



Препоръки на ESC в колаборация с Европейското дружество по съдова хирургия (ESVS) 2017 за диагностика и лечение на периферните артериални заболявания

Включват атеросклеротичната болест на екстракраниалните каротидни и вертебрални, мезентериалните, реналните артерии и артериите на горните и долните крайници

Одобрени от: Европейската организация по инсульта (European Stroke Organization, ESO)

Работна група на ESC за диагностика и лечение на периферните артериални заболявания и на Европейското дружество по съдова хирургия (European Society for Vascular Surgery, ESVS)

Автори/членове на работната група: Victor Aboyans* (Председател от ESC) (Франция), Jean-Baptiste Ricco*¹ (Председател) (Франция), Marie-Louise E. L. Bartelink (Холандия), Martin Björck¹ (Швеция), Marianne Brodmann (Австрия), Tina Cohnert¹ (Австрия), Jean-Philippe Collet (Франция), Martin Czerny (Германия), Marco De Carlo (Италия), Sebastian Debus¹ (Германия), Christine Espinola-Klein (Германия), Thomas Kahan (Швеция), Serge Kownator (Франция), Lucia Mazzolai (Швейцария), A. Ross Naylor¹ (Обединено кралство), Marco Roffi (Швейцария), Joachim Röther²

* Victor Aboyans, Department of Cardiology CHRU Dupuytren Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, France. Tel: +33 5 55 05 63 10, Fax: +33 5 55 05 63 34, Email: vaboyans@live.fr.

Jean-Baptiste Ricco, Department of Vascular Surgery, University Hospital, rue de la Miletie, 86021 Poitiers, France. Tel: +33 549443846, Fax: +33 5 49 50 05 50, Email: jeanbaptistericco@gmail.com

Рецензентите от Комитета по практически препоръки (Committee for Practice Guidelines – CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са посочени в Приложението.

¹Представител на European Society for Vascular Surgery (ESVS)

²Представител на European Stroke Organisation (ESO)

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Съвети: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC), Council on Hypertension (CHT).

Работни групи: Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Peripheral Circulation, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува единствено за лични и образователни нужди. Не се разрешава комерсиално използване. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде преведана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанцията упълномощена да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при изготвяне на клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Препоръките на ESC, съответно на етичните и професионалните му задължения, не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае подробно и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, с цел при всеки отделен случай да се подходи според утвърдените научни данни. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

Препоръките бяха публикувани с разрешение едновременно в *European Heart Journal* [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095] от името на Европейското дружество по кардиология и в *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018] от името на Европейското дружество по съдова хирургия. Всички права са запазени по отношение на *European Heart Journal*, © European Society of Cardiology 2017. Публикациите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и езикови разлики съответстващи на стила на всеки журнал. Всеки от текстовете в тях може да бъде използван при упоменаване на тези препоръки.

© Европейско дружество по кардиология 2017. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

(Германия), Muriel Sprynger (Белгия), Michal Tendera (Полша), Gunnar Tepe (Германия), Maarit Venermo¹ (Финландия), Charalambos Vlachopoulos (Гърция), Ileana Desormais (Франция)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • **BAYER** • **EGIS** • NOVARTIS • **SERVIER**

Рецензенти: Petr Widimsky (ESC, координатор) (Чешка република), Philippe Kolh (ESVS, координатор) (Белгия), Stefan Agewall (Норвегия), Néctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Gert J. De Borst¹ (Холандия), Victoria Delgado (Холандия), Florian Dick¹ (Швейцария), Cetin Erol (Турция), Marc Ferrini (Франция), Stavros Kakkos¹ (Гърция/Обединено кралство), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Jes Lindholt¹ (Дания), Heinrich Mattle² (Швейцария), Piotr Pieniazek (Полша), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Dierk Scheinert (Германия), Horst Sievert (Германия), Iain Simpson (Обединено кралство), Jakub Sulzenko (Чешка република), Juan Tamargo (Испания), Lale Tokgozogl (Турция), Adam Torbicki (Полша), Nikolaos Tsakountakis (Гърция), José Tuñón (Испания), Melina Vega de Ceniga¹ (Испания), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano Испания)

Редактор: проф. д-р Иво Петров, д.м. – национален консултант по кардиология, председател на Българско дружество по ендоваскуларна терапия, член на УС на Международното дружество на ендоваскуларните специалисти (ISES), почетен член на Американския колеж по кардиология (ACC), почетен член на Европейското кардиологично дружество (ESC), член на Българското дружество по интервенционална кардиология, член на Българското национално дружество по ангиология и съдова хирургия, член на Латиноамериканска асоциация на интервенционалните кардиолози (SOLACI), член на Аржентинското дружество на инвазивните кардиолози, член на Испанската асоциация по кардиология, член на Българския лекарски съюз.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Придружаващите документи Addenda (Допълнение) и Questions and Answers (Въпроси и отговори) на тези препоръки могат да бъдат намерени на адрес: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of

Публикувано онлайн преди отпечатването на 26 август 2017

Ключови думи Препоръки • Периферни артериални заболявания • Каротидна артериална болест • Вертебрална артериална болест • Артериална болест на горните крайници • Мезентериална артериална болест • Ренална артериална болест • Артериална болест на долните крайници • Артериална болест с множествена локализация

Съдържание

| | |
|---|----|
| Съкращения и акроними | 3 |
| 1. Предисловие..... | 5 |
| 2. Увод..... | 6 |
| 3. Епидемиология и рискови фактори..... | 8 |
| 3.1. Епидемиология | 8 |
| 3.2. Рискови фактори..... | 8 |
| 3.3. Прогноза..... | 8 |
| 4. Общи аспекти..... | 8 |
| 4.1. Диагностичен подход..... | 9 |
| 4.1.1. Клинична анамнеза..... | 9 |
| 4.1.2. Клинично изследване..... | 9 |
| 4.1.3. Лабораторни изследвания..... | 9 |
| 4.1.4. Диагностични методи при PADs..... | 9 |
| 4.2. Лечение..... | 10 |
| 4.2.1. Спиране на тютюнопушенето..... | 10 |
| 4.2.2. Липидопонижаващи лекарства..... | 10 |
| 4.2.3. Антитромбозни лекарства..... | 11 |
| 4.2.4. Антихипертензивни лекарства..... | 11 |
| 5. Антитромбозни лекарства при PADs | 11 |
| 5.1. Антитромбозно лечение при каротидна артериална болест..... | 11 |
| 5.1.1. Антитромбоцитна монотерапия..... | 11 |
| 5.1.2. Двойна антитромбоцитна терапия..... | 12 |

| | |
|---|----|
| 5.2. Антитромбозна терапия при артериална болест на долните крайници..... | 13 |
| 5.2.1. Антитромбоцитна монотерапия..... | 13 |
| 5.2.2. Двойна и тройна антитромбоцитна терапия..... | 13 |
| 5.2.3. Антитромбозна терапия след байпас-операция на долните крайници..... | 13 |
| 5.2.4. Антитромбозни лекарства след ендоваскуларна терапия при артериална болест на долните крайници | 14 |
| 5.2.5. Пациенти с артериална болест на долните крайници и придружаваща коронарна артериална болест | 15 |
| 5.3. Антитромбозна терапия при пациенти с артериална болест на долните крайници нуждаещи се от дългосрочен перорален антикоагулант..... | 16 |
| 5.4. Антитромбозна терапия след ендоваскуларна терапия в други територии..... | 17 |
| 6. Екстракраниална каротидна и вертебрална артериална болест..... | 17 |
| 6.1. Каротидна артериална болест..... | 17 |
| 6.1.1. Определение..... | 17 |
| 6.1.2. Диагноза..... | 17 |
| 6.1.3. Лечение..... | 18 |
| 6.1.4. Поведение при каротидна артериална болест... .. | 19 |

| | | | |
|--|----|---|----|
| 6.2. Вертебрална артериална болест..... | 22 | 11.2.1. Периферни артериални заболявания при пациенти представлящи се с коронарна артериална болест..... | 40 |
| 6.2.1. Определение и естествено развитие..... | 22 | 11.2.2. Коронарна артериална болест при пациенти представлящи се с периферни артериални заболявания..... | 43 |
| 6.2.2. Образна диагностика..... | 22 | 11.2.3. Други периферни локализации на артериална болест при пациенти с периферни артериални заболявания..... | 44 |
| 6.2.3. Поведение при вертебрална артериална болест..... | 22 | 12. Сърдечни състояния при периферни артериални заболявания..... | 44 |
| 7. Артериална болест на горните крайници..... | 23 | 12.1. Увод..... | 44 |
| 7.4. Диагностични методи..... | 23 | 12.2. Сърдечна недостатъчност и периферни артериални заболявания..... | 45 |
| 7.4.1. Дуплекс-ултразвук..... | 23 | 12.2.1. Епидемиология..... | 45 |
| 7.4.2. Компютър-томографска ангиография..... | 23 | 12.2.2. Сърдечна недостатъчност при пациенти с периферни артериални заболявания..... | 45 |
| 7.4.3. Магнитно-резонансна ангиография..... | 23 | 12.2.3. Периферни артериални заболявания при пациенти със сърдечна недостатъчност..... | 45 |
| 7.4.4. Дигитална субтракционна ангиография..... | 23 | 12.3. Периферни артериални заболявания и предсърдно мъждене..... | 45 |
| 7.4.5. Позитрон-емисионна томография..... | 23 | 12.3.1. Общи съображения..... | 45 |
| 7.5. Лечение..... | 23 | 12.3.2. Антитромбозно лечение при пациенти с предсърдно мъждене..... | 45 |
| 7.5.1. Ендоваскуларно лечение..... | 23 | 12.4. Периферни артериални заболявания и клапно сърдечно заболяване..... | 45 |
| 7.5.2. Открита хирургия..... | 24 | 12.5. Периферни артериални заболявания и съдов достъп за сърдечни интервенции..... | 46 |
| 7.5.3. Медикаментозна терапия..... | 24 | 13. Празници в доказателствата..... | 46 |
| 8. Мезентериална артериална болест..... | 24 | 14. Изводи „какво да правим и какво да не правим“ от препоръките..... | 48 |
| 8.1. Остра мезентериална исхемия..... | 24 | 15. Уеб-приложения и придружаващи документи..... | 50 |
| 8.1.1. Диагноза..... | 24 | 16. Приложение..... | 50 |
| 8.1.2. Лечение..... | 25 | 17. Източници..... | 50 |
| 8.2. Хронична мезентериална артериална болест..... | 25 | | |
| 8.2.1. Диагноза..... | 25 | | |
| 8.2.2. Лечение..... | 25 | | |
| 8.3. Вторична превенция..... | 26 | | |
| 9. Ренална артериална болест..... | 26 | | |
| 9.1. Увод..... | 26 | | |
| 9.2. Клинична картина..... | 26 | | |
| 9.3. Естествено развитие..... | 27 | | |
| 9.4. Диагностична стратегия..... | 27 | | |
| 9.5. Прогноза..... | 28 | | |
| 9.6. Лечение..... | 28 | | |
| 9.6.1. Медикаментозна терапия..... | 28 | | |
| 9.6.2. Реваскуларизация..... | 28 | | |
| 10. Артериална болест на долните крайници..... | 29 | | |
| 10.1. Клинична картина и естествено развитие..... | 29 | | |
| 10.2. Диагностични методи..... | 30 | | |
| 10.2.1. Индекс глезен-мишница..... | 30 | | |
| 10.2.2. Тредмил..... | 30 | | |
| 10.2.3. Образни методи..... | 30 | | |
| 10.2.4. Други методи..... | 31 | | |
| 10.3. Медикаментозно лечение..... | 31 | | |
| 10.4. Реваскуларизационни варианти: общи аспекти..... | 31 | | |
| 10.5. Поведение при интермитентна клаудикация..... | 31 | | |
| 10.5.1. Терапия с физически упражнения..... | 31 | | |
| 10.5.2. Фармакотерапия за подобряване на нарушеното ходене (интермитентна клаудикация)..... | 32 | | |
| 10.5.3. Реваскуларизация при интермитентна клаудикация..... | 32 | | |
| 10.5.4. Стратегия на поведението при интермитентна клаудикация..... | 32 | | |
| 10.6. Хронична застрашаваща крайника исхемия..... | 35 | | |
| 10.6.1. Тежест и рискова стратификация на хроничната застрашаваща крайника исхемия: класификация Wifl..... | 35 | | |
| 10.6.2. Поведение при пациенти с хронична застрашаваща крайника исхемия..... | 35 | | |
| 10.6.3. Гръбначно-мозъчна стимулация..... | 37 | | |
| 10.6.4. Терапия със стволови клетки и генна терапия..... | 37 | | |
| 10.6.5. Ампутация..... | 37 | | |
| 10.7. Остра исхемия на крайника..... | 38 | | |
| 10.8. Синдром на сините пръсти..... | 39 | | |
| 11. Артериална болест с множествена локализация..... | 39 | | |
| 11.1. Артериална болест с множествена локализация: епидемиология и прогноза на въздействието ѝ..... | 40 | | |
| 11.2. Скрининг и поведение при артериална болест с множествена локализация..... | 40 | | |

Съкращения и акроними

| | |
|---------|--|
| AAA | Abdominal aorta aneurysm Аневризма на абдоминалната аорта |
| ABI | Ankle-brachial index Индекс глезен-мишница |
| ACAS | Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study |
| ACEIs | Angiotensin-converting enzyme inhibitors Ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори |
| ACS | Acute coronary syndrome Остър коронарен синдром |
| ACSRS | Asymptomatic carotid atherosclerosis risk of stroke study |
| ACST | Asymptomatic Carotid Surgery Trial |
| ACT | Asymptomatic Carotid Trial |
| AF | Atrial fibrillation Предсърдно мъждене |
| AMERICA | Aggressive detection and Management of the Extension of atherothrombosis in high Risk coronary patients In comparison with standard of Care for coronary Atherosclerosis |
| ARBs | Angiotensin-receptor blockers Ангиотензин-рецепторни блокери |
| ARR | Absolute risk reduction Абсолютна редукация на риска |
| ASTRAL | Angioplasty and stenting for renal artery lesions |
| BASIL | Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg |

| | | | |
|--|--|-----------|---|
| BEST-CLI | Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy in Patients with Critical Limb Ischaemia | DUS | Duplex ultrasound Дуплекс-ултразвук |
| BMT | Best medical therapy Най-добра медицинска (медикаментозна) терапия | ECG | Electrocardiogram Електрокардиограма |
| BP | Blood pressure Кръвно налягане | ECST | European Carotid Surgery Trial |
| CABG | Coronary artery bypass grafting Коронарна артериална байпас-операция | EPD | Embolus protection device Устройство за емболична протекция |
| CAD | Coronary artery disease Коронарна артериална болест | ESC | European Society of Cardiology Европейско дружество по кардиология |
| CAPRIE | Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events | ESO | European Stroke Organisation Европейска организация по инсулта |
| CAPTURE | Carotid ACCULINK/ACCUNET Post-Approval Trial to Uncover Rare Events | ESVS | European Society of Vascular Surgery Европейско дружество по съдова хирургия |
| CARESS | Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis | EUCLID | Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease |
| CASPAR | Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial disease | EVA-3S | Enderarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis |
| CAS | Carotid artery stenting Каротидно артериално стентирание | EVT | Endovascular therapy Ендоваскуларна терапия |
| CCA | Common carotid artery Обща каротидна артерия | ExT | Exercise therapy Терапия с упражнения |
| CEA | Carotid endarterectomy Каротидна ендартеректомия | FMD | Fibromuscular dysplasia Фибромускулна дисплазия |
| CFA | Common femoral artery Обща феморална артерия | GSV | Great saphenous vein Голямата вена сафена |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2 points), Diabetes mellitus, Stroke or TIA (2 points), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или TIA (2 точки), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория | HDL-C | High-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеините с висока плътност |
| CHARISMA | Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance | HF-ACTION | Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training |
| CI | Confidence interval Доверителен интервал | HITS | High-intensity transient signal Преходен сигнал с висока интензивност |
| CKD | Chronic kidney disease Хронично бъбречно заболяване | HOPE | Heart Outcomes Prevention Trial |
| CLEVER | Claudication: exercise versus endoluminal revascularization | HR | Hazard ratio Рисков коефициент |
| CLTI | Chronic limb-threatening ischaemia Хронична застрашаваща крайника исхемия | IC | Intermittent claudication Интермитентна клаудикация |
| CMI | Chronic mesenteric ischaemia Хронична мезентериална исхемия | ICA | Internal carotid artery Вътрешна каротидна артерия |
| CONFIRM | Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter registry | ICD | Implantable cardioverter defibrillator Импантируем кардиовертер-дефибрилатор |
| CORAL | Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions | ICSS | International Carotid Stenting Study |
| CPG | Committee for Practice Guidelines Комитет за практически препоръки | INR | International normalized ratio Международно нормализирано отношение |
| CPB | Cardiopulmonary bypass Кардиопулмонален байпас | INVEST | INternational VErampil-SR/Trandolapril Study |
| CREST | Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial | LDL-C | Low-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеините с ниска плътност |
| CTA | Computed tomography angiography Компютър-томографска ангиография | LEAD | Lower extremity artery disease Артериална болест на долните крайници |
| CC | Cardiovascular Сърдечно-съдов/а/о/и | LV | Left ventricular Левокамерен/а/о/и |
| DA(P)T | Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия | MACE | Major adverse cardiovascular event Голямо нежелано сърдечно-съдово събитие |
| DES | Drug eluting stent Медикамент-излъчващ стент | MI | Myocardial infarction Миокарден инфаркт |
| DSA | Digital subtraction angiography Дигитална субтракционна ангиография | MRA | Magnetic resonance angiography Магнитно-резонансна ангиография |
| | | MR CLEAN | MultiCenter Randomized Clinical Trial of Ischemic Stroke in the Netherlands |
| | | MRI | Magnetic resonance imaging Магнитно-резонансна образна диагностика |
| | | MSAD | Multisite artery disease Артериална болест с множествена локализация |
| | | MWD | Maximal walking distance Максимално извървяно разстояние |

| | |
|-----------------|--|
| NASCET | North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial |
| NNH | Number needed to harm Брой необходим за неблагоприятно последствие |
| NNT | Number needed to treat Брой необходим за лекуване |
| NOAC | Non-vitamin K oral anticoagulant Не-витамин К перорален антикоагулант |
| OAC | Oral anticoagulation Перорална антикоагулация |
| ONTARGET | Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial |
| OR | Odds ratio Коефициент на вероятност |
| PADs | Peripheral arterial diseases Периферни артериални заболявания |
| PCI | Percutaneous coronary intervention Периферна коронарна интервенция |
| PEGASUS-TIMI 54 | Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 |
| PRODIGY | PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study |
| PTA | Percutaneous transluminal angioplasty Перкутанна транслуминална ангиопластика |
| QOL | Quality of life Качество на живота |
| RAAS | Renin-angiotensin-aldosterone system Ренин-ангиотензин-алдостеронова система |
| RAD | Renal artery disease Ренална (бъбречна) артериална болест |
| RAS | Renal artery stenosis Ренална артериална стеноза |
| RCT | Randomized clinical trial Рандомизирано клинично изпитване |
| REACH | Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry |
| ROCKET-AF | Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation |
| RR | Relative risk Релативен риск |
| RRI | Renal resistive index Индекс на бъбречно съпротивление |
| SAPPHIRE | Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy |
| SAPT | Single antiplatelet therapy Антитромбоцитна монотерапия |
| SBP | Systolic blood pressure Систолно кръвно налягане |
| SFA | Superficial femoral artery Повърхностна феморална артерия |
| SPACE | Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy |
| STAR | Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function |
| TAMARIS | Efficacy and Safety of XRP0038/NV1FGF in Critical Limb Ischaemia Patients With Skin Lesions |
| TAVI | Transcatheter aortic valve implantation Транскатетърна аортна клапна имплантация |
| TBI | Toe-brachial index Индекс пръст (на крака)-мишница |

| | |
|-------------------|--|
| TcPO ₂ | Transcutaneous oxygen pressure Транскутанно кислородно налягане |
| TIA | Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака |
| TTE | Transthoracic echocardiography Трансторакална ехокардиография |
| UEAD | Upper extremity artery disease Артериална болест на горните крайници |
| VA | Vertebral artery Вертебрална артерия |
| VAST | Vertebral Artery Stenting Trial |
| VHD | Valvular heart disease Клапно сърдечно заболяване |
| VKA | Vitamin K antagonist Витамин К антагонист |
| WD | Walking distance Извървяно разстояние |
| WIFI | Wound, ischaemia and foot infection Рана, исхемия и инфекция на стъпалото |

1. Предисловие

Препоръките обобщават и правят оценка на съществуващите доказателства с цел подпомагане на здравните специалисти при избора на най-добрите стратегии на поведение към конкретен пациент с определено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улесняват вземането на решение от здравните специалисти в ежедневно им практика. Окончателното решение при конкретния пациент обаче трябва да се вземе от отговарящия(те) здравен(ни) специалист(и) след обсъждане с пациента и когато е подходящо с придружаващото лице.

В последните години от Европейското дружество по кардиология (ESC), Европейското дружество по съдова хирургия (ESVS) и от Европейската организация по инсулта (ESO), както и от други дружества и организации, бяха публикувани голям брой препоръки. За нуждите на клиничната практика бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с цел предоставяне на всички възможни решения на потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

Членовете на тази Работна група бяха подбрани от ESC, както и от представители на ESVS и ESO, така че да представляват специалистите ангажирани с медицинските грижи при пациенти със съответната патология. Избрани експерти в областта предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни върху поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC и с одобрението на ESVS и ESO. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск-полза. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретни варианти на поведение бяха претеглени и степенувани съгласно предварително определени скали, които са очертани в *Таблицы 1 и 2*.

Експертите участващи в работната група и рецензиращата група предоставиха стандартни декларации за конфликт на интереси относно всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат сметени за реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези декларации са събрани в

Таблица 1: Класове на препоръките

| Класове на препоръките | Дефиниция | Препоръки за употреба |
|------------------------|---|-----------------------------|
| Клас I | Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а). | Препоръчва се/показано(а) е |
| Клас II | Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура. | |
| Клас IIa | Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността. | Трябва да се вземе предвид |
| Клас IIb | Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения. | Може да се вземе предвид |
| Клас III | Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а) | Не се препоръчва |

един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните данни за конфликт на интереси, които възникнаха по време на съставянето на препоръките бяха съобщени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова издръжка от ESC и ESVS, без участие на здравната индустрия.

CPG на ESC контролира и координира изготвянето на нови Препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Тези препоръки на ESC бяха подложени на задълбочена ревизия от експерти на CPG и външни експерти, а в този случай и от посочени от ESVS и ESO експерти. След съответна ревизия Препоръките бяха одобрени от всички експерти включени в Работната група. Окончателният документ беше одобрен от CPG и ESVS за публикуване в *European Heart Journal* и в *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Тези препоръки са разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към съответната дата.

Задачата за разработване на препоръки на ESC в колаборация с ESVS включва и създаване на средства за обучение и програми за изпълнение на указанията, включително кондензирани джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви, брошури с основни указания, обобщаващи карти за неспециалисти, както и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени и поради това при нужда трябва винаги да се консултираме с пълния текст, който е свободно достъпен чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на EHJ. Националните дружества към ESC се насърчават да одобряват, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Програмите за одобряване са нужни, тъй като е доказано, че клинични-

ят изход от заболяването може да бъде повлиян благоприятно чрез цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са проучвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, като по този начин се затваря кръгът между клиничните изследвания, създаването на препоръки и официални фокусирани актуализации, разпространяването и прилагането им в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC разработени в колаборация с ESVS при изграждането на клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC не отменят обаче по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения съобразени със здравословното състояние на всеки пациент и след обсъждане с пациента, а когато е подходящо и/или необходимо с неговия придружител. Здравният специалист отговаря и за проверка на правилата и регламентите приложими за лекарствата и устройствата към момента на подписването им.

