 2011;77(8):744-50.
161. Heliopoulos J, Vadikolias K, Piperidou C, Mitsias P. Detection of carotid artery plaque ulceration using 3-dimensional ultrasound. *J Neuroimaging*. 2011;21(2):126-31.
162. ten Kate GL, van Dijk AC, van den Oord SCH, Hussain B, Verhagen HJM, Sijbrands EJG, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):292-8.
163. 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*. 2013;44(11):3071-7.
164. 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.
165. Puppini G, Furlan F, Cirotta N, Veraldi G, Piubello Q, Montemezzi S, et al. Characterisation of carotid atherosclerotic plaque: comparison between magnetic resonance imaging and histology. *Radiol Med*. 2006;111(7):921-30.
166. Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, O'Brien KD, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke*. 2004;35(5):1079-84.
167. den Hartog AG, Bovens SM, Koning W, Hendrikse J, Luijten PR, Moll FL, et al. Current status of clinical magnetic resonance imaging for plaque characterisation in patients with carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(1):7-21.



168. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):234-9.
169. Albuquerque LC, Narvaes LB, Maciel AA, Staub H, Friedrich M, Filho JR, et al. Intraplaque hemorrhage assessed by high-resolution magnetic resonance imaging and Creactive protein in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2007;46(6):1130-7.
170. Schindler A, Schinner R, Altaf N, Hosseini AA, Simpson RJ, Esposito-Bauer L, et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: meta-analysis of individual patient data. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13(2 Part 1):395-406.
171. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL, Chu B, Oikawa M, Dong L, et al. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(3):487-93.
172. Yu W, Underhill HR, Ferguson MS, Hippe DS, Hatsukami TS, Yuan C, et al. The added value of longitudinal black-blood cardiovascular magnetic resonance angiography in the cross sectional identification of carotid atherosclerotic ulceration. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:31.
173. Brinjikji W, Huston J, 3rd, Rabinstein AA, Kim GM, Lerman A, Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg.* 2016;124(1):27-42.
174. Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, Tihan T, Tong E, Glidden DV, et al. Highresolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):875-82.
175. de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque

- components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2366-72.
176. Best LM, Webb AC, Gurusamy KS, Cheng SF, Richards T. Transcranial doppler ultrasound detection of microemboli as a predictor of cerebral events in patients with symptomatic and asymptomatic carotid disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(5):565-80.
177. 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.
178. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010;67(2):180-6.
179. Topakian R, King A, Kwon SU, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS, et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 2011;77(8):751-8.
180. Cao P, Zannetti S, Giordano G, De Rango P, Parlani G, Caputo N. Cerebral tomographic findings in patients undergoing carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: short-term and long-term implications. *J Vasc Surg.* 1999;29(6):995-1005.
181. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke.* 1994;25(6):1122-9.
182. Robless P, Baxter A, Byrd S, Emson M, Halliday A. The prevalence of cerebral infarcts in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) in relation to prior contralateral symptoms. *Int Angiol.* 1998;17(3):187-93.
183. Norris JW, Zhu CZ. Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke.* 1992;23(4):483-5.

184. Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2014;59(4):956-67 e1.
185. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2014;45(3):702-6.
186. den Hartog AG, Halliday AW, Hayter E, Pan H, Kong X, Moll FL, et al. Risk of stroke from new carotid artery occlusion in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1. *Stroke.* 2013;44(6):1652-9.
187. Olin JW, Fonseca C, Childs MB, Piedmonte MR, Hertzner NR, Young JR. The natural history of asymptomatic moderate internal carotid artery stenosis by duplex ultrasound. *Vasc Med.* 1998;3(2):101-8.
188. Rockman CB, Riles TS, Lamparello PJ, Giangola G, Adelman MA, Stone D, et al. Natural history and management of the asymptomatic, moderately stenotic internal carotid artery. *J Vasc Surg.* 1997;25(3):423-31.
189. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke.* 2007;38(11):2887-94.
190. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg.* 2010;52(6):1486-96.
191. Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, et al. Systematic review of guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 2015;46(11):3288-301.
192. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a

Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1998;97(5):501-9.

193. Poi MJ, Echeverria A, Lin PH. Contemporary management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease. *World J Surg*. 2018;42(1):272-82.
194. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(2):472-8.
195. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):283-94.
196. Ricotta JJ, Faggioli GL, Castilone A, Hassett JM. Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group. *J Vasc Surg*. 1995;21(2):359-63.
197. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(5):380-9.
198. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM. A systematic review and meta-analysis of 30-day outcomes following staged carotid artery stenting and coronary bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4):379-87.
199. Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, Cohen G, Rao V, Lindsay TF, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(1):14-20.
200. Sharma V, Deo SV, Park SJ, Joyce LD. Meta-analysis of staged versus combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):102-9.

201. Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(3):230-41.
202. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR. Carotid stenting prior to coronary bypass surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(3):309-19.
203. Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, et al. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass graft surgery. *Stroke.* 2008;39(2):361-5.
204. Axelrod DA, Stanley JC, Upchurch GR, Jr., Khuri S, Daley J, Henderson W, et al. Risk for stroke after elective noncarotid vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2004;39(1):67-72.
205. Sharifpour M, Moore LE, Shanks AM, Didier TJ, Kheterpal S, Mashour GA. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth Analg.* 2013;116(2):424-34.
206. Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Berger SM, Christiansen CB, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery. *JAMA.* 2014;312(3):269-77.
207. Sonny A, Gornik HL, Yang D, Mascha EJ, Sessler DI. Lack of association between carotid artery stenosis and stroke or myocardial injury after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesthesiology.* 2014;121(5):922-9.
208. Kikura M, Oikawa F, Yamamoto K, Iwamoto T, Tanaka KA, Sato S, et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident following non-cardiac surgery: differences in postoperative temporal distribution and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):742-8.

209. Parvizi J, Mui A, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Total joint arthroplasty: When do fatal or near-fatal complications occur? *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(1):27-32.
210. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology.* 2009;110(2):231-8.
211. Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *Br J Anaesth.* 2010;105(6):818-26.
212. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1289-96.
213. Biteker M, Kayatas K, Turkmen FM, Misirli CH. Impact of perioperative acute ischemic stroke on the outcomes of noncardiac and nonvascular surgery: a single centre prospective study. *Can J Surg.* 2014;57(3):55-61.
214. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906.
215. Klonaris C, Kouvelos GN, Kafeza M, Koutsoumpelis A, Katsargyris A, Tsigris C. Common carotid artery occlusion treatment: revealing a gap in the current guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(3):291-8.

216. Chen C, Ye Z, Luo L, Guo Y, Chang Y, Ning X, et al. Carotid-carotid artery crossover bypass with a synthetic vascular graft for symptomatic type 1A common carotid artery occlusion. *World Neurosurg.* 2018;111:e286-e93.
217. van de Weijer MA, Vonken EJ, de Vries JP, Moll FL, Vos JA, de Borst GJ. Technical and clinical success and long-term durability of endovascular treatment for atherosclerotic aortic arch branch origin obstruction: evaluation of 144 procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(1):13-20.