2. Увод

През 2011 г. ESC публикува първите си *Препоръки за диагностика и лечение на периферните артериални болести (Guidelines on the Diagnosis and Management of Peripheral Arterial Diseases)*.¹ Тази публикация запълни важна празнина в комплекта от докумен-

Таблица 2: Нива на доказателственост

| | |
|-----------------------------|---|
| Ниво на доказателственост A | Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи. |
| Ниво на доказателственост B | Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания. |
| Ниво на доказателственост C | Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри. |

Общи препоръки за поведението при пациенти с периферни артериални заболявания

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Препоръчва се в медицинските центрове да се формира мултидисциплинарен съдов тим със задачата да взема решения за поведението при пациенти с PADs. | I | C |
| Препоръчва се въвеждане и поддръжане на инициативи целящи подобрене на медицинското и общественото внимание към PADs, особено при мозъчно-съдова артериална болест и артериална болест на долните крайници. | I | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

PADs = периферни артериални заболявания.

Какво е новото в препоръките за PAD 2017?

| ПРОМЕНИ В ПРЕПОРЪКИТЕ | | НОВИ ПРЕПОРЪКИ 2017 | |
|--|---|---|--|
| 2011 | 2017 | | |
| Каротидна артериална болест | | Всички периферни артериални болести (PADs) | |
| EPDs при каротидно стентирание | | • Скрининг за сърдечна недостатъчност (BNP, TTE) | |
| Безсимптомна 60–99% каротидна стеноза | | • Стабилни PADs + други състояния изискващи антикоагуланти (напр. AF): само антикоагулация ⁹¹ | |
| • Хирургия при всички | • Хирургия при висок риск от инсулт ¹¹⁶ | Каротидна артериална болест | |
| • Стентирание като алтернатива | • Стентирание при висок хирургичен риск ^{129, 135-137} | • Коронарна ангиография преди планова каротидна хирургия ³⁸³ | |
| | • Стентирание при среден хирургичен риск | • Рутинна профилактична реваascularизация за безсимптомни каротидни 70–99% стенози при пациенти подложени на CABG | |
| Артериална болест на горните крайници | | Мезентериална артериална болест | |
| Реваascularизация при симптомни стенози на артерия субклавия | | • D-димери за изключване на остра мезентериална исхемия | |
| Реваascularизация при стеноза на артерия субклавия | | • Незабавна реперфузия в случай на симптомна CMI | |
| • Първо ендоваскуларен подход | • Стентирание или хирургия | Бъбречна артериална болест | |
| Реваascularизация при безсимптомна стеноза на артерия субклавия при пациенти с/планирани за CABG | | • Фибромускулна дисплазия: балонна ангиопластика със спасително стентирание | |
| Бъбречна артериална болест | | Артериална болест на долните крайници (LEAD) | |
| Стентирание при симптомна атеросклеротична стеноза >60% ^{229,231,232} | | • Статини с цел подобряване на извървяното разстояние ^{30,278} | |
| Артериална болест на долните крайници | | • LEAD + AF: Антикоагулация при CHADS-VASC >2 | |
| Аорто-илиачни лезии | | • Ангиография при CLTI с лезии под коляното | |
| • Първична ендоваскуларна терапия при „TASC-D“ | • Хирургия при аорто-илиачни или аорто-бифеморални оклузии | • Дуплекс-скрининг за AAA ^{258,259} | |
| | • Ендоваскуларна процедура като алтернатива в центрове с опит | • В случай на CABG: скрининг за LEAD с ABI, ограничаване на венозния харвестинг при наличие на LEAD | |
| Инфрапоплитеални лезии | | • Скрининг за LEAD при пациенти с CAD ^{366-368,375-379} | |
| Първо ендоваскуларен подход | Байпас с използване на GSV | • Скрининг за LEAD при пациенти със HF | |
| | Ендоваскуларна терапия ³²⁰⁻³²⁶ | • Клопидогрел се предпочита пред аспирин ^a | |
| | | • Антиромбоцитна терапия при изолирана безсимптомна LEAD ^{66,67} | |

I

IIa

IIb

III

НОВИ / РЕВИЗИРАНИ КОНЦЕПЦИИ 2017

PADs изобщо:

- „Съдов тим“ с цел мултидисциплинарен подход
- Най-добра медицинска терапия: лекарства и нефармакологични намеси целящи оптимален клиничен изход. Специална глава е посветена на антиромбоцитните терапии при различни клинични картини на PADs, включително при необходимост от антикоагуланти.

Каротидна болест:

- Рисква стратификация на безсимптомната каротидна болест.
- При пациенти подложени на CABG реваascularизацията при тежка каротидна стеноза не е правило.

Артериална болест на долните крайници:

- Маскираната LEAD трябва да се разграничава от безсимптомната болест.
- Съвременното поведение при клаудикация: винаги се предписват статини и терапия с физически тренировки (контролирани), даже и след реваascularизация.
- В този контекст, ползата от „вазо-активни“ лекарства целящи подобряване на извървяното разстояние е несигурна.
- „Хронична застрашаваща крайника исхемия (CLTI)“ е най-тежката форма на LEAD. Освен исхемията, трябва да се направи оценка на раната и инфекцията с цел стратификация на ампутационния риск (нова Wifi класификация).
- Класификацията TASC е изключена от препоръките.
- Освен придружаваща CAD, пациентите с PADs имат често други сърдечни състояния (напр. HF, AF). На основните сценарии е посветена нова специфична глава.

^aПоследните данни от изпитване COMPASS се нуждаят от допълнителни анализи и ще бъдат публикувани по-нататък.

^bБез друго клинично състояние изискващо антиромбоцитна терапия.

AAA = аневризма на абдоминалната аорта; ABI = индекс глезен-мишница; AF = предсърдно мъждене; BNP = мозъчен натриуретичен пептид; CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; CAD = коронарна артериална болест; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; EPD = устройство за емболна протекция; HF = сърдечна недостатъчност; GSV = голямата вена сафена; TASC-D = Клас D по Trans-Atlantic InterSociety Consensus; TTE = трансторакална ехокардиография.

ти включващ препоръки на ESC. Междувременно ESVS издаде последователно няколко документа с препоръки върху поведението при артериална болест със специфична локализация.

И двете дружества подчертаха нуждата от мултидисциплинарен подход при тези пациенти. Когато беше взето решение за актуализация на тези препоръки, се оказа очевидно, че комбинирането на усилията на двете дружества би осигурило най-изчерпателния обединен документ осигуряващ актуализирани насоки върху периферните артериални заболявания (PADs) за клиницисти.

Изключително важно е всеки кардиолог да има отношение към диагностиката и подхода при пациенти с PADs, тъй като много от тях се прегледват и лекуват за едновременни съпровождащи сърдечни състояния. В препоръките на ESC от 2011 г. имаше специална глава посветена на пациенти с комбинирани коронарни и периферни артериални заболявания, тъй като те имат най-често еднаква етиология и рискови фактори. В тези препоръки работната група направи крачка напред и предложи нова глава посветена на други сърдечни състояния, които се срещат често сред пациенти с PADs. Също така, тъй като възможностите за употреба и комбиниране на анти тромбозни лекарства нараснаха, специална глава беше посветена на употребата им при лечението на PADs.

В този документ терминът „периферни артериални заболявания“ обхваща всички артериални болести различни от тези на коронарните артерии и аортата. Той трябва да бъде ясно разграничен от термина „периферна артериална болест“, който се използва често вместо термина артериална болест на долните крайници (LEAD). В действителност, често са засегнати, главно от атеросклероза, други периферни артерии, включително каротидните и вертебралните, артериите на горните крайници, мезентериалните и реналните артерии и те попълват семейството на PADs. Що се отнася до каротидните и вертебралните артерии, този документ обхваща само екстракраниалните им сегменти, тъй като със заболявания на интракраниалните артерии най-често се занимават други специалисти освен кардиолозите и съдовите хирурзи.

Работната група взе решение да се занимае само с PADs в резултат на атеросклероза с малки изключения в специфични области, където неатеросклеротичните заболявания представляват честа необходим диференциална диагноза (напр. фибромускулна дисплазия на бъбречните артерии). В други случаи читателите трябва винаги да имат предвид вероятността за неатеросклеротични състояния и да се обръщат към специални документи. Читателите се подканват да се отнесат и към Уеб-приложението за допълнителна информация.

ESC и ESVS обединяват усилията си и с цел да осигурят нарастване на публичната осведоменост за PADs. Всъщност, докато инсултът е признат като сериозно състояние с голяма честота в Европа, други PADs могат да бъдат не по-малко смъртоносни и инвалидизиращи. Все още има нужда от огромни усилия за повишаване на вниманието на здравните работници, лицата вземащи решения и цялото население към нуждите от по-ранна и по-ефикасна превенция и стратегии на поведение при 40-те милиона души от нашия континент засегнати от PADs.^{1,2}

3. Епидемиология и рискови фактори

Основни положения

- Рискът от PADs с различни локализации като цяло нараства стръмно с възрастта и с излагането на големите сър-

дечно-съдови (СС) рискови фактори, включително тютюнопушене, хипертония, дислипидемия и диабет. Други рискови фактори са все още в процес на проучване.

- Силата на връзката между всеки рисков фактор и всяка съдова област е променлива, но всички големи рискови фактори се нуждаят от скрининг и регистрация.
- Когато дадена съдова територия е засегната от атеросклероза, това застрашава не само съответния орган (напр. мозъка при каротидна артериална болест), но повишава и общия риск от всякакъв вид СС събития (напр. коронарни инциденти). Всяка съдова област засегната от атеросклероза може да се счита за маркер за реализиран СС риск.

3.1. Епидемиология

Епидемиологията на различни видове PADs е представена в Уеб-приложение 3.1.

3.2. Рискови фактори

Макар че различни локализации на PADs споделят общи големи рискови фактори за атеросклероза, отражението им и/или наличните доказателства се различават в зависимост от артериалната локализация. Вижте Уеб-приложение 3.2.

3.3. Прогноза

Атеросклерозата често е генерализирана. Пациентите със засягане на дадена област са като цяло с повишен риск от фатални и нефатални СС събития.

Освен риска от мозъчно-съдови събития, пациентите с каротидна болест са с повишен риск от миокарден инфаркт (MI) и сърдечна смърт.³ В системен обзор на 17 проучвания включващи 11 391 пациенти с безсимптомна >50% каротидна стеноза, 63% от късните смъртни случаи са били във връзка със сърдечни инциденти при средна сърдечна смъртност 2.9%/година.⁴

Много проучвания показват повишен риск от смърт, СС смъртност и заболяемост (MI, инсулт) при пациенти със симптомна или безсимптомна LEAD, дори и след корекция за конвенционални рискови фактори.⁵ Индекс глезен-предмишница (ABI) ≤ 0.90 е свързан с над двукратно увеличение на 10-годишната честота на коронарните събития, СС смъртност и общата смъртност.⁶ След 5 години 20% от пациентите с интермитентна клаудикация (IC) получават MI или инсулт, а смъртността е 10–15%.⁷

Всички тези данни подчертават значението на общата СС превенция отвъд мерките срещу болестта свързана със специфична локализация на атеросклерозата.

4. Общи аспекти

Основни моменти

- Подробната клинична анамнеза и физикалното изследване имат основно значение за подхода към PADs.
- Освен за диагностиката на LEAD, ABI е важен маркер и за СС събития.
- Поведението при PADs включва всички мерки за уточняване на специфичните артериални симптоми, както и обща превенция на СС риск.

- Най-добрата медицинска терапия включва контрол на СС рискови фактори включващ оптимална фармакологична терапия, както и нефармакологични мерки, като отказ от тютюнопушене, здравословна диета, редукция на телесното тегло и редовни физически упражнения.

4.1. Диагностичен подход

4.1.1. Клинична анамнеза

Трябва винаги да се прави оценка на личната и фамилната клинична анамнеза. Фамилната анамнеза включва CAD, мозъчно-съдова болест, аортна аневризма, както и LEAD.⁸⁻¹⁰ Клиничната анамнеза включва оценка на СС рискови фактори и коморбидности, както и преглед на симптомите свързани с различни съдови области (вижте *Уеб-таблица 1*). Трябва системно да се зададат въпроси относно начина на живот, хранителните навици, двигателната активност и физическото натоварване. Трябва да се направи оценка на физическата активност.¹¹ Въпросниците и функционалният статус дават достатъчна възможност за предвиждане на клиничния изход. Те могат да бъдат полезни за определяне на степента на увреждане и избора на подходящи грижи.^{12,13}

4.1.2. Клинично изследване

Въпреки че физикалното изследване само по себе си има относително ниска чувствителност и възпроизводимост, системният подход е задължителен (вижте *Уеб-таблица 2*). Освен диагностичното си значение, клиничните признаци имат прогностична стойност. Лица с каротидни шумове имат два пъти по-голям риск от MI и СС смърт в сравнение с тези без шум.¹⁴ Разликата в кръвното налягане (BP) между двете ръце (≥ 15 mmHg) е маркер за риск от съдова болест и смърт.¹⁵ Феморалният шум е независим маркер за исхемични сърдечни инциденти.¹⁶

4.1.3. Лабораторни изследвания

Изследванията трябва при нужда да се разширят от „минимална“ биологична оценка¹⁷ към допълнителни лабораторни тестове (очертани в *Уеб-таблица 3*).

4.1.4. Диагностични методи при PADs

4.1.4.1. Индекс глезен-мишница (ABI ankle-brachial index)

ABI е неинвазивен метод полезен за диагностициране и проследяване на LEAD. Той е и силен маркер за генерализирана атеросклероза и CV риск (вижте *Таблица 3*). $ABI \leq 0.90$ е свързан средно с 2 до 3 пъти по-висок риск от обща и СС смъртност. $ABI > 1.40$ съответства на повишена артериална ригидност (калциноза на артериалната медия) и е също свързан с по-висок риск от СС събития и смъртност.^{6,18} Той се среща по-често при по-възрастни пациенти, предимно при тези с диабет или хронично бъбречно заболяване (CKD). Когато се добави към рисков скор, ABI води до повишаване на рисковия скор при една-трета и една-пета от „нискорисковите“ жени и съответно мъже.⁶ Той е утвърден метод за оценка на СС риск при различни етнически групи, независимо от рисковите фактори.¹⁸ За разлика от коронарния калциев скор и дебелината интима-медия, ABI е евтин метод и отнема минимално време. Доброто обучение е задължително.

Добавена към общия СС риск, стойността на ABI позволява предсказване на индивидуалния риск при даден пациент от усложнения свързани с долните крайници, който налага често контролиране и обучение за предпазване от рани на стъпалото.

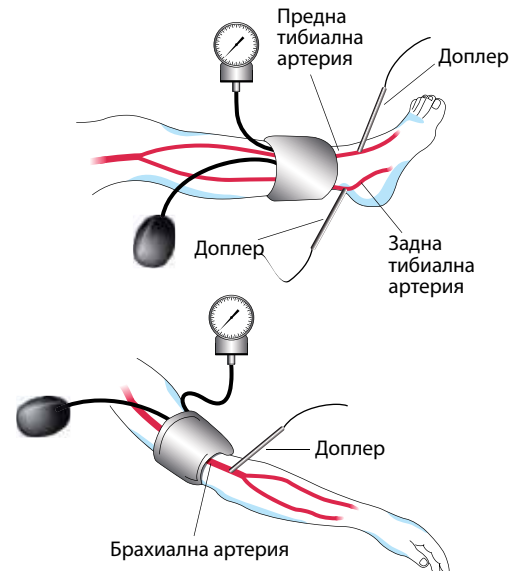
Таблица 3: Индекс глезен-мишница

1. На кого трябва да се направи измерване на ABI в клиничната практика?

- Пациенти с клинична суспекция за LEAD:
 - Липса на пулс на долните крайници и/или при артериален шум
 - Типична интермитентна клаудикация или симптоми насочващи към LEAD
 - незарастваща рана на долните крайници
- Пациенти с повишен риск от LEAD, поради следните клинични състояния:
 - Атеросклеротични заболявания: CAD, всички PADs
 - Други състояния: AAA, CKD, сърдечна недостатъчност
- Безсимптомни лица без клинични признаци, но с повишен риск от LEAD:
 - Мъже и жени на възраст >65 години
 - Мъже и жени на възраст <65 години причислени към висок CV риск, съгласно препоръките на ESC^a
 - Мъже и жени на възраст >50 години с фамилна анамнеза за LEAD

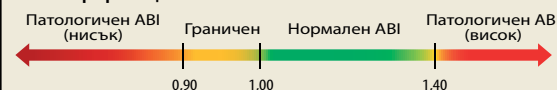
2. Как се прави измерване на ABI?

В легнато положение с маншет поставен напосредствено над глезена при избягване на зони с рани. След 5–10-минутен покой с Доплерова сонда (5–10 MHz) се измерва SBP върху задната и предната тибиялна артерия (или върху артерия дорзалис педис) на всяко стъпало и върху брахиалната артерия на всяка ръка. Автоматизираните маншети за BP са неподходящи като цяло за измерване на глезенно налягане и могат да отчетат преувеличени стойности в случай на ниско глезенно налягане. ABI на всеки крак се калкулира чрез разделяне на най-високото SBP на най-високото SBP налягане на ръката.



3. Как се интерпретира ABI?

- С цел диагностика на LEAD се прави отделна интерпретация на всеки крайник (един ABI за всеки крак).
- С цел стратификация на CV риск се взема най-ниската стойност на ABI от двата крака.
- Интерпретация:



^a Лица със силно повишени единични рискови фактори; захарен диабет (с изключение на млади хора с диабет тип 1 без други големи рискови фактори); изчислен скор $\geq 5\%$ и $<10\%$.

AAA = аневризма на абдоминалната аорта; ABI = индекс глезен-мишница; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечно-съдов; ESC = European Society of Cardiology; LEAD = заболяване на артериите на долните крайници; PADs = периферни артериални заболявания; SBP = систолно кръвно налягане.

4.1.4.2. Дуплекс-ултразвук

Дуплекс-ултразвукът (DUS) е често първата стъпка от алгоритъма за съдов скрининг, както и за диагностика. DUS включва В-мод (двуразмерна) ехография, пулсов, непрекъснат, цветен и амплитуден Doppler за откриване и локализиране на съдовите лезии и количествена оценка на тяхното разпространение и тежест въз основа на скоростни критерии. По-новите методи, като образна диагностика на кръвотока или триизмерна (3D) ехография в реално време, както и използването на ултразвуков контраст подобряват още повече възможностите на DUS, макар че прилагането им все още е ограничено. DUS може да открие субклинична артериална болест (напр. каротидна плака), което има съществено значение за определяне на СС риск.¹⁷

4.1.4.3. Дигитална субтракционна ангиография

Дигиталната субтракционна ангиография (DSA) се приемаше до скоро за стандартен метод на съдова образна диагностика. Предвид инвазивния ѝ характер и риска от усложнения, тя беше до голяма степен изместена от други по-неинвазивни методи, с изключение на случаите с артериална болест под коляното. Може да се използва в случай на разминаване на находките между неинвазивните образни методи.

4.1.4.4. Компютър-томографска ангиография

Мултидетекторната компютър-томографска ангиография (СТА) отнема кратко време за изследване с малко кинетични и респираторни артефакти при изобразяване на съдовете и органите. Предимствата на СТА включват бързо получаване на неинвазивни образи, широка достъпност, висока разделителна способност и 3D реконструкция. Подобно на DSA и магнитно-резонансната ангиография (MRA), СТА дава възможност за картиране на съдовото русло, което има важно значение за определяне на интервенционалните стратегии (локализация и тежест на лезията, съдов статус проксимално и дистално от нея). Недостатъците на СТА включват липса на функционални и хемодинамични данни, лъчева експозиция и употреба на йод-съдържащи контрастни средства, която трябва да се ограничи при СКД и нужда от предпазни марки в случай на алергии. Нефротоксичността може да се намали чрез минимизиране на обема използваното контрастно вещество и осигуряване на достатъчна хидратация преди и след изобразяване. Ползата от ацетилцистеин за ограничаване на нефротоксичността е несигурна.^{19,20} Скорошни проучвания внушават, че статините или натриевият бикарбонат биха могли да предпазват от нефротоксичността на контрастните средства.^{21,22} Необходими са по-нататъшни изследвания.

4.1.4.5. Магнитно-резонансна ангиография

MRA се използва за периферна артериална образна диагностика с помощта на контрастни (напр. гадолиний) и неконтрастни методи [т.е. фазово-контрастни (phase contrast, PC) и time-of-flight (TOF) секвенции]. Последните методи имат по-малка резолюция и са податливи на артефакти затрудняващи интерпретацията им. Те са ценна алтернатива за употреба при пациенти с лека до умерена СКД. В сравнение с СТА, MRA не се нуждае от йод-съдържащ контраст и има по-голяма мекотъкнна резолюция; все пак, подвижните артефакти са по-чести, а противоположанията включват наличие на имплантирани пейсмейкъри и имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори (ICDs) [с изключение на съобразените и съвместимите с MRI пейсмейкъри, ICDs и електроди], клаустрофобия и тежка СКД. В последния случай не

е за пренебрегване рискът от нефрогенна системна фиброза след приложение на гадолиний.²³ Съдовата калциноза, потенциално повлияваща реваскуларизационните процедури, може да се окаже недооценена. Състоянието на ендоваскуларните стентове не могат да се преценят с MRI.

4.2. Лечение

Терапевтичният подход при пациенти с PADs има два аспекта. Първият налага обръщане на внимание на специфичните симптоми свързани с конкретната локализация и на риска дължащ се на специфична лезия. Той е разгледан в следващите раздели.

Вторият аспект на поведението при тези пациенти е свързан с повишения риск от всякакъв вид СС събития (вижте раздел 3.2). Общата СС превенция има изключително значение, а подходът трябва да бъде мултидисциплинарен. Най-добрата медицинска терапия (BMT) включва овладяване на СС рискови фактори, включително най-добра фармакологична терапия, както и нефармакологични мерки, като отказ от тютюнопушене, здравословно хранене, редукция на телесното тегло и редовни физически упражнения.^{24,25} Фармакологичната компонента на BMT включва антихипертензивни, липидопонижаващи и антитромбозни лекарства. При диабетици трябва да бъде постигнат оптимален контрол на нивата на кръвната захар съответстващ на препоръките.²⁶

4.2.1. Спиране на тютюнопушенето

Има редица доказателства в подкрепа на ползата от спиране на тютюнопушенето за намаляване на СС събития и смъртността, особено при пациенти с мозъчно-съдова болест и LEAD.^{27,28} Овладеяването и оказването на подкрепа (окуражаването) при отказване на тютюнопушенето се разглеждат подробно в препоръките на ESC за СС превенция от 2016 г.²⁵ Необходима е преценка и превенция на пасивното пушене.²⁹

4.2.2. Липидопонижаващи лекарства

При всички пациенти с PADs трябва да се постигне редукция на серумния холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) до <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или понижение с $\geq 50\%$, ако първоначалното ниво на LDL-C е било между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL).²⁵ В обсервационни проучвания и ограничен брой рандомизирани клинични изпитвания (RCTs) при пациенти с LEAD (от безсимптомни до тежки случаи) е доказано, че статиновата терапия води до понижаване на общата смъртност и СС събития.³⁰⁻³² В регистър REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) употребата на статин сред пациентите с LEAD е довела до 17% намаляване на честотата на нежеланите СС събития.³³ Дори и в най-напредналите стадии на болестта, статиновата терапия е била свързана с по-ниска 1-годишна смъртност и честота на големите неблагоприятни СС събития.³⁴ Комбинираното лечение с езетимиб при избрани пациенти също е било благоприятно.³⁵ В едно рандомизирано изпитване при пациенти с LEAD безафибрат не е показал полза изразена като редукция на коронарните и мозъчно-съдовите събития в сравнение с плацебо.³⁶ При тези с CAD статините намаляват риска от инсулт.^{37,38} Наскоро изпитването на Fourier е демонстрирало напоследък допълнителни ползи от еволокумаб, моноклонално анти тяло инхибиращо пропротеиновата конвертаза субтилизин/кексин тип 9, изразяващи се в редукция на СС събития при пациенти с атеросклеротична болест

спрямо самостоятелна терапия със статини.³⁹ Резултатите са били еднопосочно потвърдени и в подгрупа от 1505 пациенти с изолирана LEAD. Очакват се допълнителни резултати.

4.2.3. Антитромбозни лекарства

С цел вторична превенция на СС събития при пациенти със симптомни PADs се използват антитромбоцитни лекарства. Доказателства има най-вече при пациенти с LEAD и мозъчно-съдова болест (вижте глава 5).

4.2.4. Антихипертензивни лекарства

Понижаването на систолното кръвно налягане (SBP) води до ограничаване на СС събития.⁴⁰ Съгласно сегашните насоки на ESC/European Society of Hypertension⁴¹ се препоръчва прицелно BP <140/90 mmHg, с изключение на пациентите с диабет, при които за безопасно се приема диастолно кръвно налягане ≤85mmHg. При пациенти с LEAD препоръките се базират на данни от проучване INVEST (INternational VErapamil-SR/Trandolapril).⁴² Необходимо е повишено внимание с цел да се избягнат понижения на SBP под 110–120 mmHg, поради данни в това изпитване за J-форма на зависимост между SBP и СС събития при пациенти с LEAD.⁴² При възрастни и лабилни пациенти такива нива трябва да се постигат, само ако са свързани с добра поносимост и при липса на ортостатична хипотония.^{43,44} При пациенти с PADs се препоръчва подходящ начин на живот и прием на сол (<5–6 g/ден).⁴⁵ Диуретици,

тици, бета-блокери, калциеви антагонисти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEIs) и ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs) са подходящи средства за антихипертензивно лечение, като монотерапия или в различни комбинации. В проучване INVEST не са намерени разлики в СС изход при стратегия верапамил плюс трандолаприл vs. ателолол плюс хидрохлоротиазид.⁴² Някои класове могат да бъдат предпочетени в зависимост от придружаващите заболявания.⁴¹

Проучването HOPE (Outcomes Prevention Trial) и ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) са показали, че ACEIs и ARBs намаляват значимо СС събития при пациенти с PADs.^{46,47} В съответствие с тези изпитвания ACEIs или ARBs се препоръчват с цел вторична превенция, даже и при пациенти с хронична застрашаваща крайника исхемия (CLTI). В тази подгрупа пациенти употребата на ACEIs или ARBs е свързана с понижаване на големите неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACEs) и смъртността, без ефект върху клиничния изход свързан с крайниците.⁴⁸

Интересно е, че бета-блокерите не са противопоказани при пациенти с LEAD, тъй като те не нарушават капацитетът на вървене при пациенти с лека до умерена LEAD.⁴⁹ В едно обсервационно проучване пациентите с LEAD и предшествал MI вземащи бета-блокери са имали значимо понижаване с 53% на риска от коронарни събития след 32 месеца.⁵⁰ Независимо от това, при пациенти с CLTI те трябва да се предписват с повишено внимание.

Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При всички пациенти с PADs се препоръчва отказ от тютюнопушене. ^{27,28} | I | B |
| При всички пациенти с PADs се препоръчва здравословна диета и физическа активност. | I | C |
| При всички пациенти с PADs се препоръчват статини. ^{31,32} | I | A |
| При пациенти с PADs се препоръчва понижаване на LDL-C до <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижаване с ≥50%, ако базалните стойности са 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). ²⁵ | I | C |
| При диабетици с PADs се препоръчва строг гликемичен контрол. | I | C |
| При пациенти със симптомни PADs се препоръчва антитромбоцитна терапия. ⁵¹ | I | C ^d |
| При пациенти с PADs и хипертония се препоръчва контрол на кръвното налягане до прицелни стойности <140/90 mmHg. ^{41,42,52} | I | A |
| ACEIs или ARBs трябва да се имат предвид като терапия на първи избор при пациенти с PADs и хипертония. ^{47,53} | IIa | B |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c При чернокожи лица трябва да бъдат предложени калциеви антагонисти.

^d Няма доказателства при всички локализации. При наличие на доказателства за конкретна локализация, в съответните раздели са дадени специфични препоръки.

ACEIs = инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим; ARBs = ангиотензин-рецепторни блокери; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; PADs = периферни артериални заболявания.

5. Антитромбозни лекарства при PADs

Основни моменти

- Антитромбоцитна терапия е показана при всички пациенти с каротидна артериална стеноза, независимо от клиничната симптоматика и ревазуларизацията. Двойна антитромбоцитна терапия (DAPT) трябва да се дава най-малко 1 месец след CAS.
- Антитромбоцитна монотерапия (SAPT) е показана, само ако пациентите с LEAD са симптомни или са били подложени на ревазуларизация. При пациенти с LEAD предпочитаното антитромбоцитно лекарство е клопидогрел.
- Хронична антикоагулантна терапия се дава, само ако има придружаващи показания и може да се комбинира с SAPT, когато има скоршна ревазуларизационна процедура. Антитромбоцитната терапия е част от BMT за PADs (вижте глава 4). Специфичните въпроси относно CAD и LEAD са разгледани там. Обърнато е внимание на DAPT след ендовазуларна терапия в други територии, както и на деликатната ситуация, когато пациенти с PADs имат нужда от антикоагулация [напр. тези с придружаващо предсърдно мъждене (AF)].

5.1. Антитромбозно лечение при каротидна артериална болест

5.1.1. Антитромбоцитна монотерапия

Макар че ползата от SAPT за превенция на инсулта при безсимптомни пациенти с каротидна артериална стеноза >50% не е доказана в RCT, доживотното лечение с нискодозов аспирин трябва да бъде част от BMT целяща редукация на риска

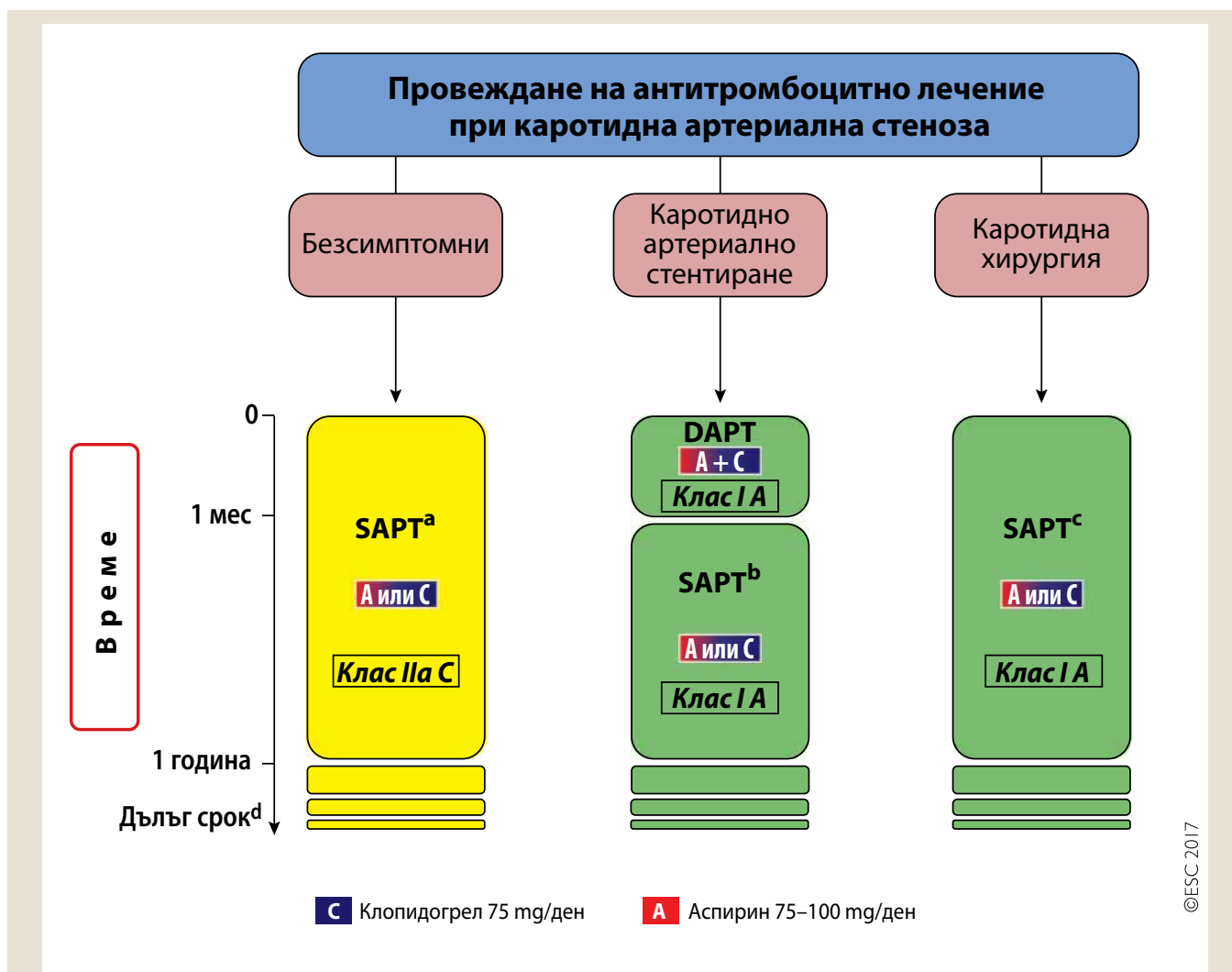
от инсулт и други СС събития,⁵⁴ тъй като при тези пациенти има и двойно по-висок риск от MI.¹⁴ При симптомна екстракраниална каротидна стеноза се препоръчва антитромбоцитна монотерапия.^{54,55} Клопидогрел (75mg/ден) е алтернатива при пациенти с непоносимост към аспирин.⁵¹

5.1.2. Двойна антитромбоцитна терапия

В рандомизираното изпитване CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) безсимптомната каротидна артериална болест е била включващ критерий при 7% от пациентите. Не е установена по-голяма полза с DAPT vs. SAPT.⁵⁶ Проучване CARESS (Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis) проведено при 108 пациенти, демонстрира, че DAPT vs. аспирин е редуцирала тихите мозъчни микро-емболии със 7% след 7 дни.⁵⁷ Не са

наблюдавани животозастрашаващи интракраниални или големи хеморагии, но извадката е малка. По тази причина, DAPT може да се вземе предвид в рамките на 24 часа след малък исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA) и може да бъде продължен за 1 месец при консервативно лекувани пациенти.⁵⁸

DAPT се препоръчва при пациенти подлежащи на CAS. Две малки RCTs сравняващи монотерапия с аспирин и DAPT при CAS са били спрени преждевременно, поради висока честота на стент-тромбоза и неврологичните инциденти в групата с аспиринова монотерапия.^{59,60} Тези данни са получени за 30 дни. Повечето събития са били свързани с процедурата. Оптималната продължителност на DAPT след CAS е неизвестна. Скорешни проучвания показващи късни мозъчни лезии с дифузионна MRI след CAS поставят въпроса дали е необходима DAPT след първия месец.⁶¹ Потенциал-



Фигура 1: Провеждане на антитромбоцитно лечение при пациенти с каротидна артериална стеноза. DAPT = двойна антитромбоцитна терапия, ежедневна комбинация от аспирин (75–100 mg) и клопидогрел (75 mg); CAS = каротидно артериално стентирание; SAPT = антитромбоцитна монотерапия; TIA = транзиторна исхемична атака.

^aПо изключение при пациенти с много висок хеморагичен риск.

^bDAPT може да бъде използвана, ако друго показание замества показанието при каротидно артериално стентирание, например остър коронарен синдром или перкутанна коронарна интервенция с давност под 1 година.

^cВ случай на пресен малък инсулт или TIA. В острата фаза на инсулт/TIA или по време на CAS се препоръчва насищаща доза аспирин (300 mg) и/или клопидогрел (300/600 mg).

^dОзначава докато се понася добре.

ните рискове обаче включват хеморагична трансформация при пациенти с пресен инсулт и интракраниална хеморагия при пациенти с повишен риск от реперфузионно увреждане след реваскуларизация. DAPT може да бъде продължена над 1 месец след CAS при данни за прекаран (<12 месеца) MI и нисък хеморагичен риск (Фигура 1).⁶²

5.2. Антитромбозна терапия при артериална болест на долните крайници

Антитромбоцитни средства се използват при пациенти с LEAD за превенция на свързани с крайника и общи СС събития. Съществуват редица антитромбоцитни стратегии, но специфичните им показания остават неизяснени.⁶³ Едно проучване сравнява клопидогрел с аспирин,⁵¹ а две проучвания сравняват клопидогрел плюс аспирин с аспиринова монотерапия.^{64,65} Липсва специфично изпитване върху ролята на антитромбоцитните средства сред целия спектър от LEAD (безсимптомна, IC и CLTI). Работната група взема предвид и преждевременното прекратяване на изпитването COMPASS, поради „впечатляваща“ ефикасност. Изпитването сравнява монотерапия с ривароксабан (5 mg два пъти дневно) с двойна терапия (аспирин плюс ривароксабан 2.5 mg два пъти дневно) и с аспиринова монотерапия при 27 402 пациенти с CAD или LEAD. Тъй като към момента на отпечатване на тези препоръки данните не бяха нито представени, нито публикувани, работната група не може да се позове на тези резултати и потенциалните им клинични последици. Следователно, работната група ще вземе предвид резултатите, когато те станат достъпни и ще направи, ако е необходимо, евентуална актуализация.

5.2.1. Антитромбоцитна монотерапия

Две изпитвания, едното сред цялата популация с ABI <0.95,⁶⁶ а другото при диабетици (с ABI <1.0),⁶⁷ не откриват полза от аспирин при субклинична LEAD.

При симптомна LEAD най-силното доказателство в полза на аспирин като протекция срещу MACE (комбиниращи MI и инсулт с СС смърт) идва от Antithrombotic Trialists Collaboration.⁵⁴ При 6200 пациенти с IC аспирин е довел до значимо намаляване на MACE vs. контролна група (6.4 vs. 7.9%). Друг мета-анализ на RCTs сравняващ аспирин с плацебо при пациенти с LEAD (симптомна или безсимптомна) показва незначима редуция на MACE {релативен риск [RR] 0.75 [95% доверителен интервал (CI) 0.48–1.18]}.⁶⁸ Не е установена значима полза сред отделните компоненти, освен намаляване на нефаталните инсулти [RR 0.64 (95% CI 0.42–0.99)].⁶⁸ В *post hoc* анализ на изпитване CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) след 3 години клопидогрел е превъзхождал аспирин в подгрупата пациенти с клинична LEAD (n = 6452), което се изразява в значима редуция на СС смъртност [hazard ratio (HR) 0.76 (95% CI 0.64–0.91)] и MACE [HR 0.78 (95% CI 0.65–0.93)] при сходна полза сред подгрупата диабетици с LEAD.⁵¹ В рандомизираното изпитване EUCLID (Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease) тикагрелор е бил сравнен с клопидогрел при 13 885 пациенти на възраст ≥50 години със симптомна LEAD.⁶⁹ Изпитването не успява да покаже разлика по отношение на MACE [HR 1.02 (95% CI 0.92–1.13)] или големите хеморагии [HR 1.10 (95% CI 0.84–1.43)].

5.2.2. Двойна и тройна антитромбоцитна терапия

Засега няма данни доказващи превъзходство на DAPT (с клопидогрел) над монотерапията с аспирин по отношение на редуцията на СС събития при пациенти с LEAD.⁶³ В подгрупата пациенти с LEAD включени в изпитване CHARISMA (n = 3906) DAPT е довела до редуция на MI [HR 0.63 (95% CI 0.42–0.95)] при неутрален ефект върху всички останали съдови събития, на цената на повече тежки, фатални или умерени хеморагии [HR 1.99 (95% CI 1.69–2.34)].⁶⁵ Поради *post hoc*-характера на този анализ и негативните резултати в изпитването като цяло, тези данни се нуждаят от потвърждаване.

Ворапаксар, протеаза-активиран рецептор-1 инхибитор е бил тестван vs. плацебо на фона на стандартна антитромбоцитна терапия целяща вторична превенция при пациенти с клинична LEAD (n = 3787).⁷⁰ Ворапаксар не е довел до понижаване на риска от MACE [HR 0.94 (95% CI 0.78–1.14)], а до значимо понижаване на риска от остра исхемия на крайника [HR 0.58 (95% CI 0.39–0.86)] и от периферна реваскуларизация [HR 0.84 (95% CI 0.73–0.97)].⁷⁰ Тази полза е била наблюдавана независимо от подлежащия механизъм на острата исхемия на крайника, включително тромбоза на хирургичен графт и тромбоза на нативен съд.⁷¹ На тези благоприятни ефекти противостои повишеният хеморагичен риск [HR 1.62 (95% CI 1.21–2.18)].

5.2.3. Антитромбозна терапия

след байпас-операция на долните крайници

След периферна перкутанна реваскуларизация се използват предимно антитромбоцитни средства, докато варфарин играе малка роля (Фигура 2). Няма окончателни данни за ролята на пероралните инхибитори на тромбин и фактор Ха (Директни орални антикоагуланти).⁷²

5.2.3.1. Аспирин vs. плацебо

В мета-анализ на 952 пациенти проходимостта на графтовете е била значимо по-добра с аспирин (с или без дипиридамол) vs. плацебо (HR 0.42, P = 0.01).⁷² За отбелязване, този ефект не е бил наблюдаван при самостоятелните венозни графтове, а при протезните графтове (след 12 месеца: OR 0.19, P <0.00001). Ампутиациите, преживяемостта и хеморагиите са сходни.

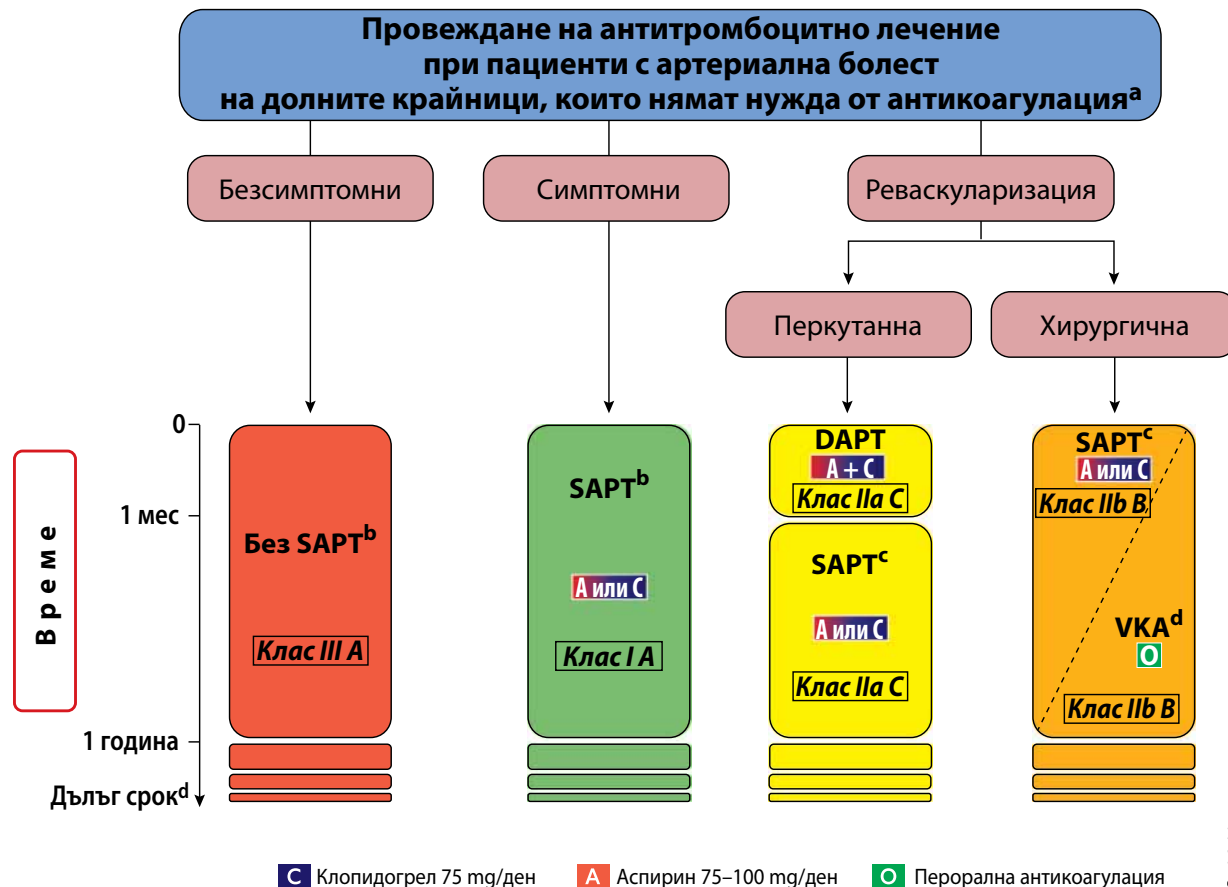
5.2.3.2. Аспирин vs. перорална антикоагулация

В Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study не е намерена разлика в проходимостта на графтовете между аспирин (или аспирин/дипиридамол) и витамин К антагониста (VKA) за 2 години проследяване [HR 0.64 (95% CI 0.25–1.63)].⁷³ Не е имало разлика в смъртността [OR 1.02 (95% CI 0.83–1.26)] или ампутиациите [OR 0.99 (95% CI 0.75–1.30)]. Рискът от големи хеморагии е бил двойно по-голям с VKA [при високи прицелни стойности на международното нормализирано отношение (INR) >3].⁷³ На фона на VKA vs. аспирин честотата на оклузиите на венозните байпаси е била значимо по-ниска [HR 0.69 (95% CI 0.51–0.94)]. В друго проучване добавянето на варфарин към аспирин не е успяло да покаже подобрене в проходимостта на графтовете спрямо самостоятелната употреба на аспирин, а рискът от големи хеморагии се е повишил двукратно.⁷⁴ Направено е сравнение между DAPT и VKA плюс клопидогрел (n = 341) при феморо-поплитеален байпас, което е показало гранична полза по отношение на инсуфициенцията на графтовете, повече хеморагии и липса на ефект върху MACE.⁷⁵

5.2.3.3. *Аспирин vs. двойна антитромбоцитна терапия*
Сред 851 пациенти с байпас-операция под коляното включени в рандомизираното контролирано изпитване CASPAR (Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial disease) не е получена разлика между аспирин плюс плацебо vs. аспирин плюс клопидогрел по отношение на показателите развитие на оклузия на графта или реваскуларизация, ампутация над глезена на засегнатия крайник или смърт [HR 0.98 (95% CI 0.78–1.23)].⁶⁴ В предварително определената подгрупа пациенти с протезен графт първичният краен показател за ефикасност е бил по-добър при пациентите получили DAPT vs. монотерапия с аспирин [HR 0.65 (95% CI 0.45–0.95)] със значимо взаимодействие според вида на графта (венозен vs. протезен). Не е имало статистически значима разлика в честотата на първичните събития при поставяне на венозен графт [HR 1.25 (95% CI 0.94–1.67)]. Въпреки че хеморагиите като цяло са били по-чести на фона на DAPT [HR 2.65 (95% CI 1.69–4.15)], няма значима разлика при тежките или фаталните хеморагии (2.1 vs. 1.2%).

5.2.4. Антитромбозни лекарства след ендоваскуларна терапия при артериална болест на долните крайници

Понастоящем се препоръчва DAPT за най-малко 1 месец след интервенцията, независимо от вида на стента (гол метален vs. медикамент-излъчващ). В рандомизираното изпитване Zilver PTX сравняващо евентуална имплантация на медикамент-излъчващи спрямо голи метални стентове е било задължително да се проведе DAPT за 2 месеца.⁷⁶ В изпитване IN.PACT SFA половината от пациентите са били на DAPT след 1 година.⁷⁷ Стентирането на подколнените артерии бива често последвано от по-дълъг период на DAPT, но няма конкретни доказателства за полза от това. Направена е проспективна проверка на системната антикоагулация след перкутанна инфра-ингвинална реваскуларизация. Съдовата проходимост не се е подобрила, но хеморагиите са били значимо по-чести.⁷⁸



©ESC 2017

Фигура 2: Антитромбоцитна терапия при пациенти с артериална болест на долните крайници. DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; SAPT = антитромбоцитна монотерапия; VKA = витамин К антагонист.

^aнапр. придружаващо AF или механична клапа протеза.

^bSAPT трябва да се има предвид при едновременно наличие на друго атеросклеротично заболяване (напр. коронарна артериална болест).

^cDAPT може да се има предвид при пациенти със скоросен остър коронарен синдром и/или перкутанна коронарна интервенция (<1 година), стентиране на последната проходима коронарна артерия, многоклонова коронарна болест при диабетици с непълна реваскуларизация.

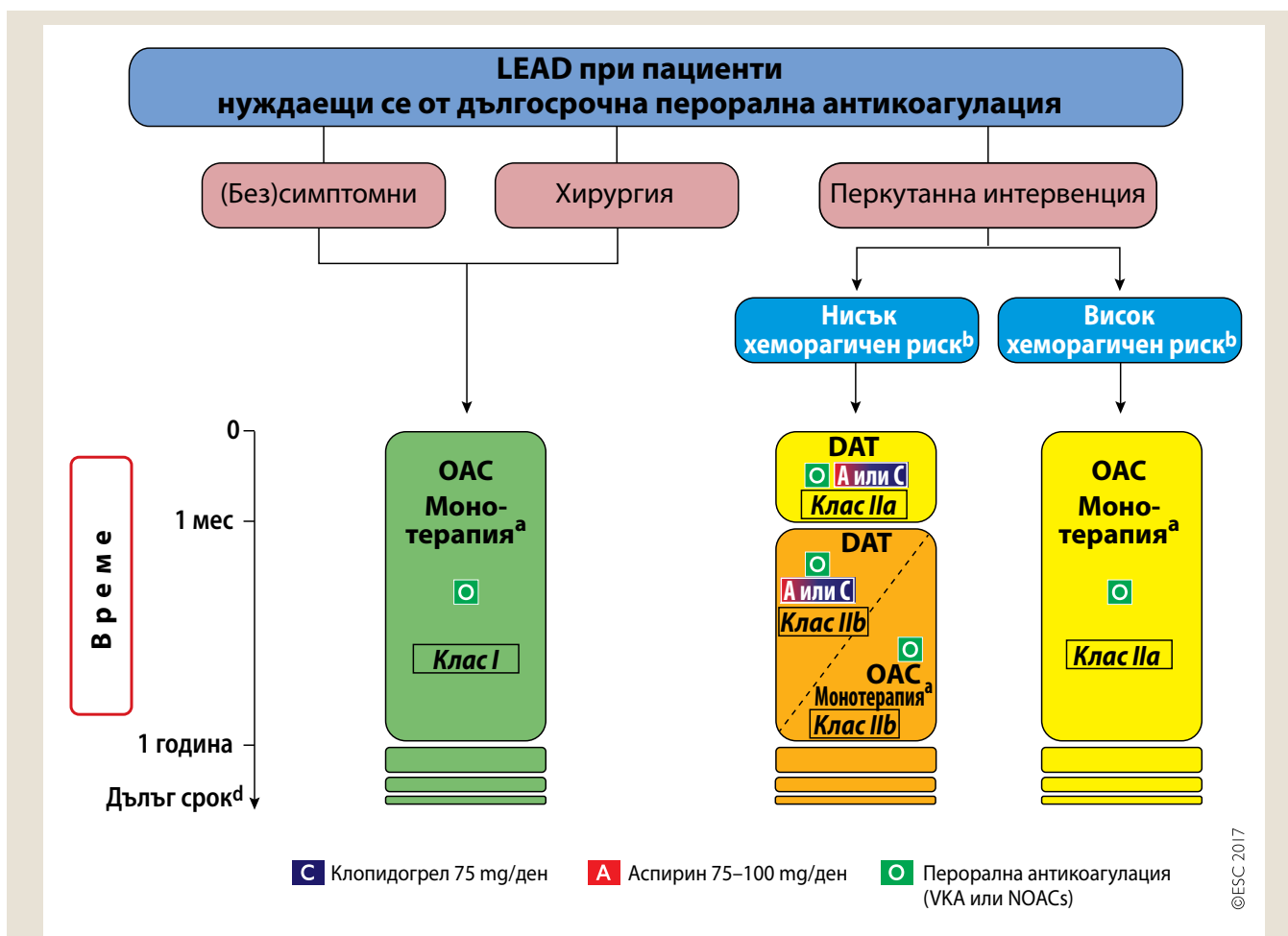
^dДоказателствата са слаби, а хеморагичният риск се удвоява в сравнение с SAPT.

^eОзначава „докато се понася добре“.

5.2.5. Пациенти с артериална болест на долните крайници и придружаваща коронарна артериална болест

При пациенти с CAD едновременно наличие на LEAD е свързано с по-лоша прогноза, независимо от клиничната картина. То има пряко влияние върху продължителността и вида на антитромбоцитната терапия, особено когато при предшестваща анамнеза за коронарно стентирание или остър коронарен синдром (ACS). Придружаващото наличие на LEAD при пациенти с CAD може да бъде основание за удължена DAPT. Изпитване PRODIGY (PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia) проверява каква трябва да бъде продължителността на DAPT след ACS. Удължената (24 месеца) vs. кратката (6 месеца) DAPT е довела до по-нисък риск от първичния краен показател за ефикасност, комбинация от смърт, MI или мозъчно-съдови инциденти, при пациенти с LEAD [HR 0.54 (95% CI 0.31–0.95)], но не и при другите пациенти [HR 1.28 (95% CI 0.92–1.77)]. Значимото взаимодействие (P = 0.01) подсказва специфични

ползи само при пациенти с придружаваща LEAD.⁷⁹ В изпитване PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) се проучва добавянето на тикагрелор 90 mg два пъти дневно или 60 mg два пъти дневно на фона на ниска доза аспирин при стабилни пациенти с прекаран MI (1–3 години).⁸⁰ Сред пациентите с известна LEAD (5% от цялата популация) тикагрелор (и двете дозировки) е понижил значимо риска от големи нежелани последствия за крайника (остра исхемия на крайника и периферна реваскуларизация) [HR 0.65 (95% CI 0.44–0.95)]. В допълнение, при пациенти с LEAD тикагрелор е показал най-голямата полза с абсолютна редукция на риска (ARR) 4.1% [необходим брой лекувани пациенти (NNT) = 25] от MACE при абсолютен излишък на големи хеморагии 0.12 [необходим брой за нежелан ефект (NNH) = 834].⁸¹ Следователно, при пациенти с LEAD и предшестващ MI (<3 години) може да се вземе предвид продължителен прием на тикагрелор на фона на ниска доза аспирин.



Фигура 3: Антитромбозна терапия при пациенти с LEAD нуждаещи се от перорална антикоагулация. ACS = остър коронарен синдром; CAD = коронарна артериална болест; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; DAT = двойна антитромбоцитна терапия; LEAD = артериална болест на долните крайници; NOACs = не-витамин К перорални антикоагуланти; OAC = перорална антикоагулация; VKA = витамин К антагонист.

^aDAT може да се има предвид при пациенти с висок исхемичен риск, дефиниран като предшестваща стент-тромбоза, остра исхемия на крайника на фона на OAC и придружаваща CAD (скорошен ACS, стентирание на последната проходима коронарна артерия, многоклонова коронарна болест при диабетици с непълна реваскуларизация).

^bВ сравнение с риска от инсулт/CLTI дължащи се на стент/графт-оклузия.

^cОзначава „докато се понася добре“.

Продължителността на DAPT в тези условия трябва да бъде съобразена със съвременните препоръки.⁸² При пациенти с LEAD подложени на инфра-ингвинална перкутанна реваascularизация DAPT може да бъде продължена над 1 месец при минала анамнеза (<1 година) за ACS и/или за перкутанна коронарна интервенция (PCI) (Фигура 2). Трябва да се има предвид ежегодна преоценка на DAPT, в зависимост от клиничния статус на пациента.

5.3. Антитромбозна терапия при пациенти с артериална болест на долните крайници нуждаещи се от дългосрочен перорален антикоагулант

Предсърдно мъждене (AF) се среща често при пациенти с LEAD, а клиничният изход е по-лош отколкото при пациенти без AF (вижте раздел 12.3).^{83,84} Макар че данните са оскъдни,

Препоръки за антитромбозна терапия при пациенти с периферни артериални заболявания

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Каротидна артериална болест | | |
| При пациенти със симптомна каротидна болест се препоръчва дългосрочна SAPT. ⁸⁷ | I | A |
| След CAS се препоръчва DAPT с аспирин и клопидогрел за минимум 1 месец. ⁶⁰ | I | B |
| При пациенти с безсимптомна каротидна артериална стеноза >50% трябва да се има предвид дългосрочна антитромбоцитна терапия (най-често ниска доза аспирин), при условие че хеморагичният риск е нисък. ^c | IIa | C |
| Артериална болест на долните крайници | | |
| При пациенти със симптоматика се препоръчва дългосрочна SAPT. ^{51,54,68} | I | A |
| При всички пациенти подложени на реваascularизация се препоръчва дългосрочна SAPT. ⁷² | I | C |
| След инфра-ингвинална байпас-хирургия се препоръчва SAPT. ^{72,88,89} | I | A |
| Клопидогрел се предпочита пред аспирин при пациенти нуждаещи се от от антитромбоцитна терапия. ^{51,69} | IIb | B |
| След автоложен венозен инфра-ингвинален байпас може да се има предвид приложение на витамин К антагонисти. ⁷³ | IIb | B |
| След инфра-ингвинална имплантация на стент трябва да се има предвид за минимум 1 месец DAPT с аспирин и клопидогрел. | IIa | C |
| При байпас под коляното със съдова протеза може да се има предвид DAPT с аспирин и клопидогрел. ⁶⁴ | IIb | B |
| При пациенти с изолиран безсимптомна LEAD, поради липса на доказана полза, не се препоръчва рутинно приложение на антитромбоцитна терапия. ^{66,67} | III | A |
| Артериална болест на долните крайници | | |
| При пациенти с PADs и AF: OAC ^{83,90} | | |
| • се препоръчва, когато CHA2DS2-VASc скор е ≥2 | I | A |
| • трябва да се има предвид при всички останали пациенти | IIa | B |
| При пациенти с PADs, които имат показание за OAC (напр. AF или механична клапна протеза), трябва да се има предвид перорална антикоагулация. ⁹¹ | IIa | B |
| След ендоваскуларна реваascularизация в допълнение към OAC трябва да се има предвид аспирин или клопидогрел за минимум 1 месец, ако хеморагичният риск е нисък в сравнение с риска от оклузия на стента/графта. | IIa | C |
| След ендоваскуларна реваascularизация трябва да се има предвид терапия само с OAC, ако хеморагичният риск е висок в сравнение с риска от оклузия на стента/графта. | IIa | C |
| OAC и SAPT може да се има предвид за повече от 1 месец при пациенти с висок исхемичен риск или когато има друго категорично показание за дългосрочна SAPT. | IIb | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cНе се отнася за пациенти с показания за дългосрочна OAC.

^dБез наличие на друго сърдечно-съдово състояние налагащо антитромбоцитна терапия (напр. коронарна артериална болест или други артериални заболявания с множествена локализация).

AF = предсърдно мъждене; CAS = каротидно артериално стентирание; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или TIA (2 точки), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; LEAD = артериална болест на долните крайници; OAC = перорална антикоагулация; PADs = периферни артериални заболявания; SAPT = антитромбоцитна монотерапия.

CHA2DS2-VASc скор се калкулира както следва: анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (1 точка), хипертония (1 точка), възраст >75 години (2 точки), захарен диабет (1 точка), инсулт или TIA, или анамнеза за артериален тромбоемболизъм (1 точка), анамнеза за съдова болест (1 точка), възраст 65–74 години (1 точка), полова категория (1 точка при женски пол).

за да бъде подкрепен специфичен анти тромбозен курс при пациенти с LEAD и съответно показание за перорална антикоагулация (ОАС), първата стъпка е да се направи нова преценка на показанията за ОАС. ОАС трябва да бъде продължена, само ако има категорично показание (напр. пароксизмално, персистиращо или перманентно AF с CHA₂DS₂-VASc скор [Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или TIA (2 точки), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория] ≥ 2 ; механична клапна протеза; скорошна или рекурентна дълбока венозна тромбоза или белодробен емболизъм]. Важно е да се има предвид, че LEAD получава 1 точка в CHA₂DS₂-VASc и може да наклони взетите към ОАС. В един *post hoc* анализ на изпитване ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) се съобщава за значимо взаимодействие по отношение на големите и не големите клинично значими хеморагии при лекувани с ривароксабан vs. варфарин пациенти с LEAD ($n = 839$) [HR 1.40 (95% CI 1.06–1.86)] в сравнение с тези без LEAD [HR 1.03 (95% CI 0.95–1.11); P за взаимодействие = 0.037].⁸⁵ Необходими са още проучвания.

Продължителността на комбинираната терапия трябва да бъде колкото е възможно по-кратка (1 месец), в зависимост от клиничните показания и хеморагичните рискове.^{82,83} Добавянето на анти тромбоцитно лечение може да зависи от придружаващата CAD и дали има нужда от ендovasкуларна ревазуларизация във връзка с LEAD. С изключение на случаите с подколянно стентирание или комплексни лезии с много висок риск от тромбоза, тройната терапия (т.е. аспирин, клопидогрел и антикоагулант) не се насърчава в тези условия. Предлагаият алгоритъм вземащ предвид стратегията на поведение и хеморагичния риск е показан на *Фигура 3*. Препоръчва се стомашна протекция с инхибитор на протонната помпа, а интензивността на дозата на ОАС трябва да бъде поставена под строг контрол с таргетна стойност на INR 2.0–2.5 при пациенти лекувани с VKA, с изключение на лицата с механични протези на митрално място. При пациенти лекувани с не-витамин К перорални антикоагуланти (NOACs) трябва, когато се комбинират с анти тромбоцитна терапия, да се приложи най-ниската одобрена в проучвания доза за превенция на инсулта.^{83,86}

5.4. Анти тромбозна терапия след ендovasкуларна терапия в други територии

Вижте Уеб-приложение 5.4.

6. Екстракраниална каротидна и вертебрална артериална болест

Основни моменти

- Около 10–15% от всички инсулти се дължат на тромбоемболизъм от 50–99% стеноза на вътрешната каротидна артерия.
- Мнозинството от пациентите със скорошна симптоматика имат най-голяма полза, ако каротидните намеси се

извършат в рамките на 14 дни след началото на симптоматиката.

- Предвид подобренията прогноза с ВМТ, подходът към безсимптомната каротидна болест остава неуточнен. Все пак, някои подгрупи пациенти може би имат полза от ревазуларизация.
- Предсказването на величината на периперативния риск от инсулт може да определи дали каротидната ендартеректомия или CAS е по-безопасен метод при отделни пациенти, особено в ранния период от време след началото на симптоматиката и при пациенти на възраст >70 години. Късната честота на инсултите след каротидна ендартеректомия и CAS след периперативния период е еднаква.
- Стенозите на вертебралните артерии обикновено се лекуват медикаментозно, освен когато симптоматиката рецидивира въпреки ВМТ.

6.1. Каротидна артериална болест

6.1.1. Определение

Различните клинични картини на мозъчно-съдовите инциденти са дадени подробно в *Уеб-таблица 4*.⁹² Тази глава се занимава главно с инсулта в резултат на каротидна и вертебрална артериална болест, но не и на кардиоемболизъм. Под каротидна артериална стеноза се разбира стеноза $\geq 50\%$ на екстракраниална вътрешна сънна артерия (ICA), като тежестта на стенозата се преценява по метода използван в NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (*Уеб-фигура 1*).⁹³ Съгласно дефинициите използвани в големи изпитвания, каротидната стеноза се определя като „симптомна“, ако е свързана със симптоматика през последните 6 месеца и „безсимптомна“, ако не може да се идентифицира предшестваща симптоматика или ако от предшестващите симптоми са минали >6 месеца.

6.1.2. Диагноза

6.1.2.1. Клинична оценка

Различните клинични картини на мозъчно-съдовите събития са представени в *Уеб-приложение 6.1.2.1*.

6.1.2.2. Образна диагностика

При пациенти с TIA/инсулт е задължително да се направи незабавна образна диагностика на мозъка и супра-аортните съдове. DUS е обичайно метод на първи избор на каротидна образна диагностика целящ оценка на стенозите на ICA. Той включва измервания и съпоставяне на скоростта с Doppler, което цели изчисляване на тежестта на стенозата. За надеждно определяне на степента на стенозата трябва да се използват няколко критерия. Допълнителни подробности са дадени в нов консенсусен документ.⁹⁴

Морфологичната оценка на плаката с помощта на MRI или DUS (ехо-прозрачност, вътреплакова хеморагия, неравни очертания) може да идентифицира пациенти с безсимптомни стенози свързани с повишен риск от ипсилатерален исхемичен инсулт. Други маркери са безсимптомен инфаркт в СТ/MRI и откриване на спонтанна емболизация чрез мониториране с транскраниален Doppler.^{95–97} Комбинирането на DUS с транскраниален Doppler и/или транскраниален цветен DUS позволява по-задълбочена оценка на интракраниалните стенози и преценка на нарушения мозъчно-съдов резерв.⁹⁸

Препоръки за образна диагностика на екстракраниалните каротидни артерии

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| DUS (като образна диагностика на първи избор), CTA и/или MRA се препоръчват с цел оценка на разпространението и тежестта на екстракраниалните каротидни стенози. ⁹⁹ | I | B |
| При обсъждане на CAS се препоръчва всяко изследване с DUS да бъде последвано от MRA или CTA с цел оценка на аортната дъга, както и на екстра- и интракраниалната циркулация. ⁹⁹ | I | B |
| При обсъждане на CEA се препоръчва оценката на стенозата с DUS да бъде потвърдена от MRA или CTA (или от повторно изследване с DUS извършено в експертна съдова лаборатория). ⁹⁹ | I | B |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CAS = каротидно артериално стентирание; CEA = каротидна ендартеректомия; CTA = компютър-томографска ангиография; DUS = дуплекс ултразвук; MRA = магнитно-резонансна ангиография.

Главното предимство на CTA/MRA над DUS е способността им за едновременна образна диагностика на аортната дъга до интракраниалната циркулация, както и мозъчния паренхим. Докато СТ е по-широкостъпна и прави разграничение между исхемичен и хеморагичен инсулт, MRI има по-голяма чувствителност при откриване на мозъчна исхемия, особено в ранния слединсултен период. CTA предлага отлична чувствителност и специфичност за откриване на каротидна стеноза.⁹⁹ Тежката калциноза може да надцени тежестта на стенозата. MRA не визуализира съдовата калциноза, която има важно значение при обмисляне на CAS. В един мета-анализ DUS, MRA и CTA са били еквивалентни методи за откриване на значима каротидна стеноза.⁹⁹ Интра-артериалната DSA необходима за ръководене на CAS, но не и на каротидна ендартеректомия (CEA), се използва рядко за диагностични цели и единствено в строго подобрени ситуации на противоречиви неинвазивни образни данни или при допълнителна интракраниална съдова болест. При пациент със скорошна TIA или инсулт с 50–99% стеноза на ICA, ехокардиографията и 24–72 h мониториране на ритъма остават подходящи средства за откриване на потенциален източник на кардиоемболизъм, но не трябва да забавят каротидната намеса.

6.1.3. Лечение

6.1.3.1. Медикаментозна терапия

Медикаментозният подход при пациенти с каротидна болест е даден подробно в **глави 4 и 5**.

6.1.3.2. Открита хирургия

6.1.3.2.1. Технически аспекти. Подробности върху техническото извършване на CEA (вид анестезия, пачинг, шънтиране и други детайли) са обобщени в Уеб-приложение 6.1.3.2.1.

6.1.3.2.2. Следоперативни резултати. Няколко проучвания са идентифицирали прогностични фактори и маркери за повишен риск от инсулт след CEA. Вижте Уеб-приложение 6.1.3.2.2.

6.1.3.3. Ендоваскуларни методи

CAS е потенциално по-малко травматична алтернатива на CEA, с нисък риск от увреждане на краниалните нерви, раневи усложнения и/или шиен хематом, но е податливо на усложнения свързани със съдовия достъп. CAS предлага предимства пред CEA при наличие на „враждебна шия“ (предшестващо лъчелечение, рекурентна стеноза след предшестваща хирургия), парализа на контралатералния рекурентен ларингеален нерв или в случай на затруднен (предизвикателен) хирургичен достъп [прекалено високо разположени лезии на ICA, лезии на проксималната обща каротидна артерия (CCA)], макар че рискът от периперативен инсулт не винаги е по-нисък. Пациенти с по-висок риск от настъпване на периперативни сърдечни усложнения могат да имат полза от CAS за намаляване на периперативните MI (по-чести след CEA).¹⁰⁰ В подгрупов анализ на CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) 4-годишната смъртност е била значимо по-висока [HR 3.40 (95% CI 1.67–6.92)] при пациенти получили периперативен MI.¹⁰⁰

6.1.3.3.1. Каротидно стентирание: технически аспекти.

6.1.3.3.1.1. Критерии свързани с повишена трудност при каротидно артериално стентирание

Вижте Уеб-приложение 6.1.3.3.1.1.

6.1.3.3.1.2. Устройства за емболична протекция

Основанията за употреба на устройство за церебрална протекция се подкрепят от наличието на емболичен материал в дисталните филтри,¹⁰¹ но употребата им остава спорна. При използване на дифузионна MRI, проучванията съобщават по-ниска честота на мозъчна емболизация с проксимално емболо-протективно устройство (EPD), но нито едно от тях не е отчело по-добри клинични резултати.^{102–106} Мета-анализ на 24 проучвания е установил, че употребата на EPD е свързана с по-нисък риск от периперативен инсулт (RR 0.59; P < 0.001).¹⁰⁷ Сборен анализ на RCTs съобщава също за значимо по-ниска честота на периперативния инсулт/периперативната смърт (RR 0.57) в полза на EPD.¹⁰⁸ Ползата от EPDs е очевидна и в проспективен регистър с 1455 пациенти: при тези лекувани с EPD честотата на болничната смърт/болничния инсулт е била 2.1% vs. 4.9% при пациенти лекувани без EPD (P = 0.004).¹⁰⁹ Най-добри резултати в рамките на RCTs са установени в CREST и ACT-1 (Asymptomatic Carotid Trial), където церебралната протекция е била задължителна, а CAS-операторите са били обучени как да я използват.¹¹⁰ От друга страна, в изпитване SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) е наблюдавана по-ниска честота на ипсилатерален инсулт при пациенти с CAS без EPD (6.2%) vs. с EPD (8.3%).¹¹¹ Предвид липсата на данни с високо качество, ревидираните указания в тези препоръки се базират на широк консенсус, че при извършване на CAS трябва да се имат предвид устройства за протекция.

Препоръки за употреба на устройство за емболична протекция по време на каротидно стентирание

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При пациенти подложени на каротидно артериално стентирание трябва да се има предвид употреба на устройство за емболична протекция. | IIa | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

6.1.3.3.2. Стентирание на каротидна артерия: опит на оператора и клиничен изход.

Данните подсказват, че опитът играе роля за изхода от CAS.112,113 Вижте Уеб-приложение 6.1.3.3.2.

6.1.4. Поведение при каротидна артериална болест

6.1.4.1. Безсимптомна каротидна артериална болест

6.1.4.1.1. *Открита хирургия vs. медикаментозна терапия.* ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) и ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) сравняват CEA с медикаментозна терапия при безсимптомни пациенти с каротидна стеноза 60–99%.^{114–116} В ACAS 5-годишната честота на ипсилатерален инсулт/смърт при CEA vs. медикаментозна терапия е била съответно 5.1% vs. 11.0% (P = 0.0001, NNT = 18). Десетгодишният риск от „всякакъв вид“ инсулт е бил съответно 13.4% vs. 17.9% (P = 0.009, NNT = 22). ACST-1 докладва 5-годишната честота на всеки вид инсулт съответно 6.4% vs. 11.8% (P < 0.0001, NNT = 19). Честотата на фаталния/инвалидизиращия инсулт е била съответно 3.5% vs. 6.1% (P = 0.004, NNT = 38). В анализ комбиниращ и двете проучвания CEA е донесла по-малка полза при жени след 5-годишния.¹¹⁷ След 10 години обаче ACST-1¹¹⁵ докладва, че жените са имали малка, но значима полза след CEA (ARR 5.8%, P = 0.05). И двете изпитвания обаче са вече стари. В мета-анализ на 41 проучвания честотата на ипсилатералния инсулт е била 2.3/100 пациенти годишно в проучванията завършили рекрутиране преди 2000-та година, за разлика от 1.0/100 пациенти годишно в периода 2000–2010 г. (P < 0.001).¹¹⁸ Понижение на годишната честота на инсулта с 60–70% се наблюдава и при медикаментозно лекувани пациенти в двете изпитвания през периода на рекрутиране от 1995 до 2010 г.^{114–116,119}

Въпреки малката, но значима полза фаворизираща CEA спрямо медикаментозната терапия, ARR на инсулта е била само 4.6% за 10 години, което показва че 95% от безсимптомните пациенти в крайна сметка са понесли ненужни интервенции.^{97,115} Има нужда от насочване на ревазуларизацията към подгрупа пациенти с клинични/или образни характеристики, които най-вероятно ги правят с по-висок риск от

Таблица 4: Характеристики свързани с повишен риск от инсулт при медикаментозно лекувани пациенти с безсимптомна каротидна стеноза (за подробности вижте Уеб-таблица 5)

| | |
|----------------------------------|--|
| Клинични ^a | • TIA/инсулт контралатерално ¹²¹ |
| Образна мозъчна диагностика | • Тих инфаркт ипсилатерално ¹²² |
| Ултразвукова образна диагностика | • Нарастване на стенозата (>20%) ¹²³ • Спонтанна емболизация от транскраниалния Доплер (HITS) ¹²⁴ • Нарушен мозъчно-съдов резерв ¹²⁵ • Големи плаки ^{b,126} • Светещи плаки ⁹⁶ • Вътрелуменна хипоехогенна маса с нарастваща площ ¹²⁷ |
| MRA | • Хеморагия в плаката ¹²⁸ • Богата на липиди некротично ядро |

^aВъзрастта не е предиктор за по-лош клиничен изход.

^bНад 40 mm² при цифровия анализ.

HITS = преходен сигнал с висок интензитет; MRA = магнитно-резонансна ангиография; TIA = транзиторна исхемична атака.

инсулт на фона на ВМТ97 (Таблица 4). В очакване на разработката на по-добри алгоритми за подбор на пациентите, наличието на една или повече от тези клинични или образни характеристики биха могли да бъдат полезни при избора на пациенти за ревазуларизация.

Важно е, че ACST не открива доказателства, че при входяща възраст >75 години след 5 или 10 години се наблюдава редукция на ипсилатералния инсулт. Освен това, тежестта на стенозата не може да бъде критерий за стратификация на късния риск от инсулт. В мета-анализа на 41 проучвания ипсилатералните инсулти при пациенти със стеноза 50–69% и 70–99% са били съответно 1.9 и 2.1/100 пациента годишно (р-стойност).¹¹⁸ Нито ACAS, нито ACST са намерили доказателства, че тежестта на стенозата или контралатералната оклузия повишават късния риск от инсулт.^{114,115,120}

6.1.4.1.2. *Каротидна ревазуларизация: хирургия vs. стентирание.* Пет RCTs сравняват CEA с CAS при „среднорискови за CEA“ безсимптомни пациенти (Уеб-таблица 6), докато SPACE-2 включва и трета група с ВМТ. Двете най-големи RCTs (CREST и ACT-1) са използвали изключително опитни интервенционалисти. Честотата на смъртните случаи/инсулта от 2.9% след CAS в ACT-1 попада в рамките на приемливия риск от 3%. Поради свързаната с CAS крива на обучение, както и факта, че процедурата се извършва в малки бройки от множество специалисти,¹²⁹ съществува безпокойство дали честотата на смъртните случаи/инсулта съобщавана за CAS в тези проучвания може да бъде възпроизведена на практика в „реалния живот“. Макар че някои национални регистри на CAS са публикували честота смърт/инсулт в рамките на 3%,^{130,131} други съобщават за широки вариации в реалната практика. В обзор на регистри с 19 381 CAS-процедури има 4-кратни вариации в болничната честота смърт/инсулт, въпреки корекцията за смесване на случаите.¹²⁹ Системен преглед на големи административни регистри с набор от данни (>1.5 милион процедури) показва, че 40% от регистрите отразяват честота смърт/инсулт след CAS >3% при безсимптомни пациенти, а 14% докладват даже честота смърт/инсулт >5%.¹³² В някои големи регистри средногодишният брой CAS-процедури при безсимптомни пациенти би могъл да бъде само една или две процедури,¹³³ което, както се знае, е свързано с по-висока периперативна честота на инсулт/смърт.¹³⁴

В изпитване SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) симптомни и безсимптомни пациенти счестени за „висок хирургичен риск“ са рандомизирани да бъдат подложени на CEA или CAS (с рутинно използване на EPDs).¹³⁵ Високият хирургичен риск е дефиниран като клинично значимо сърдечно заболяване, тежко белодробно заболяване, оклузия на контралатералната ICA, парализа на контралатералния ларингеален нерв, предшестваща радикална шийна хирургия или лъчетерапия, рекурентна стеноза след CEA и възраст >80 години. Първичен краен резултат (30-дневна смърт/инсулт//MI и/или смърт или ипсилатерален инсулт между 31 дни и 1 година) е настъпил при 12.2% от пациентите с CAS и 20.1% от пациентите с CEA (P = 0.053). След 3 години честотата на големият ипсилатерален инсулт (CAS 1.3% vs. CEA 3.3%), лекият ипсилатерален инсулт (6.1% vs. 3.0%) и повторната ревазуларизация (3.0% vs. 7.1%) не е била статистически различна.¹³⁶ Забележете, 71% от пациентите в SAPHIRE са били безсимптомни, а при тях 30-дневната честота на показателя смърт/инсулт е била 5.8% след CAS vs. 6.1% след CEA,¹³⁵ т.е. и двата резултата надхвърлят препоръчаните 3%. Ако тези нива на

Препоръки за поведение при безсимптомна каротидна артериална болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| При пациенти със „среден хирургичен риск“ с безсимптомна 60–99% стеноза, CEA трябва да се има предвид при наличие на клинични и/или повече образни характеристики, ^c които могат да бъдат свързани с повишен риск от късен ипсилатерален инсулт, при условие че документираният периперативен риск инсулт/смърт е <3%, а очакваната продължителност на живота на пациента е >5 години. ¹¹⁶ | IIa | B |
| При безсимптомни пациенти, които са преценени като „високорискови за CEA“ ^{cd} и които имат безсимптомна 60–99% стеноза с наличие на клинични и/или образни характеристики,с които могат да бъдат свързани с повишен риск от късен ипсилатерален инсулт, CAS трябва да се има предвид, при условие че документираният периперативен риск от инсулт/смърт е <3%, а очакваната продължителност на живота на пациента е >5 години. ^{135,136} | IIa | B |
| При пациенти със „среден хирургичен риск“ с безсимптомна 60–99% стеноза при наличие на клинични и/или образни характеристики, ^d които могат да бъдат свързани с повишен риск от късен ипсилатерален инсулт, CAS може да бъде алтернатива на CEA, при условие че документираният периперативен риск от инсулт/смърт е <3%, а очакваната продължителност на живота на пациента е >5 години. ^{110,129,132,137} | IIb | B |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 4 и Уеб-таблица 5.

^d Възраст >80 години, клинично значимо сърдечно заболяване, тежко белодробно заболяване, оклузия на конралатералната вътрешна каротидна артерия, парализа на конралатералния ларингеален нерв, предшестваща радикална шийна хирургия или лъчетерапия и рекурентна стеноза след CEA. BP = кръвно налягане, CAS = каротидно артериално стентирание, CEA = каротидна ендартеректомия.

процедурен риск отразяват съвременната практика, по-добре е повечето безсимптомни пациенти с „висок хирургичен риск“ да бъдат лекувани медикаментозно.

6.1.4.2. Симптомна каротидна артериална болест

6.1.4.2.1. Открита хирургия. В мета-анализ на всички симптомни пациенти рандомизирани в NASCET и ECST (European Carotid Surgery Trial) при тези със стеноза 0–49% по критериите на NASCET не е имало полза от хирургия. При пациенти със стенози 50–69% CEA е довела до 7.8% ARR на инсулта за 5 години (NNT = 13). Максимална полза е получена при пациенти със стенози на ICA 70–99%, при които ARR е била 15.6% (NNT = 6).¹³⁸

Редица клинични/образни характеристики са свързани с повишена честота на късния инсулт при симптомни пациенти със стенози 50–99% лекувани медикаментозно: нарастваща възраст (особено >75 години), симптоматика с давност до 14 дни, мъжки пол, хемисферни (vs. ретинални) симптоми, кортикален (vs. лакунарен) инсулт, нарастващ брой медицински коморбидности, стенози с неравни очертания, нарастваща тежест на стенозите, конралатерална оклузия, тан-

демни интракраниални стенози и неуспешно мобилизиране на интракраниални колатерали.¹³⁹

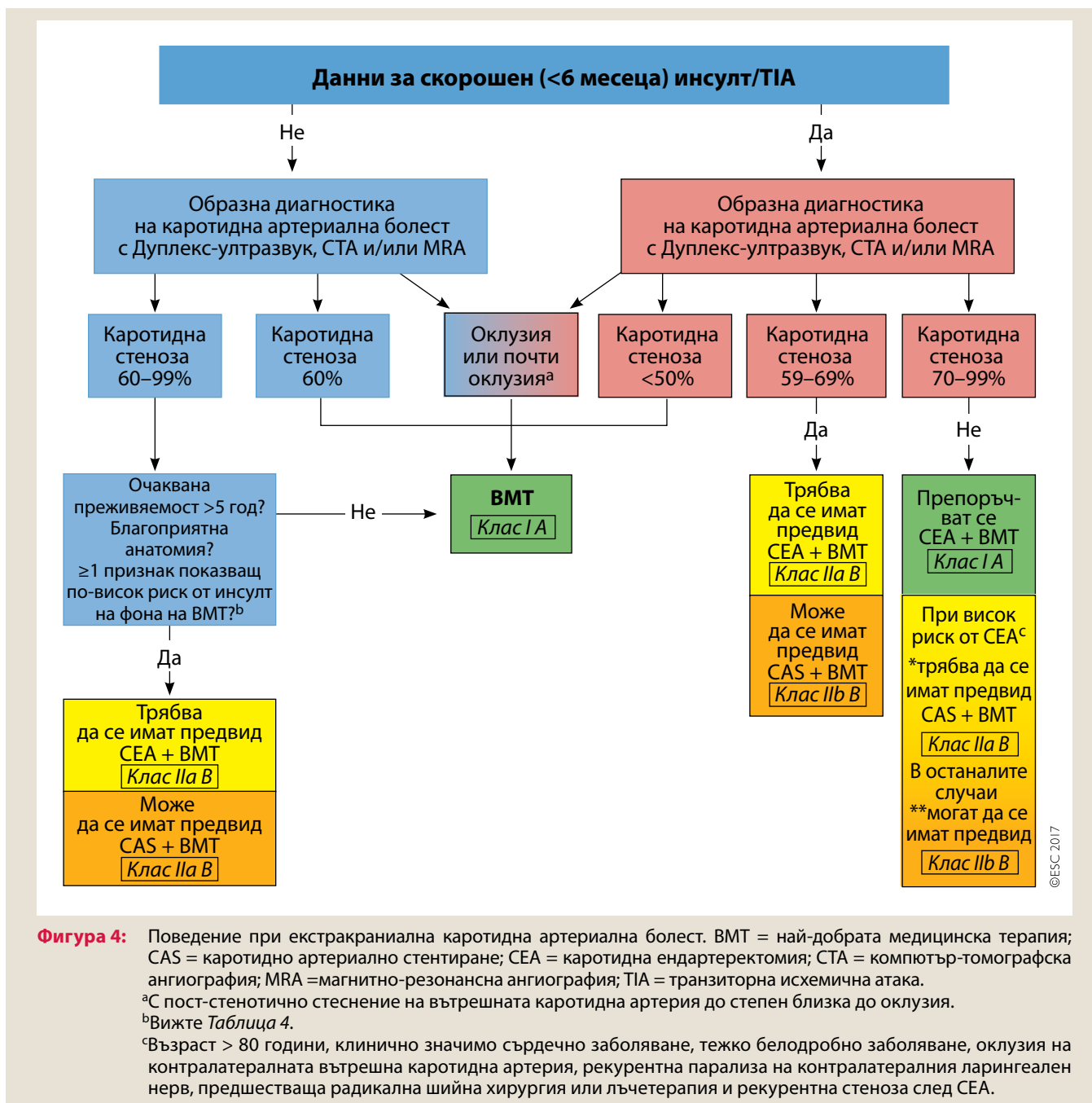
Мета-анализ на ECST и NASCET показва, че когато CEA е извършена в рамките на 14 дни при пациенти с 50–69% стенози, ARR на инсулта за 5 години е била 14.8% (NNT = 7). ARR е намаляла до 3.3%, при закъснение 2–4 седмици (NNT = 30) и до 2.5%, когато закъснението е било 4–12 седмици (NNT = 40). След повече от 12 седмици CEA не е предотвратила нито един инсулт. При пациенти с 70–99% стенози подложени на CEA в рамките на 14 дни ARR на инсулта за 5 години е била 23.0% (NNT = 4), спадайки до 15.9% при закъснение 2–4 седмици (NNT = 6) и 7.9% при закъснение 4–12 седмици (NNT = 13). При извършване на CEA след повече от 12 седмици ARR след 5 години е била 7.4% (NNT = 14).^{117,139} При жените най-вероятно не е имало никаква полза при извършване на операцията след повече от 4 седмици.^{117,138,139}

Рискът от инсулт е висок през първите дни след TIA. Ранният риск от инсулт при пациенти със стенози на ICA 50–99% е вариал между 5 и 8% в рамките на 48 h след TIA, след 72 h е нараснал до 17%, до 8–22% след 7 дни и до 11–25% след 14 дни.¹³⁹

Има спор дали CEA може да бъде извършена безопасно в рамките на първите 48 h след началото на симптоматиката. Шведският регистър (n = 2596 CEAs) съобщава, че когато CEA е била извършена в рамките на първите 48 h, 11.5% са починали или са получили инсулт в сравнение с процедурен риск <5% при извършването ѝ по което и да е време след това.¹⁴⁰ От друга страна, националният одит в Обединеното кралство (n = 23 235 CEAs) съобщава, че когато CEA е била извършена в рамките на 48 h честотата на случаите смърт/инсулт е била много по-ниска от наблюдаваната в Швеция (3.7%). След този период процедурните рискове са били <2%.¹⁴¹ Подобно нисък риск от смърт/инсулт (3.0%) е наблюдаван в Германия при извършване на CEA след <48 h.¹⁴² Тези регистри подсказват, че CEA може да се извърши безопасно през първите 7 дни след получаването на TIA/лек инсулт. Не всички пациенти обаче биха имали полза от неотложна ревазуларизация. Възможно е повишаване на риска от хеморагична трансформация в прясна зона на инфаркт. С по-висок риск са пациентите с остра каротидна оклузия или персистиращ значителен неврологичен дефицит, площ на инфаркта надхвърляща една трета от зоната на средната мозъчна артерия и данни за нарушено съзнание.

Мета-анализ на пет рандомизирани изпитвания е показал, че спешното ендоваскуларно лечение на острия исхемичен инсулт (механична тромбектомия и/или интраартериална тромболиза) е било свързано с 2.22 пъти по-голям шанс от по-добър функционален изход в сравнение с тези рандомизирани да получат медикаментозно лечение. Ендоваскуларната терапия не е довела до модификация на риска от интрацеребрална хеморагия.¹³⁴ В MR CLEAN (MultiCenter Randomized Clinical Trial of Ischemic Stroke in the Netherlands) 13% от пациентите са били подложени симултанно на CAS, но не са дадени конкретни данни за риска от такава процедура.¹⁴⁴

6.1.4.2.2. Ендоваскуларна терапия vs. открита хирургия. Клиничният изход за 30 дни в четири големи съвременни RCTs сравняващи CEA с CAS е даден подробно в Уеб-таблица 7. Рискът от „всякакъв инсулт“ и „смърт/инсулт“ като цяло е бил с 50% по-висок след CAS, най-вече защото CAS е било свързано със значимо по-висока честота на леките инсулти. Макар че CREST докладва, че мнозинството от леките периперативни инсулти са преминали до 6 месеца,^{145,146} в него се съобщава и че всякакъв вид перипера-



тивен инсулт е бил свързан с 3 пъти по-лоша дългосрочна преживяемост,¹⁴⁶ подобно на по-лошата 4-годишна преживяемост наблюдавана при пациенти преживели периперативен MI.¹⁰⁰

В мета-анализ на 13 RCTs (80% включени симптомни пациенти) CAS е било свързано с повишен риск от всякакъв вид инсулт, но понижен риск от периперативен MI и увреждане на краниален нерв.¹⁴⁷ В Cochrane-обзор (16 RCTs, 7572 пациенти) CAS е било свързано с по-висок перипроцедурен резултат смърт/инсулт, особено при пациенти на възраст >70 години, но със значимо по-нисък риск от MI, увреждане на краниален нерв и хематом.¹⁴⁸

В мета-анализ на индивидуални данни пациентите подложени на CEA в рамките на 7 дни от симптоматиката са били с 2.8% риск от инсулт/смърт в сравнение с 9.4% след

CAS. Пациенти подложени на CEA 8–14 дни след началото на симптоматиката са били с 3.4% риск от инсулт/смърт в сравнение с 8.6% след CAS.¹⁴⁹ В CREST извършеното в рамките на 14 дни от началото на симптоматиката CAS е довело до 5.6% честота на смърт/инсулт в сравнение с 2.6% след CEA. При симптомни пациенти подложени на намеса след 15–60 дни CAS е било свързано с 6.1% риск от смърт/инсулт в сравнение с 2.3% след CEA.¹⁵⁰

Мета-анализ¹⁵¹ на 30-дневната честота на изхода смърт/инсулт след CEA и CAS обхващащ симптомните пациенти рандомизирани в CREST, EVA-3S (Endarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), SPACE и ICSS (International Carotid Stenting Study) (Уеб-таблица 8) докладва значимо по-висока честота на периперативния инсулт при пациенти на възраст >70 го-

Препоръки за ревакуларизация при пациенти със симптомна каротидна болест*

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| CEA се препоръчва при симптомни пациенти с каротидни стенози 70–99%, при условие че документираният процедурен риск от смърт/инсулт е <6%. ^{138,147} | I | A |
| CEA трябва да се има предвид при симптомни пациенти с каротидни стенози 50–69%, при условие че документираният процедурен риск от смърт/инсулт е <6%. ^{138,147} | IIa | A |
| При пациенти със скорошна симптоматика и 50–99% стеноза, при които са налице неблагоприятни анатомични признаци или медицински коморбидности, за които се приема, че ги правят "високорискови за CEA", трябва да се има предвид CAS, при условие че документираният риск от смърт/инсулт е <6%. ^{135,145,152} | IIa | B |
| Когато при пациенти със "среден хирургичен риск" и симптомна каротидна болест е показана ревакуларизация, CAS може да се има предвид като алтернатива на хирургията, при условие че документираният риск на екипа от смърт/инсулт е <6%. ^{152,153} | IIb | B |
| Препоръчва се, ако е взето такова решение, ревакуларизацията на симптомни каротидни стенози 50–99% да бъде извършена колкото е възможно по-скоро, за предпочитане в рамките на 14 дни от началото на симптоматиката. ^{138,154,155} | I | A |
| При пациенти с каротидна стеноза <50% не се препоръчва ревакуларизация. ¹³⁸ | III | A |

*Инсулт или TIA настъпили в рамките на 6 месеца.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

дини подложени на CAS. Възрастта напротив е имала слаб ефект върху изхода от CEA. Нарастването на периперативния инсулт при CAS на по-възрастни пациенти може би се дължи на по-разпространена болест на аортната дъга. Дългосрочните данни подсказват, че лед 30-дневния периперативен период изходът от CAS е почти идентичен с този при CEA.^{152,153} В този смисъл, прогнозираната величина на 30-дневния риск определя до голяма степен дали при даден пациент да се предпочете CEA или CAS. Важно е, че в скорошен системен преглед 72% от регистрите съобщават за 30-дневна честота на смърт/инсулт след CAS надхвърляща препоръчаната граница на риска от 6% при симптомна стеноза на ICA.¹³²

Във *Фигура 4* е представен алгоритъм на поведение при пациенти с каротидна болест и TIA/инсулт.

6.2. Вертебрална артериална болест

6.2.1. Определение и естествено развитие

До 20% от исхемичните мозъчно-съдови инциденти засягащи задната циркулация са свързани с вертебрална артериална болест.¹⁵⁶ За допълнителни подробности вижте Уеб-приложение 6.2.1.

6.2.2. Образна диагностика

CTA/MRA имат по-голяма чувствителност (94%) и специфичност (95%) от DUS (чувствителност 70%).¹⁵⁷ Остиалните вертебрални стенози се надценяват с MRA,¹⁵⁸ докато CTA подценява степента и честотата на остиалните вертебрални стенози. Въпреки тези ограничения, рядко се налага да се прави DSA с диагностична цел. Все пак, DSA може да е нужна при пациенти със симптомна вертебрална артериална болест, които са потенциални кандидати за ревакуларизация. При пациенти с установени вертебрални артериални стенози е разумно да се използва DUS с цел оценка на прогресирането на стенозата и за проследяване на пациенти след ревакуларизационна терапия.

6.2.3. Поведение при вертебрална артериална болест

Въпреки липсата на проспективни RCTs оценяващи различни лекарствени терапии при пациенти с вертебрална артериална болест, аспирин (или клопидогрел при непоносимост към аспирин) и статини се препоръчват, независимо от симптоматиката (вижте **глави 4 и 5**). Повечето пациенти с безсимптомна вертебрална артериална болест не се нуждаят от ревакуларизация.

При пациенти с исхемични прояви въпреки антитромбоцитната терапия може да се вземе предвид ревакуларизация. Хирургия на екстракраниални вертебрални стенози (с транспозиция към CCA, трансубклавиална вертебрална ендартеректомия, дистален венозен байпас) може да бъде извършена при ниска честота на инсулт/смърт от опитни хирургични тимове.^{159,160} В центрове с ограничена експертиза по отношение на сложните вертебрални артериални реконструкции обаче откритата хирургия до голяма степен е заменена от ендоваскуларни интервенции. Системен преглед идентифицира 993 предимно симптомни пациенти, 72% които са имали остиални вертебрални стенози. Общо 980 са били лекувани с имплантация на стент при честота на техническия успех 99.3% и 30-дневна честота на инсулта 1.1%. След 24 месеца преживелите рекурентен вертебро-базиларен инсулт са били 1.1%. Честотата на ретеннозата след 24 месеца е била 11% при пациенти лекувани с медикамен-излъчващи стентове и 30% след имплантация на гол метален стент.¹⁶¹

Във VAST (Vertebral Artery Stenting Trial)¹⁶² пациенти с вертебро-базиларна симптоматика в рамките на предшестващите 30 дни и екстра- или интракраниална вертебрална артериална стеноза >50% са били рандомизирани

Препоръки за поведение при стенози на вертебралните артерии

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При пациенти със симптомни стенози на екстракраниалните вертебрални артерии ревакуларизация може да се има предвид при лезии $\geq 50\%$, ако имат рецидивиращи исхемични епизоди, въпреки оптималното медикаментозно лечение. ^{159,160,162} | IIb | B |
| Ревакуларизация на безсимптомна вертебрална артериална стеноза не е показана, независимо от тежестта ѝ. | III | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

да бъдат подложени на стентирание плюс BMT ($n = 57$) или само BMT ($n = 58$). Проучването VAST е било прекъснато след рекутиране на 115 пациенти, поради регулаторни проблеми. След 30-дневен период вертебро-базиларен инсулт или смърт са настъпили при 5% от рандомизираните за стентирание пациенти и 2% от медикаментозната група. За 3 години 12% от стентиранияте пациенти са пострадали от рекурентен вертебро-базиларен инсулт в сравнение със 7% в медикаментозното рамо. Тези резултати не подкрепят рутинни ендоваскуларни интервенции при симптомни вертебрални артериални стенози, освен когато симптомите рецидивират въпреки оптималната медикаментозна терапия.

7. Артериална болест на горните крайници

Основни моменти

- Артериалната болест на горните крайници в резултат на атеросклероза е локализирана предимно на нивото на брахиоцефалния трункус и подключични и аксиларни артерии.
 - При клинична усъпекция за нея може да се направи оценка с DUS, CTA или MRA.
 - При повечето симптомни пациенти метод на избор е медикаментозното лечение.
 - Реваскуларизация може да се предложи при тежки/инвалидизиращи симптоми, двустранна стеноза или стеноза с ипсилатерална артериовенозна фистула за диализа или при пациенти планирани за коронарна артериална байпас-операция или вече оперирани с ипсилатерална вътрешна артерия мамария използвана като графт към коронарна артерия с данни за миокардна исхемия.
 - При обсъждане на реваскуларизация, в зависимост от особеностите на лезията и пациентните рискове, може да се има предвид ендоваскуларен или открит хирургичен вариант.
- Общите данни, естественото развитие и клиничните изследвания са представени в Уеб-приложения 7.1, 7.2, 7.3 и Уеб-таблица 9.

7.4. Диагностични методи

7.4.1. Дуплекс-ултразвук

Доплеровата оценка на подключичните артерии позволява откриване на ускорен кръвоток показващ >50% стеноза. Поради проксималната локализация на подключичните лезии, понякога е трудно да се разграничи високостепенна остиална стеноза от пълна оклузия. Монофазният постстенотичен кръвоток и нарушеният кръвоток в ипсилатералната вертебрална артерия са често срещани в случай на проксимална подключична стеноза >70%. При съмнение за синдром на подключично откраждане (subclavian steal syndrome) с помощта на хиперемичен тест трябва да се направи оценка за равесия на кръвотока в ипсилатералната екстракраниална вертебрална артерия. Тежката стеноза или оклузия на десния брахиоцефален трункус са свързани с понижена скорост на кръвотока в ипсилатералната подключична артерия и в ССА. Патологичният или несигурен дуплекс-ултразвук трябва да доведат до анатомична образна диагностика (CTA или MRA).

7.4.2. Компютър-томографска ангиография

CTA е отлично средство за образна диагностика при супраортни лезии. Той може да даде и екстравакуларна информация, особено когато диференциалната диагноза е синдром на изхода на гръдния кош (thoracic outlet syndrome, TOS).

7.4.3. Магнитно-резонансна ангиография

MRA осигурява функционална и морфологична информация полезна за разграничаване на антероградна от ретроградна перфузия и за оценка на тежестта на стенозата.

7.4.4. Дигитална субтракционна ангиография

Макар че се счита за златен стандарт сред образните методи, DSA все повече се измества от други образни методи. Главната му употреба се свежда до комбиниране с ендоваскуларна терапия.

7.4.5. Позитрон-емисионна томография

Позитрон-емисионната томография е полезна за диагностика на възпалителни артериални заболявания (артериити-болест на Такаyasу, гигантоклетъчен артериит и т.н.), но не и за оценка на атеросклеротични лезии в клиничната практика.

7.5. Лечение

Контрол на рисковите фактори и BMT се препоръчват при всички пациенти със симптомна артериална болест на горните крайници (UEAD) с цел понижаване на СС риск.¹⁶³ Реваскуларизация е показана при симптомни пациенти с TIA/инсулт, коронарен синдром на подключично откраждане, дисфункция на достъпа за ипсилатерална хемодиализа или нарушено качество на живота (QOL). Реваскуларизация трябва да се има предвид при безсимптомни пациенти с планирана коронарна артериална байпас-хирургия (CABG) с използване на вътрешната артерия мамария, тези с ипсилатерален достъп за хемодиализа, както и безсимптомни пациенти със значима билатерална подключична стеноза/оклузия с цел адекватно проследяване на ВР. Допустими и показани са както ендоваскуларни така и хирургични процедури за реваскуларизация. Липсват RCTs сравняващи ендоваскуларна vs. открит корекция. Рискът от тежки усложнения, включително вертебро-базиларен инсулт, е нисък и при двата подхода. Съобщаваната следпроцедурна честота на инсулта е 2.6% при ендоваскуларна терапия¹⁶⁴ и 0.9–2.4% след открит хирургия.^{164–166}

7.5.1. Ендоваскуларно лечение

При стеноза на артерия субклавия често се прилага перкутанна ангиопластика със стентирание. Няма окончателни доказателства за определяне дали стентирането е по-ефективно от балонната ангиопластика.¹⁶⁷ В един системен обзор (544 пациенти) сравняващ двата варианта стентирането е превъзхождало изолираната ангиопластика с по-висока честота на проходимост след 1 година показваща липса на инциденти.¹⁶⁸ Техническият успех на ендоваскуларната терапия е 100% при лекуване на стеноза и 80–95% при лекуване на оклузия. Подобни резултати се съобщават за ендоваскуларна терапия на брахиоцефалния трункус (безименната артерия).¹⁶⁹ При тежко калцирани остиални лезии, освен по-лесно пласиране, балон-експандируемите стентове дават по-голяма радиална сила

от нитиноловите стентове. Средносрочната проходимост (≥ 24 месеца) след ендovasкуларна подклучична терапия е 70–85%.¹⁷⁰

7.5.2. Открита хирургия

Ендovasкуларният подход е често стандартна стратегия. Все пак, при избрани пациенти с нисък оперативен риск, с оклузия на артерия субклавия или след неуспешна ендovasкуларна терапия, хирургичната подклучично–каротидна байпас-операция е безопасна с добри резултати за дългосрочна проходимост (5-годишна проходимост 96%).¹⁶⁶ Каротидно–подклучичната байпас-хирургия с протезен графт е показала дългосрочна полза при ниска оперативна смъртност и заболяемост, особено при пациенти с разпространена болест или реоклузия след стентиране (5-годишна проходимост 97%).¹⁷¹ Други варианти са екстраторакални екстраанатомични байпас-процедури (аксило-аксиларен, каротидо-аксиларен или каротидо-каротиден байпас).^{172,173} Трансторакалният достъп представлява алтернатива при пациенти с многоклонова болест обхващаща аортната дъга и няколко супрааортни съдове.¹⁶⁵

7.5.3. Медикаментозна терапия

При симптомни пациенти с противоположания за ендovasкуларна терапия или открита хирургия може да се има предвид инфузия на простаноиди или торакална симпатектомия.¹⁷⁴

Препоръки за поведение при стеноза на артерия субклавия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| При симптомни пациенти със стеноза/оклузия на подклучичната артерия трябва да се има предвид реваскуларизация. | IIa | C |
| При симптомни пациенти със стеноза/оклузирана подклучична артерия трябва да се имат предвид и двата метода на реваскуларизация (стентиране или хирургия), като всеки отделен случай се обсъжда според характеристиката на лезията и рисковете при пациента. | IIa | C |
| При безсимптомна стеноза на артерия субклавия, реваскуларизация: | | |
| • трябва да се има предвид в случай на проксимална стеноза при пациенти подлежащи на CABG с използване на ипсилатералната артерия мамария интерна | IIa | C |
| • трябва да се има предвид в случай на проксимална стеноза при пациенти, при които вече е направен графт към коронарни артерии с ипсилатералната артерия мамария интерна и има данни за миокардна исхемия | IIa | C |
| • трябва да се имат предвид в случай на стеноза на подклучичната артерия и ипсилатерална артерио-венозна фистула за диализа | IIa | C |
| • може да се има предвид в случай на билатерална стеноза с цел да бъде възможно точно контролиране на кръвното налягане. | IIa | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CABG = коронарна артериална байпас-операция.

8. Мезентериална артериална болест

Основни моменти

- Мезентериалната артериална болест, остра или хронична, е недостатъчно диагностицирана и с висок леталитет.
- Предпоставка за диагностика е клиничната suspекция последвана от образна диагностика.
- В много от случаите трябва да се има предвид ендovasкуларна хирургия, тъй като при тези често изтощени пациенти се предпочита по-малко инвазивен вариант.
- При хронична мезентериална болест открита хирургия все още притежава предимството на по-трайния резултат при пациенти с дългосрочна очаквана преживяемост.
- При остра емболична оклузия откритата и ендovasкуларната хирургия имат еднакъв успех.

Следващият раздел обхваща острата и хроничната оклузия на мезентериалните артерии. Хроничната мезентериална артериална болест е свързана с атеросклероза, както и с неатеросклеротични състояния. За допълнителна информация се обърнете към наскоро публикуваните препоръки на ESVS.¹⁷⁵

8.1. Остра мезентериална исхемия

8.1.1. Диагноза

Острата тромбоемболична оклузия засяга най-често горната мезентериална артерия (A. mesenterica superior). Поради разпространените колатерали в мезентериалната циркулация, оклузията на трункус целиакус или на долната мезентериална артерия водят рядко до интестинален инфаркт. В повечето популационни проучвания острата мезентериална исхемия е била най-често свързана с емболизъм, а не с тромботична оклузия. Изходът е силно зависим от изминалото време и от клиничната suspекция. В почти 80% от случаите острата емболична оклузия на горната мезентериална артерия е свързана със следната клинична триада: (i) силна коремна болка при минимален натиск по време на прегледа, (ii) драстично освобождаване на червата (често едновременно повръщане и диария) и (iii) наличие на причина за емболизъм (напр. AF). Емболизмът често засяга други локализации, което е полезно за ориентирване за диагнозата.

Острата тромботична оклузия на горната мезентериална артерия е най-често в резултат на остриална проксимална стеноза или оклузия плюс или без общи циркулаторни фактори, като дехидратация, нисък сърдечен дебит или хиперкоагулABILитет. Пациентите са имали често предшестващи симптоми на хронична мезентериална исхемия (CMI), други атеросклеротични прояви и анамнеза за тютюнопушене.

Въпреки че D-димерът е високочувствителен, на този лабораторен показател му липсва специфичност. Няма други надеждни плазмени маркери за остра мезентериална исхемия.^{176–178} В един мета-анализ сборната чувствителност на D-димера е била 96% при специфичност 40%.¹⁷⁹ Лактатът се метаболитизира ефективно от черния дроб, което обяснява защо той не може да служи за ранно предупреждение. Лактатът се повишава едва след развитие на чревна гангрена.¹⁷⁹

Простият абдоминален рентген не е специфичен. Ако е нормален, това не изключва диагнозата. СТА с висока резолюция е основен напредък в своевременната диагностика на острата мезентериална исхемия. Трябва да бъде извършена

в артериална и венозна фаза със срезове през 1 mm. Диагностичната точност на СТА за поставяне на диагноза остра оклузия на горната мезентериална артерия е отлична, както от гледна точка на чувствителност, така и на специфичност. В един мета-анализ изчислената сборна чувствителност е била 94%, а специфичността е била 95%. Целенасоченото запитане към радиолога дали има оклузия на мезентериални артерии подобрява диагностичната точност.¹⁸⁰ Повишените стойности на креатинина са чести, но не трябва да бъдат противопоказание за СТА в случай на клинична суспекция. СТ-изследване на червата (венозна фаза) може да покаже задебеляване на стената, дилатация, интестинална пневматоза, въздух в порталната вена, мезентериален оток или асцит. Ултразвукът или инвазивната ангиография не играят роля за диагностика на острата мезентериална исхемия. MRA е рядко достъпна извън работно време, което обяснява защо диагностичната й точност не е била изследвана в такива ситуации.

8.1.2. Лечение

Повечето пациенти с остра оклузия на горната мезентериална артерия се нуждаят, за оцеляването си, от незабавна ревазуларизация. Приблизително 20–30% могат да оцелеят само с чревна резекция, по-специално при дистален емболизъм.¹⁸¹ В други случаи трябва да се опита ревазуларизация. Дали първо трябва да се направи ревазуларизация или чревна инспекция (с евентуална резекция) остава спорно. Данните подсказват, че първо трябва да се опита ревазуларизация, освен при сериозен перитонит и септичен шок.¹⁷⁵

Друг спорен момент е дали трябва първо да се опита открита хирургия или ендоваскуларна терапия на оклудирания горна мезентериална артерия.^{182–185} Хибридна намеса е алтернатива, с ретроградно оперативно мезентериално стентирание, при което горната мезентериална артерия се пунктира на отворен корем, след което се стентира.¹⁸⁶ Поради липса на RCTs, доказателствата се базират на проспек-

тивни регистри.^{182,184,187,188} В случай на емболична оклузия, открита и ендоваскуларната ревазуларизация изглеждат еднакво резултатни, докато при тромботична оклузия ендоваскуларната терапия е свързана с по-ниска смъртност и честота на чревната резекция. При лечение на тези уязвими пациенти е важно да се спазват принципите на ограничаващата увредата хирургия.¹⁸⁹ Тази концепция поставя акцент върху спасяването на живота чрез възстановяване на нормална физиология колкото е възможно по-бързо, като по този начин се избягват ненужни продължителни процедури.¹⁸⁹ Въпреки че лапаротомията не е задължителна след ендоваскуларна терапия на пациенти с остра чревна исхемия, често е необходимо червата да се инспектират. В този случай, повторната контролна лапаротомия е показана и след открита ревазуларизация.^{184,190} Има съобщения за катетърна тромболиза на горната мезентериална артерия с добри резултати. Тежките хеморагични усложнения са били рядкост, освен когато е имало некроза на чревната лигавица.¹⁹¹

8.2. Хронична мезентериална артериална болест

Хроничната мезентериална артериална болест включва стеноза или хронична оклузия на трункус целиакус или мезентериалните артерии. Честотата ѝ нараства с възрастта, особено при наличие на други атеросклеротични заболявания и абдоминални аортни аневризми (AAAs). При пациенти с AAA и LEAD значима стеноза (предимно безсимптомна) на най-малко една от трите артерии се установява в 40% и съответно 27%.¹⁹²

8.2.1. Диагноза

8.2.1.1. Клиничен преглед

Класически симптоми на CMI са постпрандиална абдоминална болка, загуба на телесно тегло, диария или констипация. С цел избягване на болка пациентът се въздържа от хранене, въпреки че апетитът не е засегнат (за разлика от пациентите със злокачествени заболявания). Както и при острата мезентериална исхемия, клиничната суспекция има ключово значение за ранната диагностика и може да бъде животоспасяваща. Абдоминалният преглед може да установи шумова находка. Неспецифичните лабораторни данни включват анемия, левкопения, електролитни нарушения и хипоалбуминемия в резултат на малнутриция.

8.2.1.2. Образна диагностика

DUS е често образното средство на първи избор. Това изследване изисква големи умения и трябва да бъде извършено в специализиран център. Предложени са диагностични критерии, макар че не е постигнат консенсус.^{193,194} След вземане на решение за лечение на CMI е необходимо анатомично картиране на лезиите, най-вече с помощта на СТА. Липсва проучване сравняващо СТА с MRA или DSA, последната дава възможност за картиране на кръвотока и позволява измерване на следстенотичното налягане.

8.2.1.3. Функционална оценка

Вижте Уеб-приложение 8.2.1.3.

8.2.2. Лечение

При пациенти с безсимптомна болест няма показания за профилактична ревазуларизация. При симптомна CMI

Препоръки за поведение при остра мезентериална исхемия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Диагноза | | |
| При пациенти със суспектна остра мезентериална исхемия се препоръчва спешна СТА. ¹⁷⁹ | I | C |
| При пациенти със суспектна остра мезентериална исхемия с цел изключване на диагнозата трябва да се има предвид изследване на D-димер. ^{177–179} | IIa | B |
| Лечение | | |
| При пациенти с остра тромботична оклузия на горната мезентериална артерия ендоваскуларната терапия трябва да се има предвид като терапия на първи избор за ревазуларизация. ^{182,184,187,188} | IIa | B |
| При пациенти с остра емболична оклузия на горната мезентериална артерия трябва да се имат предвид както ендоваскуларната, така и откритата хирургична терапия. ^{182,184,187,188} | IIa | B |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

СТА = компютър-томографска ангиография.

не се препоръчва отлагане на ревазуларизацията с цел подобряване на нутриционния статус. Забавената ревазуларизация се свързва с клинично влошаване, чревен инфаркт и сепсис поради катетърни усложнения.¹⁹⁵ Броят на мезентериалните ревазуларизации нараства 10-кратно през последната декада в резултат на подобреното разпознаване и образна диагностика и прилагането на ендovasкулярна терапия като най-малко инвазивно лечение.¹⁸⁸ В повечето центрове ангиопластиката и стентираването са станали вариант на първи избор, а откритата хирургия е запазена за пациенти с неуспешна ендovasкулярна терапия. Данни от САЩ показват по-ниска следоперативна смъртност след ендovasкулярна терапия [OR 0.20 (95% CI 0.17–0.24)].^{188,196} Откритият мезентериален байпас обаче води до подобряване на проходимостта, по-малка честота на повторните намеси и по-голяма свобода от рекурентни симптоми.^{188,197} При липса на RCTs не е възможно да се съставят препоръки в полза на откритата хирургия или ендovasкулярната терапия като терапия на първи избор. И двете алтернативи трябва да се обсъждат за всеки случай поотделно от мултидисциплинарен екип. Друга полемика се води върху това дали трябва да бъдат лекувани един или и двата съда (горната мезентериална и целиачната артерия). Две ретроспективни проучвания са показали незначима тенденция към по-ниска честота на рецидивите при двусъдово стентирање.^{198,199} В друго проучване се докладва подобна честота на рецидивите за 2 години.²⁰⁰ В повечето центрове балонната ангиопластика е заместена от първично стентирање. Що се отнася до избора между голи метални стентове и облечени стентове (стент-графтове) за лечение на стенозата на горната мезентериална артерия, в едно нерандомизирано проучване с 225 пациенти,²⁰¹ облечените стентове са били свързани с по-ниска честота на рестенозата и рецидиви на симптоматиката и по-малко ринтервенции (10% vs. 50%).

Препоръки за поведение при хронична мезентериална артериална болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Диагноза | | |
| Като изследване на първи избор при пациенти със suspectна CMI се препоръчва DUS. ^{193,194} | I | C |
| При пациенти със suspectна CMI оклузивната болест на една единствена мезентериална артерия прави диагнозата малко вероятна и трябва да се има предвид задълбочено търсене на алтернативни причини. ^{192,203} | IIa | C |
| Лечение | | |
| При пациенти със симптомна многоклонова CMI се препоръчва ревазуларизация. ^{192,195} | I | C |
| При пациенти със симптомна многоклонова CMI не се препоръчва забавяне на ревазуларизацията с цел подобряване на хранителния статус. ^{192,195} | III | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CMI = хронична мезентериална исхемия; DUS = дуплекс ултразвук.

Въпреки че ендovasкулярната терапия се използва все по-често, откритата хирургия е все още показана в следните ситуации: след неуспешна ендovasкулярна терапия без възможности за повторна ендovasкулярна терапия; продължителна оклузия, калциноза или други технически трудности; или млади пациенти с неатеросклеротични лезии дължащи се на васкулит или синдром на аортната медия. Описани са няколко различни хирургични техники без да има доказателства за преимущество на някоя от тях.

8.3. Вторична превенция

След остра мезентериална артериална оклузия трябва да се има предвид доживотно медикаментозно лечение, включително промени в начина на живот и BMT за атеросклероза (вижте **глава 4**). След емболична оклузия трябва да се има предвид лечение на източника на емболизъм и/или доживотна антикоагулантна терапия.²⁰² След лечение на CMI е показана антитромбоцитна терапия.¹ Потенциалната полза от DAPT е неизвестна.

9. Ренална артериална болест

Основни моменти

- Атеросклеротичната ренална артериална болест (RAD) е най-честата причина за „реноваскулярна хипертония“.
- В клинични ситуации на силна suspectция обикновено като първо средство на избор за образна диагностика целяща потвърждаване на диагнозата RAD се препоръчва DUS, следван от MRA и/или CTA.
- Реналната ревазуларизация по принцип не подобрява кръвното налягане и бъбречния или CC изход при пациенти с атеросклеротична RAD.
- Медикаментозната терапия с антихипертензивни средства, антитромбоцитни лекарства и статини остава с малки изключения основен стълб на поведението при пациенти с RAD.

9.1. Увод

RAD се има по принцип предвид, когато реналната артериална стеноза (RAS) е $\geq 60\%$, макар че се препоръчва допълнителна функционална оценка на хемодинамични критерии. Честотата на RAD нараства с напредване на възрастта и се дължи предимно на атеросклероза. Свързана е с мъжки пол, хипертония, тютюнопушене, захарен диабет, CKD, аорто-илиачна оклузивна болест и CAD.²⁰⁴ Може да е налице при 5–10% от цялото население при по-голяма честота сред високорисковото население.²⁰⁵ Приблизително 20% имат двустранна болест, може да бъде засегнат и единствен функциониращ бъбрек. По-редки причини за RAD са фибромускулна дисплазия (FMD)²⁰⁶ и артериит. Първата е най-честата причина за RAD при млади хипертоници (особено при жени).

9.2. Клинична картина

Клиничните признаци включват резистентна хипертония, необяснима бъбречна недостатъчност и нечесто внезапен белодробен едем (**Таблица 5**). RAD предизвиква хипертония и последващо CC заболяване, докато атеросклерозата от своя страна може да причини RAD. Загубата на филтрацио-

Таблица 5: Клинични ситуации пораздащи суспекция за стенотично заболяване на бъбречната артерия

| |
|--|
| Поява на хипертония преди 30-годишна възраст |
| Поява на тежка хипертония след 55-годишна възраст, когато е свързана с СКД или сърдечна недостатъчност |
| Хипертония и абдоминален шум |
| Бързо и персистиращо влошаване при податлива на контрол преди това хипертония |
| Резистентна хипертония (т.е. други вторични форми са малко вероятни, а прицелните стойности не се постигат, въпреки лечението с четири лекарствени класове, включително диуретик и минералкортикоид-рецепторен антагонист, в подходящи дози) |
| Хипертонична криза (т.е. остра бъбречна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, хипертонична енцефалопатия или ретинопатия степен 3–4) |
| Нова азотемия или влошаване на бъбречната функция след лечение с RAAS блокери |
| Неизяснен атрофичен бъбрек или несъответствие в бъбречните размери, или необяснима бъбречна недостатъчност |
| Мълниеносен белодробен едем |

СКД = хронично бъбречно заболяване; RAAS = ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

нен капацитет на исхемичния бъбрек може да се дължи на хипоперфузия или на рекурентен микро-емболизъм. Реналната хипоперфузия води до повишаване на ВР поради активиране на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), които могат да играят важна роля за риска от СС усложнения.²⁰⁷ При едностранна RAS контралатералният бъбрек увеличава натриевата екскреция и няма ретенция на натрий или обемно обременяване. При пациенти с тежка двустранна RAS или едностранна RAS при единствен функциониращ бъбрек може да настъпи бъбречна недостатъчност и внезапен белодробен едем.²⁰⁸

9.3. Естествено развитие

Вижте Уеб-приложение 9.3.

9.4. Диагностична стратегия

Пациенти с клинична суспекция за RAS (Таблица 5) трябва да бъдат подложени на диагностична оценка включваща физикален статус, изключване на други потенциални причини за вторична хипертония и измерване на амбулаторното (или домашното) ВР.

DUS е метод на образна диагностика на първи избор с цел скрининг за значима ($\geq 60\%$) стеноза,^{205,207,209,210} макар че той може да надцени степента на стенозата. Може да бъде повторен с цел оценка за прогресиране на стенозата и хемодинамичните ѝ последствия (напр. скорост на кръвотока и съдово съпротивление). Пиковата систолна скорост в основната бъбречна артерия показва най-добра чувствителност (85%) и специфичност (92%) за идентификация на ангиографски значими стенози.²¹¹ Така, с цел потвърждаване на диагнозата трябва да се използват критерии различни от пиковата систолна скорост.^{210,211} Реналният резистивен индекс (RRI) може да помогне за идентификация на по-тежка RAS и да осигури допълнителна информация за отговора към интервенция

при пациента.^{207,210} Допълнителна информация относно RRI е налична в Уеб-приложение 9.4. Бъбречният DUS изисква опитност и може да бъде трудно осъществим при лица с наднормено тегло. Други ограничения са невъзможност за визуализация на цялата бъбречна артерия и неуспешно проследяване на най-високата пикова систолна скорост. Могат да бъдат пропуснати аксесорни ренални артерии.

Мултидетекторната CTA и MRA (с или без гадолинийум) показват еднакво висока чувствителност (64–100% и 94–97%) и специфичност (92–98% и 85–93%) за откриване на значима RAS.^{212,213} CTA осигурява по-висока пространствена резолюция, но винаги трябва да се имат предвид обичайните ограничения. MRA с гадолиниеве усилване позволява различно характеризирани реналните артерии, забикалящите съдове, бъбречната маса и дори бъбречната екскреторна функция. Има тенденция към надценяване на тежестта на стенозата. По-малко полезна е при пациенти с артериални стентове поради артефакти. DSA остава златен стандарт за диагностика на RAS.^{209,212} Тъй като корелацията между ангиографската стеноза и хемодинамичните последствия е лоша, основно предимство на DSA е възможността за измерване на градиента на налягане през лезията, което е особено полезно при умерени стенози. Приема се, че систолен градиент на налягането >20 mmHg или отношение на налягането дистално от стенозата <0.90 потвърждава значима стеноза при симптомни пациенти.²¹⁴ Фракционният резерв на кръвотока в реналната артерия измерен по време на максимална хиперемия индуцирана с папаверин, допамин или ацетилхолин е алтернативен метод за оценка на тежестта на стенозата, който би могъл да предскаже клиничния отговор след интервенция.²⁰⁷ Поради потенциалните рискове от инвазивните процедури, ангиографията по принцип се свежда до визуализация и количествена оценка на стенозата преди съдова интервенция. Показана е и когато има висока клинична суспекция, а резултатите от неинвазивните изследвания са несигурни.^{205,212} Бъбречната скинтиграфия, измерванията на ренинова активност преди и след провокация с ACEI, както

Препоръки за диагностична стратегия при ренална артериална болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Образните методи, които се препоръчват за потвърждаване на диагнозата RAD, са DUS (първи избор), CTA и MRA. ^{204,212} | I | B |
| DSA може да се има предвид за потвърждаване на диагнозата RAD, когато клиничната суспекция е голяма, а резултатите от неинвазивните изследвания са несигурни. ^{212,215} | II ^b | C |
| Бъбречната скинтиграфия, изследванията на плазмения ренин преди и след провокация с ACEI и венозните изследвания на ренин не се препоръчват като скрининг за атеросклеротична RAD. ²⁰⁴ | III | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c При eGFR ≥ 60 mL/min.

^d При eGFR ≥ 30 mL/min.

ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; CTA = компютър-томографска ангиография; DSA = дигитална субтракционна ангиография; DUS = дуплекс ултразвук; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; MRA = магнитно-резонансна ангиография; RAD = ренална (бъбречна) артериална болест.

и венозният ренин вече не са показани за поставяне на диагноза при атеросклеротична RAD.^{204,205}

9.5. Прогноза

При пациенти с СКД (дори и не в краен стадий) очакваната продължителност на живота, в случай на доказана RAD, е намалена, тъй като те умират предимно от остър СС инцидент.^{205,216} Пациенти, които развиват краен стадий на СКД, имат още по-висока смъртност.²¹⁷

9.6. Лечение

9.6.1. Медикаментозна терапия

Оценката на риска, намесата върху начина на живот и медикаментозното лечение трябва да следват сегашните препоръки на ESC.^{25,41,218} Повечето антихипертензивни лекарства (ACEIs, ARBs, калциеви антагонисти, бета-блокери и диуретици) са ефективни за лечение на хипертонията и могат да доведат до забавяне на развитието на бъбречната болест.^{219,220} Повечето пациенти със значима RAS понесат без проблеми ACEIs или ARBs. В големи обсервационни проучвания ACEIs и ARBs са показали ползи изразяващи се в понижение на смъртността и заболяемостта при пациенти с RAD.^{220–222} Тези лекарства обаче могат да понижат гломерулното капиллярно хидростатично налягане в достатъчна степен, така че да причинят преходна редукция на гломерулната филтрация и да повишат серумния креатинин, поради което е необходимо повишено внимание и строг контрол. Тези лекарства могат да бъдат включени в случай на двустранна RAS или когато лезията засяга единствен функциониращ бъбрек, при условие че пациентите са под много строго наблюдение.^{219,221} Оптималното BP при наличие на RAD е неизвестно. Има хипотеза, че тежката RAS би могла да изисква по-високо BP, за да се поддържа достатъчен кръвоток през стенозата; все пак, много ниската честота на прогресираща бъбречна недостатъчност при медикаментозно лекувани пациенти е аргумент срещу такава стратегия.

Статините са свързани с подобрена преживяемост, по-бавна прогресия на лезията и намален риск от рестеноза след ренално стентирание.^{223,224} Антитромбоцитната терапия трябва да бъде част от BMT.

9.6.2. Реваскуларизация

9.6.2.1. Отражение върху контрола на кръвното налягане, бъбречната функция и преживяемостта

Неконтролирани изпитвания съобщават за подобрен контрол на BP при пациенти с резистентна хипертония след ренално стентирание,^{225,226} но предишни²²⁷ и три скорошни големи RCTs (Уеб-таблица 10) показаха липса на разлика между ендоваскуларната терапия и BMT, освен незначително намаление на антихипертензивната медикация след реваскуларизация (2.96 vs.3.18 лекарства).^{228–231} Данните не потвърждават полза от стентирание въз основа на тежестта на стенозата, хемодинамичната значимост на лезията или по-високото BP преди проведената интервенция.²³⁰

По отношение на бъбречната функция, изпитване CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) не докладва полза от ендоваскуларната терапия в сравнение с BMT.²²⁷ Прогресивна бъбречна недостатъчност е настъпила при 16.8% от групата с ендоваскуларна терапия vs. 18.9% в

групата с BMT (P = 0.34), а постоянна бъбречно-заместителна терапия е била необходима съответно при 3.5% vs. 1.7% (P = 0.11). Дисекция на реналната артерия се съобщава при 2.4% от групата с ендоваскуларна терапия. Двете други RCTs показват подобни резултати, дори и в най-високорисковите групи, включително тези с тежка бъбречна исхемия и нарушена или бързо влошаваща се бъбречна функция. Не е имало полза от реваскуларизацията по отношение на СС заболяемост и смъртност.^{229,231,232}

9.6.2.2. Реваскуларизация при специфични показания

Поради слабите доказателства за потенциална полза от реваскуларизация спрямо медикаментозната терапия, ренална реваскуларизация би могла да се има предвид при пациенти с анатомично и функционално значима RAS и следната специфична етиология или клинични обстоятелства:

9.6.2.2.1. Ренална артериална болест дължаща се на фибромускулна дисплазия. Счита се, че честотата на бъбречната FMD е <1% сред цялото население.²³³ и по-честа при жени, отколкото при мъже, в съотношение 9:1. Реноваскуларната хипертония е най-честата клинична презентация на FMD. Ре-

Препоръки за лечебни стратегии при ренална артериална болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Медикаментозна терапия | | |
| ACEIs/ARBs се препоръчват за лечение на хипертония свързана с едностранна RAS. ^{219–222,240} | I | B |
| Калциеви антагонисти, бета-блокери и диуретици се препоръчват за лечение на хипертония свързана с ренална артериална болест. | I | C |
| ACEIs/ARBs могат да се имат предвид при двустранна тежка RAS и в случай на стеноза при единствен функциониращ бъбрек, ако се понесат добре и при строг контрол. ^{219,221} | IIb | B |
| Реваскуларизация | | |
| Реваскуларизация не се препоръчва рутинно при RAS вследствие на атеросклероза. ^{229,231,232} | III | A |
| В случай на хипертония и/или признаци на бъбречно увреждане свързано с ренална артериална фибромускулна дисплазия трябва да се има предвид балонна ангиопластика със спасително (bailout) стентирание. ^{234–236} | IIa | B |
| Балонна ангиопластика с или без стентирание може да се има предвид при избрани пациенти с RAS и необяснима рекурентна застойна сърдечна недостатъчност или внезапен белодробен оток. ^{229,237,238} | IIb | C |
| В случай на показание за реваскуларизация хирургична реваскуларизация трябва да се има предвид при пациенти със сложна анатомия на бъбречните артерии, след неуспешна ендоваскуларна процедура или по време на открита аортна хирургия. ^{241–243} | IIa | B |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ACEIs = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори; ARBs = ангиотензин-рецепторни блокери; RAS = ренална артериална стеноза.

васкуларизацията на дължащите се на FMD лезии трябва да се препоръча само в случай на симптомна FMD с признаци на органна исхемия.²⁰⁶ Бъбречната балонна ангиопластика е техника на реваскуларизация на първи избор, а стентирание трябва да се има предвид за овладяване на дисекация или неуспешна балонна ангиопластика.^{234–236} В един мета-анализ (47 проучвания на ендоваскуларната терапия, 1616 пациенти; 23 проучвания на откритата хирургия, 1014 пациенти) честотата на големите усложнения и смъртността е била по-ниска при ендоваскуларната терапия (съответно 6.3% и 0.9% vs. 15.4% и 1.2%).²³⁶ Следователно, откритата хирургия трябва да бъде запазена за овладяване на стеноза свързана със сложни аневризми, сложни лезии (артериална бифуркация или разклонения) или неуспешна ендоваскуларна терапия.²⁰⁶

9.6.2.2.2. Ренална артериална болест с пристъпен белодробен едем или застойна сърдечна недостатъчност. Пациенти с внезапно настъпващ „разгърнат“ белодробен едем или със застойна сърдечна недостатъчност с преобладаваща запазена левокамерна функция могат да бъдат кандидати за ендоваскуларна терапия,^{208,237–239} макар че резултатите от субанализ на изпитване CORAL не са категорични.²²⁹

9.6.2.2.3. Ренална артериална болест и остра олиго-анурична бъбречна недостатъчност. Пациенти с остра олиго-анурична бъбречна недостатъчност при бъбречна исхемия могат да бъдат кандидати за реваскуларизация в някои редки случаи на двустранна RAS без значима бъбречна атрофия.

9.6.2.3. Технически съображения при реваскуларизацията
Вижте Уеб-приложение 9.6.2.3.

10. Артериална болест на долните крайници

Основни моменти

- Повечето пациенти с LEAD са безсимптомни. Капацитетът на ходене трябва да бъде оценен с цел откриване на клинично замаскирана LEAD.
- Клиничните признаци варират в широки граници. Чести са нетипичните симптоми.
- Даже и безсимптомните пациенти с LEAD са с повишен риск от СС инциденти и биха имали полза от повечето

превантивни СС стратегии, преди всичко стриктен контрол на рисковите фактори.

- При пациенти със симптомна LEAD има показания за антиромбозна терапия. При безсимптомни пациенти няма доказана полза от нея.
- Индексът глезен-предмишница е показан като метод на първи избор за скрининг и диагностика на LEAD. DUS е първи избор на образен метод.
- Данните от анатомичната образна диагностика трябва винаги да бъдат анализирани в съчетание със симптоматиката и хемодинамичните изследвания преди вземането на решение за лечение.
- При пациенти с интермитентна клаудикация, основни стълбове на поведение са СС превенция и физическите упражнения. При тежко компрометирана ежедневна активност освен упражненията може да бъде предложена реваскуларизация.
- Хроничната застрашаваща крайника исхемия се характеризира с клинични модели на уязвима жизнеспособност на крайника свързана с няколко фактора. Рискът се стратифицира според тежестта на исхемията, раните и инфекцията.
- Ранното разпознаване на тъканна загуба и/или инфекция и насочване към съдов специалист е задължително за спасяване на крайника чрез мултидисциплинарен подход. Реваскуларизация е показана винаги когато е осъществима.
- Острата исхемия на крайника с неврологичен дефицит налага незабавна реваскуларизация.

10.1. Клинична картина и естествено развитие

LEAD има няколко клинични картини категоризирани съгласно класификациите на Fontaine или Rutherford (Таблица б). Дори и при сходен обхват и ниво на прогресия на болестта, симптомите и тяхната интензивност могат да варират при отделни пациенти.

Повечето пациенти са безсимптомни и се откриват по ниския ABI (<0.90) или по липсата на пулс. Една подгрупа от тях могат да имат тежка болест без оплаквания, което може да бъде свързано с неспособността им да вървят достатъчно, така че да се появи симптоматика (напр. съдечна недостатъчност) и/или с намалена чувствителност към болка напр. диабетна нев-

Таблица б: Клинични стадии на артериалната болест на долните крайници

| Класификация на Fontaine | | | Класификация на Rutherford | | |
|--------------------------|---|-----|----------------------------|-----------|-------------------------|
| Стадий | Симптоматика | | Степен | Категория | Симптоматика |
| I | Безсимптомна | <=> | 0 | 0 | Безсимптомна |
| II | IIa Неинвалидираща интермитентна клаудикация | <=> | I | 1 | Лека клаудикация |
| | IIb Инвалидираща интермитентна клаудикация | | I | 2 | Умерена клаудикация |
| | | | I | 3 | Тежка клаудикация |
| III | Исхемични болки в покой | <=> | II | 4 | Исхемични болки в покой |
| IV | Улцерация или гангрена | <=> | III | 5 | Малка тъканна загуба |
| | | | III | 6 | Голяма тъканна загуба |

ропатия). Тази подгрупа трябва да бъде категоризирана като „маскирана LEAD“. В едно проучване на 460 пациенти с LEAD една-трета от бессимптомните пациенти в съответствие с тази концепция не са били в състояние да вървят повече от шест блока.²⁴⁴ Тези пациенти са били по-възрастни, по-често жени, с по-честа невропатия и с повече придружаващи заболявания. Докато всички бессимптомни пациенти са с повишен риск от СС инциденти, подгрупата с маскирана LEAD има и по-висок риск от усложнения на крайника. Тази ситуация обяснява защо при една подгрупа пациенти се наблюдава специфична еволюция на „бессимптомна“ болест преминаваща бързо в тежка LEAD. Типична е картината на пациент с напреднала възраст и няколко коморбидности, който се предства за некроза на пръста след обикновено нараняване (напр. след дълбоко изрязване на нокти). Важно е такива пациенти да бъдат идентифицирани с цел да бъдат обучавани как да пазят стъпалата си. Следователно, преди да се направи оценка за болка по време на ходене, трябва да се прецени дали пациентът е в състояние да върви, а клиничния преглед трябва да търси наличие на невропатия. LEAD на единия крак може да бъде клинично замаскирана, когато другият е с по-инвалидизиращо заболяване.

Най-типичната картина при симптомни пациенти е IC. Въпросникът за клаудикация на Единбург (Edinburgh Claudication Questionnaire) е стандартизиран метод за скрининг и диагностика при типична IC.²⁴⁵

CLTI се определя по наличието на исхемична болка в покой с или без загуба на тъкан (язви, гангрена) или инфекция. Когато ги има, артериалните улкуси са обичайно болезнени и често усложнени с локална инфекция и възпаление. При липса на болка трябва да се има предвид периферна невропатия. Макар че CLTI е клинична диагноза, тя е свързана често с глезено налягане <50 mmHg или налягане на пръста <30 mmHg.²⁴⁶ В някои случаи на медиокалциноза помага изследването на микроциркулацията [т.е. транскутанно кислородно налягане (TcPO₂)].

При по-възрастни пациенти е важно да се правят редовни клинични прегледи, особено при диабетици.²⁴⁷ За по-успешно спасяване на крайника е задължително ранно разпознаване на тъканната загуба и насочване към съдов специалист. Честотата на първичните големи ампутации при пациенти неподходящи за ревазуларизация е висока (20–25%).²⁴⁸ CLTI е маркер и за генерализирана тежка атеросклероза с 3-кратно по-висок риск от MI, инсулт и съдова смърт в сравнение с IC.^{246,248}

Клиничният преглед играе основна роля, но диагнозата трябва да бъде потвърдена с обективни методи. Трябва да се прави системна палпация на пулса. Аускултацията на корема и на ингвиналната област е със слаба чувствителност. В тежки случаи огледът може да установи бледо стъпало в покой, с удължено време на възстановяване на нормалния цвят (>2 s) след натиск с пръст.

Що се отнася до естествената еволюция, в скорошен мета-анализ²⁴⁹ повечето пациенти с налична IC са имали по-висока 5-годишна кумулативна СС морбидност, 13% vs. 5% от контролната популация. По отношение на риска за крайника, за 5 години 21% са прогресирали до CLTI, 4–27% от които с ампутация.²⁴⁶

10.2. Диагностични методи

10.2.1. Индекс глезен-предмишница

ABI е първа диагностична стъпка след клиничния преглед (вижте глава 4). ABI ≤0.90 има 75% чувствителност и 86% специфичност за диагностика на LEAD.²⁵⁰ Чувствителността

Препоръки за измерване на индекса глезен-мишница

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Измерване на ABI е показано като неинвазивно изследване на първи избор с цел скрининг и диагностика на LEAD. ^{250,251} | I | C |
| В случай на некомп्रेसируеми глезенни артерии или на ABI >1.40 са показани алтернативни методи, като индекс пръст (на крака)-мишница, анализ на формата на доплеровата вълна или записване на пулсовия обем. ²⁵² | I | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ABI = индекс глезен-мишница; LEAD = артериална болест на долните крайници.

му е по-ниска при пациенти с диабет или краен стадий на СКД, поради калциноза на медията.²⁵¹ Пациенти с гранични стойности на ABI (0.90–1.00) се нуждаят от допълнителни диагностични изследвания (Таблица 3 и глава 4). При клинична суспекция нормалният ABI (>0.90) не изключва дефинитивно диагнозата LEAD; необходимо е допълнително изследване на ABI и/или DUS след натоварване. В случай на висока стойност на ABI (>1.40) във връзка с медиокалциноза са полезни алтернативни изследвания, като налягане на пръста, индекс пръст-мишница (TBI) или анализ на формата на Doppler-вълната на глезенните артерии. Заедно с DUS, ABI може да бъде използван за проследяване на пациента. Той е добро средство и за стратификация на СС риск (вижте глава 4).⁶

10.2.2. Тредмил

Пробата с тредмил (обикновено се използва протоколът на д-р Strandness при скорост 3 km/h и 10% наклон) е отлично средство за обективна функционална оценка и демаскиране на умерена стеноза, както и за контролирана физическа рехабилитация. Тя е полезна и когато исхемичният произход на болката в крайника е несигурен. Тестът се прекратява, когато пациентът не е в състояние повече да върви, поради болка, което определя максималното разстояние на ходене (walking distance, WD). Понижение на глезенното SBP с >30 mmHg или на ABI с >20% след натоварване имат диагностично значение за LEAD.²⁵¹

10.2.3. Образни методи

10.2.3.1. Ултразвук

DUS осигурява важна информация за артериалната анатомия и хемодинамика. Трябва да се комбинира с измерване на ABI. Има 85–90% чувствителност и >95% специфичност за откриване на стеноза >50%.²⁵³ Поради ниска чувствителност, когато се подозира илиачна стеноза, към нормалния DUS в покой трябва да се добави изследване след работна проба. DUS е зависим от оператора и доброто обучение е задължително. DUS не представя цялата васкулатура като пътна карта. Обикновено е необходима и друга методика, когато се обмисля ревазуларизация. DUS е важен и за преценка на качеството на вените за байпаси. Той е средство на избор за рутинно проследяване след ревазуларизация.

10.2.3.2. Компютър-томографска ангиография

В един мета-анализ докладваната чувствителност и специфичност на СТА за откриване на аорто-илиачни стенози

>50% са били съответно 96% и 98%, при сходна чувствителност (97%) и специфичност (94%) за феморо-поплитеалната област.²⁵⁴ Основно предимство е визуализацията на калцинозата, клипсовете, стентовете, байпасите и придружаващите аневризми. Освен общите недостатъци (облъчване, нефротоксичност и алергии), трудности създава тежката калциноза (затрудняваща преценката на стенозата, най-вече на дисталните артерии).

10.2.3.3. Магнитно-резонансна ангиография

Чувствителността и специфичността на MRA са 95% за диагностика на сегментна стеноза и оклузия. MRA обаче показва тенденция към надценяване на степента на стенозата.²⁵⁵ С нея не може да се диагностицира артериалната калциноза, което е необходимо за оценката на тежестта на стенозата при силно калцирани лезии. Това е недостатък при избора на анастомозно място за хирургичния байпас. Визуализацията на металните стентове е слаба. В специализирани центрове MRA има по-голяма диагностична точност за тибялните артерии от DUS и CTA.

10.2.3.4. Дигитална субтракционна ангиография

DSA е често необходима за ръководене на перкутанните периферни интервенционални процедури или за идентификация на проходими артерии за дистален байпас. Тя е често необходима за артериите под коляното, особено при пациенти с CLTI, поради недостатъците на всички други образни средства за откриване на сегмент глезен/стъпало подходящ за дистален байпас.

10.2.3.5. Сърдечно-съдов скрининг при пациенти с LEAD

Пациентите с LEAD често имат други придружаващи артериални лезии, включително други PADs и AAA. Вижте Уеб-приложение 10.2.3.5 и **глава 11**.

10.2.4. Други методи

BP на пръста, TBI и TcPO₂ са полезни при пациенти с медиакалциноза и некомпресируеми артерии. За повече подробности вижте Уеб-приложение 10.2.4.

10.3. Медикаментозно лечение

Включените тук терапевтични варианти имат за цел да подобрят симптоматиката или да спасят крайника. Леченията предложени с цел понижаване на други СС инциденти и смъртността са включени в **глава 4**.

Общите превантивни стратегии могат да намалят усложненията в крайника. Отказът от тютюнопушене води до най-забележимото подобрене в WD, когато се комбинира с редовни упражнения, особено при локализация на лезиите под феморалните артерии. При пациенти с IC естественото развитие се влошава от продължаващото тютюнопушене с нарастване на риска от ампутация.^{25,260}

Няколко проучвания са показали, че статините подобряват значимо СС прогноза при пациенти с IC или CLTI.^{30,34} Няколко мета-анализа са показали и съответно подобрене на безболковата и максималната WD при употреба на статини.^{30,261} Подсказва се, че статините биха могли да ограничат неблагоприятните събития свързани с крайника при пациенти с LEAD.³³

При лица с хипертония калциевите антагонисти или ACEIs/ARBs трябва да бъдат предпочетени, поради потенциала си за артериална дилатация. Един мета-анализ²⁶² показва подобрене на максималното и безболково WD при използване на ACEI спрямо плацебо; два от шестте доклада от RCTs наскоро

Препоръки за образна диагностика при пациенти с артериална болест на долните крайници

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| DUS се препоръчва като образен метод на първи избор за потвърждаване на LEAD-лезии. ²⁵³ | I | C |
| DUS и/или CTA и/или MRA са показани за анатомична характеристика на LEAD-лезии и избор на оптимална реваскуларизационна стратегия. ²⁵⁴⁻²⁵⁷ | I | C |
| Данните от анатомичното образно изследване трябва винаги да бъдат анализирани във връзка със симптоматиката и хемодинамичните изследвания преди вземане на решение за лечение. ²⁴⁶ | I | C |
| Трябва да се има предвид скрининг с DUS за AAA. ^{258,259} | IIa | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AAA = абдоминална аортна аневризма; CTA = компютър-томографска ангиография; DUS = дуплекс ултразвук; LEAD = артериална болест на долните крайници; MRA = магнитно-резонансна ангиография.

бяха оттеглени, пореди ненадеждни данни, а мета-анализът на останалите проучвания е некатегоричен.²⁶³ Едно рандомизирано проучване показва полза от верапамил за подобряване на WD при LEAD.²⁶⁴ Заради коморбидности, като сърдечна недостатъчност, бета-блокери са показани при някои пациенти с LEAD. Проучванията са показали, че бета-блокери, по-специално небиволол, са безопасни при пациенти с IC, без негативни ефекти върху WD.⁴⁹ Метопролол и небиволол са сравнени в двойно-сляпо RCT включващо 128 бета-блокери-наивни пациенти с IC и хипертония.²⁶⁵ След 48-седмичен период на лечение и двете лекарства са имали добра поносимост и са понижали в еднаква степен BP. И в двете групи максималното WD се е подобрила значително. Небиволол е показал предимство със значимо подобрене на безболковата WD [+34% (P <0.003) vs. +17% за метопролол (P <0.12)]. В единичен център с 1873 последователни пациенти с CLTI, които са получили ендovasкуларна терапия, тези лекувани с други бета-блокери не са имали по-лош клиничен изход.²⁶⁶ В многоцентров регистър с 1273 пациенти хоспитализирани за тежка LEAD (65% от които са били с CLTI, а 28% са били на бета-блокерна терапия), смъртността и честотата на ампутациите не са се различавали сред тези с бета-блокери vs. тези без бета-блокери.²⁶⁷

10.4. Реваскуларизационни варианти: общи аспекти

Вижте Уеб-приложение 10.4.

10.5. Поведение при интермитентна клаудикация

10.5.1. Терапия с физически упражнения

При пациенти с IC работната терапия (ExT) е ефективна, подобрява симптоматиката и QOL и повишава максималното WD. В 30 RCTs включващи 1816 с постоянна болка в до-

лните крайници ExT е подобрила максималното WD върху тредмил с почти 5 min в сравнение с обичайните мерки.²⁶⁸ Свободното от болки и максималното WD са се увеличили средно със съответно 82 и 109 m. Наблюдаваното подобрение е за 2 години. Нещо повече, ExT подобрява QOL. Упражненията не подобряват ABI. Дали ExT намалява СС събития и подобрява очакваната преживяемост е все още неизяснено. Контролираната ExT е по-ефективна от неконтролираната ExT.^{11,269} В 14 изпитвания с участници разпределени за контролирана или за неконтролирана ExT (1002 участници) с продължителност между 6 седмици и 12 месеца максималното и безболковото WD е нараснало с близо 180 m в полза на контролираната ExT. Тази полза се запазила след 1 година. Повечето проучвания използват програми с продължителност минимум 3 месеца, минимум 3 h/седмица, с извървяване на максимално или суб-максимално разстояние. Дългосрочните ползи от ExT са по-несигурни и до голяма степен зависими от спазването им от страна на пациента. Контролираната ExT е безопасна и не е необходим рутинен предварителен кардиологичен скрининг.²⁷⁰ Тя е и с по добро отношение цена-ефективност от неконтролираната ExT,²⁷¹ но не се реимбурсира и не е достъпна навсякъде. Въпреки че домашната ExT с ходене не е толкова ефективна колкото контролираната ExT, тя е полезна алтернатива с позитивни ефекти върху QOL и функционалния капацитет на ходене vs. съветите за ходене.^{272,273} Алтернативните методи на физическо натоварване (напр. колоездене, силови упражнения и ергометрия на горните крайници) могат да бъдат полезни, когато при пациентите не съществува възможност за ходене, тъй като и за тях е доказано, че са ефективни.²⁷⁴ ExT е невъзможна при пациенти с CLTI, но може да се обсъди след успешна реваскуларизация.^{275,276}

10.5.2. Фармакотерапия за подобряване на нарушеното ходене

Някои антихипертензивни лекарства (напр. верапамил),²⁶⁴ статини,^{277,278} антитромбоцитни средства и простагнанди (простагландини I2 and E1)²⁷⁹ имат известни благоприятни ефекти върху WD и функцията на долните крайници (вижте по-горе). Други фармакологични средства имат претенции, че повишават WD при пациенти с IC без други ефекти върху СС здраве. Най-проучените лекарства са цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифилин, буфломедил, карнитин и пропионил-L-карнитин.^{261,280} Обективното документиране на на такива ефекти е недостатъчно. Благоприятните ефекти върху WD, ако изобщо има такива, са умерени и с голям вариетет.²⁶¹ Освен това, допълнителната полза от тези лечения към ExT и статините е неизяснена. За допълнителни подробности вижте Уеб-приложение 10.5.2.

10.5.3. Реваскуларизация при интермитентна клаудикация

Анатомичната локализация и разпространението на артериалните лезии има отражение върху реваскуларизационните варианти.

10.5.3.1. Аорто-илиачни лезии

Изолираните аорто-илиачни лезии са честа причина за клаудикация. В случай на къса стеноза/оклузия (<5 cm) на илиачни артерии ендovasкуларната терапия води до добра дългосрочна проходимост ($\geq 90\%$ за 5 години) с ни-

сък риск от усложнения.²⁸¹ В случаите с илео-феморални лезии е показана хибридна процедура, обичайно ендартеректомия или байпас на феморално ниво в комбинация с ендovasкуларна терапия на илиачните артерии, даже и при дълги оклузии. Ако оклузията е разпространена до инфрареналната аорта може да се има предвид покрита ендovasкуларна реконструкция на аортната бифуркация. В малки серии 1- и 2-годишната проходимост е била съответно 87% и 82%.²⁸² Ако оклузията обхваща аортата до реналните артерии и илиачните артерии, при пациенти в добро състояние и тежка ограничаваща ежедневието клаудикация има показания за хирургичен аорто-бифеморален байпас.²⁸³ При тези обширни лезии ендovasкуларната терапия може да бъде вариант, но тя не е лишена от перипроцедурен риск и късна оклузия. При липса на друга алтернатива може да се има предвид екстра-анатомичен байпас (напр. аксиларно-феморален байпас).

10.5.3.2. Феморо-поплитеални лезии

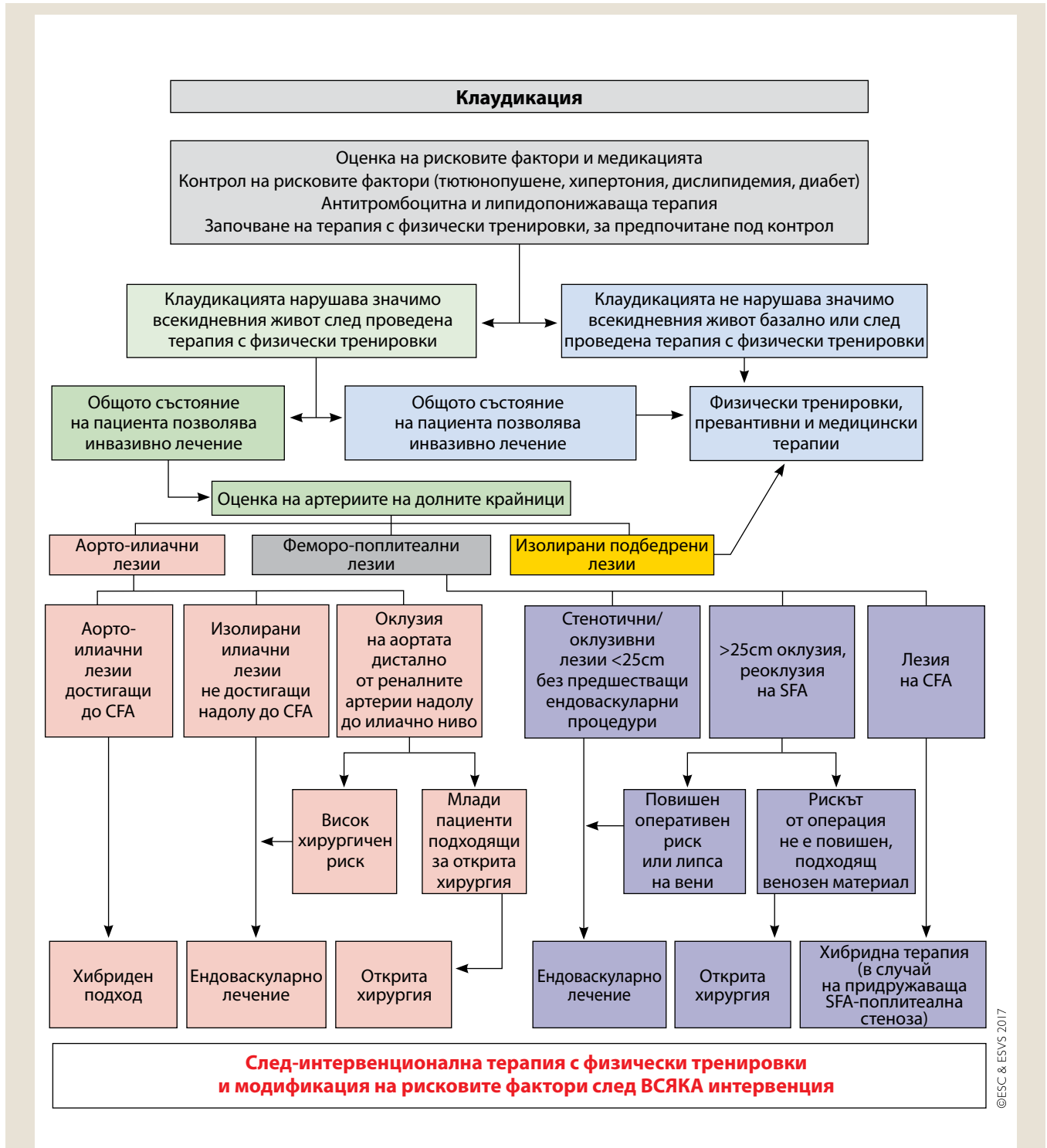
Феморо-поплитеалните лезии са чести при пациенти с клаудикация. При нормална циркулация към артерия феморалис профунда има добри възможности за облекчаване на клаудикацията с ExT, а интервенцията е най-често ненужна. При необходимост от реваскуларизация ендovasкуларната терапия е първи избор при стенози/оклузии <25 cm. Ако оклузията/стенозата е >25 cm, ендovasкуларна реканализация е все още възможна, но по-добра дългосрочна проходимост се постига с хирургичен байпас, особено при използване на голямата вена сафена (GSV). Все още няма преки сравнителни изпитвания между ендovasкуларната терапия и хирургията. В изпитване Silver-PTX 5-годишната първична проходимост с конвенционални и медикамент-излъчващи стентове е била съответно 43% и 66%.⁷⁶ Петгодишната проходимост след феморо-поплитеален байпас над коляното е >80% с GSV и 67% с протезен кондюит.²⁸⁴ Предизвикателството пред ендovasкуларната терапия е дълготрайната проходимост и трайност на стентовете във феморо-поплитеалната област, където артерията е много подвижна и подлежи на постоянна флексия. Има данни, че някои нови ендovasкуларни методи, като устройства за атеректомия, медикамент-излъчващи балони и стентове с нов дизайн подобряват дългосрочната проходимост.

10.5.4. Стратегия на поведението при интермитентна клаудикация

Няколко проучвания демонстрираха ефикасността на ендovasкуларната терапия и откритата хирургия за подобряване на симптоматиката, WD и QOL при пациенти с клаудикация. Все пак, тези намеси имат ограничена трайност и носят риск от смъртност и заболяемост. По тази причина, те трябва да бъдат ограничени до пациенти, които нямат благоприятен отговор към ExT (напр. след 3-месечен период на ExT) или когато инвалидизиращите симптоми нарушават силно ежедневната дейност. Един системен обзор на 12 изпитвания (1548 пациенти) сравняващи медикаментозна терапия, ExT, ендovasкуларна терапия и откритата хирургия при пациенти с клаудикация показва, че, в сравнение с първата, всяка от останалите три алтернативи е била свързана с подобряване на WD, клаудикационната симптоматика и QOL.²⁸⁵ В сравнение с ендovasкуларната терапия, откритата хирургия може да

бъде свързана с по-дълъг болничен престой и по-висока честота на усложненията, но води до по-трайна проходимост. В изпитване CLEVER (Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization) 111 пациенти с IC и аортоилиачни лезии са рандомизирани да получат само BMT или BMT в комбинация с контролирана ExT или стентирание.²⁸⁶ След 6 месеца промените в максималното WD са

били най-големи с контролирана ExT, макар че стентирането е довело до по-голямо подобрение на максималното време на вървене от изолираната BMT. След 18 месеца разликата по отношение на максималното време на вървене не е било статистически различна между контролираната ExT и стентирането.²⁸⁶ Поведението при пациенти с интермитентна клаудикация е обобщено във *Фигура 5*.



Фигура 5: Поведение при пациенти с интермитентна клаудикация. CFA = обща феморална артерия; SFA = повърхностна феморална артерия.

^aСвързана с атеросклеротична артериална болест на долните крайници (LEAD).

Препоръки за поведение при пациенти с интермитентна клаудикация

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Статините са показани на фона на обща превенция с цел подобряване на извървяното разстояние. ^{30,278} | I | A |
| При пациенти с интермитентна клаудикация: | | |
| • се препоръчват контролирани физически тренировки ^{273,287-289} | I | A |
| • се препоръчват физически тренировки без надзор, когато контролът е неосъществим или недостъпен. | I | C |
| Когато ежедневната активност е компрометирана, въпреки физическите тренировки, трябва да се има предвид реваскуларизация. | IIa | C |
| Когато ежедневната активност е тежко компрометирана, трябва да се има предвид реваскуларизация в съчетание с физически тренировки. ^{288,290} | IIa | B |

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.**Препоръки за реваскуларизация при аорто-илиачни оклузивни лезии^c**

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При къси (т.е. <5 cm) оклузивни лезии като първи избор се препоръчва ендovasкуларна стратегия. ²⁹¹ | I | C |
| При аорто-илиачни оклузии и пациенти годни за хирургия трябва да се има предвид аорто-(би)феморален байпас. ^{281,292,293} | IIa | B |
| При дълги и/или двустранни лезии и пациенти с тежки коморбидности на първо място трябва да се има предвид ендovasкуларна стратегия. ^{288,294,295} | IIa | B |
| Ако е направена от опитен тим и ако не компрометира последващи хирургични подходи, при аорто-илиачни оклузивни лезии на първо място може да се има предвид ендovasкуларна стратегия. ^{76,281-283,286} | IIb | B |
| Трябва да се има предвид по-скоро първично, отколкото провизионно стентирание. ²⁹⁴⁻²⁹⁶ | IIa | B |
| Открита хирургия трябва да се има предвид при годни пациенти с аортна оклузия достигаща до реналните артерии. | IIa | C |
| В случай на илио-феморални оклузивни лезии трябва да се има предвид хибридна процедура комбинираща илиачно стентирание и феморална ендартеректомия или байпас. ²⁹⁷⁻³⁰⁰ | IIa | C |
| Екстра-анатомичен байпас може да бъде показан при пациенти с липса на друга алтернатива за реваскуларизация. ³⁰¹ | IIb | C |

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.^c Тези препоръки се отнасят за пациенти с интермитентна клаудикация и тежка хронична исхемия на крайника.**Препоръки за реваскуларизация при феморо-поплитеални оклузивни лезии^c**

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| При къси (т.е. <25 cm) лезии на първо място се препоръчва ендovasкуларна стратегия. ^{302,303} | I | C |
| При къси (т.е. <25 cm) лезии трябва да се има предвид първична имплантация на стент. ^{304,305} | IIa | A |
| При къси (т.е. <25 cm) лезии могат да се имат предвид медикамент-излъчващи балони. ^{77,306-310} | IIb | A |
| При къси (т.е. <25 cm) лезии могат да се имат предвид медикамент-излъчващи стентове. ^{302,303,311} | IIb | B |
| За лечение на инстен рестеноза могат да се имат предвид медикамент-излъчващи балони. ^{312,313} | IIb | B |
| При пациенти, които не са с висок хирургичен риск, при дълги (т.е. ≥25 cm) лезии на повърхностната феморална артерия, е показана байпас-хирургия, когато има налична автоложна вена, а очакваната продължителност на живота е >2 години. ³¹⁴ | I | B |
| Автоложната вена сафена е кондюит на избор за феморо-поплитеален байпас. ^{284,315} | I | A |
| При показания за байпас над коляното и при пълно отсъствие на автоложна вена сафена, трябва да се има предвид употребата на протезен кондюит. ²⁸⁴ | IIa | A |
| При пациенти негодни за хирургия и при дълги (т.е. ≥25 cm) ендovasкуларни лезии може да се има предвид ендovasкуларна терапия. ³¹² | IIb | C |

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.^c Тези препоръки се отнасят за пациенти с интермитентна клаудикация и тежка хронична исхемия на крайника.

10.6. Хронична застрашаваща крайника исхемия (Chronic limb-threatening ischaemia, CLTI)

Това понятие включва клинични варианти на застрашена жизнеспособност на крайника дължащи се на няколко фактора. За разлика от предишния термин „критична исхемия на крайника“, тежката исхемия не е единствената подлежаща причина. При стария термин „критична исхемия на крайника“ трябва да се имат предвид три съображения. Първо, „критична“ означава, че е необходимо незабавно лечение с цел избягване на загуба на крайника, но някои пациенти могат да запазят долните си крайници за дълъг период от време, дори и без реваскуларизация.³¹⁶ Второ, все по-голямото преобладаване на диабета в тези ситуации, който под формата на невро-исхемично диабетно стъпало е наличен в 50–70% от случаите. Трето, рискът от ампутация зависи не само от тежестта на исхемията, но и от наличието на рана и инфекция. Това обяснява защо наляганията на глезена или пръста, измервани с цел определяне на тежестта на LEAD, не са елементи на дефиницията на CLTI.

10.6.1. Тежест и рискова стратификация на хроничната застрашаваща крайника исхемия: класификация Wifl

Предложена е нова класификационна система (Wifl) за начална оценка при всички пациенти с исхемична болка в покой или рани.³¹⁷ Прицелната за тази система популация включва всеки пациент с:

- исхемична болка в покой, типично в предната част на стъпалото, с обективно потвърдени хемодинамични изследвания (ABI <0.40, глезенно налягане <50 mmHg, налягане в пръста <30 mmHg, TcPO₂ <30 mmHg),
- язва при диабетно стъпало,
- разязвяване на долния крайник или стъпалото незарастващо в продължение на ≥2 седмици или
- гангрена обхващаща която и да е част от стъпалото или долния крайник.

Трите главни компонента, които съставляват и допринасят за риска от загуба на крайника са рана (wound-W), исхемия (ischemia-I) и инфекция на стъпалото (foot infection-fl).

Всеки фактор се дели на 4 категории (0 = липсва, 1 = лека, 2 = умерена, 3 = тежка). В Таблица 7 е показано кодирането и клиничното степенуване съгласно класификацията Wifl. Уеб-фигура 2 показва как се прави оценка на ампутационния риск съгласно класификацията Wifl. Поведението при пациенти с CLTI трябва да отчита и трите компонента на тази класификационна система. Винаги трябва да се обсъжда реваскуларизация, тъй като тя става все по-необходима при по-тежките стадии, с изключение на стадий 5).

10.6.2. Поведение при пациенти с хронична застрашаваща крайника исхемия

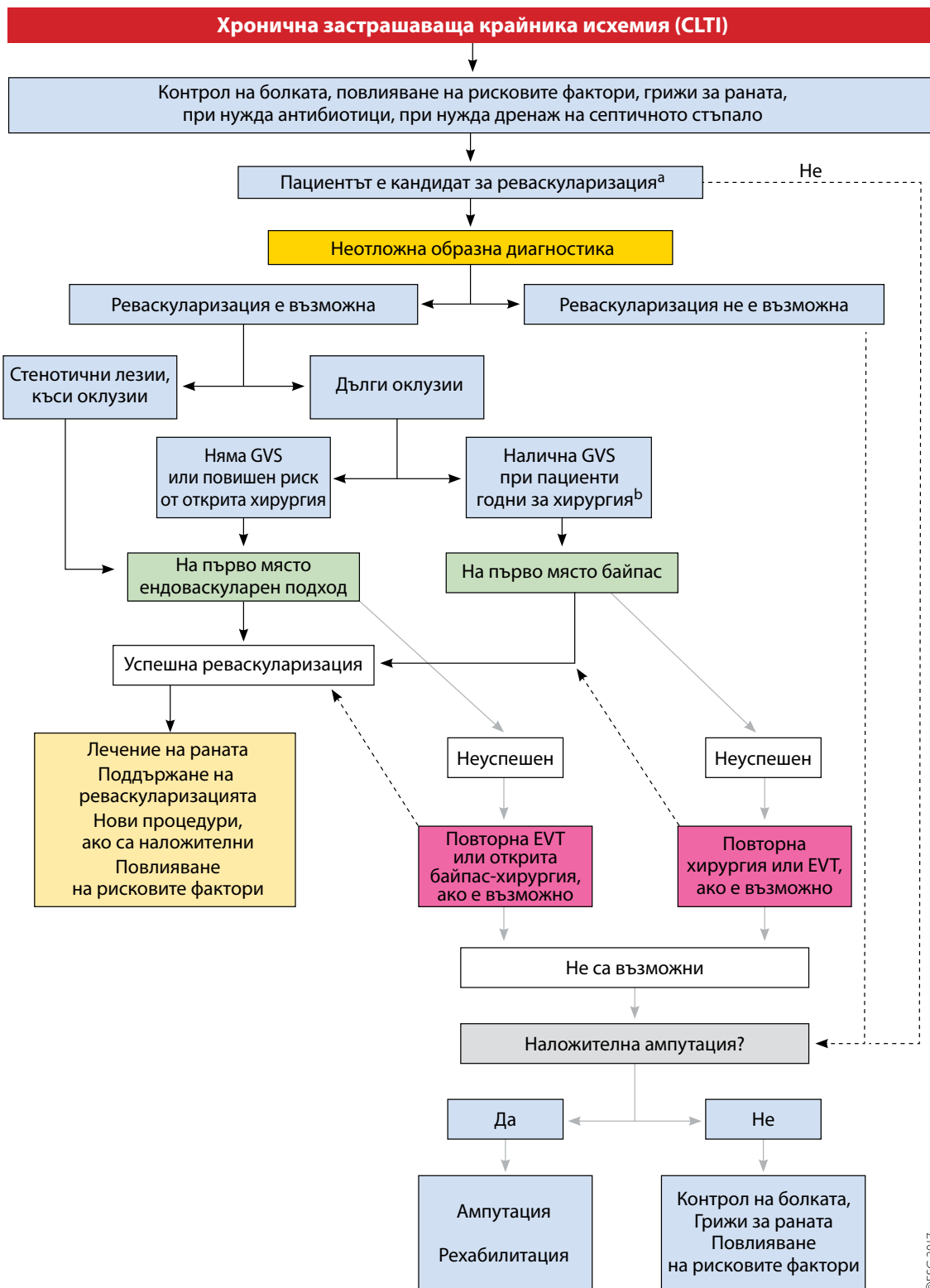
Поведението при пациенти с CLTI е обобщено във Фигура 6. Всички пациенти с CLTI трябва да получат VMT с корекция на рисковите фактори (вижте **раздел 9.3**). При тези с диабет гликемичният контрол е особено важен за подобрене на клиничния изход на крайника, включително по-ниска честота на големите ампутации и повишаване на проходимос-

Таблица 7: Оценка на риска от ампутация: класификация WIFl (за повече подробности вижте Mills et al³¹⁷)

| Компонент | Скор | Описание | | |
|---|------|---|--------------------------|--|
| W (Wound = Рана) | 0 | Няма язва (исхемични болки в покой) | | |
| | 1 | Малка плитка язва върху дисталната част на крака или стъпалото без гангрена | | |
| | 2 | По-дълбока язва с оголена кост, става или сухожилие ± гангренозни промени ограничени до пръстите на краката | | |
| | 3 | Обширна дълбока язва на цялата дебелина на стъпалото ± участие на петната кост ± обширна гангрена | | |
| I (Ischemia = Исхемия) | | ABI | Глезенно налягане (mmHg) | Налягане в пръстите на краката или TcPO ₂ |
| | 0 | ≥0.80 | >100 | ≥60 |
| | 1 | 0.60–0.79 | 70–100 | 40–59 |
| | 2 | 0.40–0.59 | 50–70 | 30–39 |
| fl (foot Infection = Инфекция на стъпалото) | 0 | Няма симптоми/признаци на инфекция | | |
| | 1 | Локална инфекция обхващаща само кожа и подкожна тъкан | | |
| | 2 | Локална инфекция засягаща по-дълбоки тъкани от кожата/подкожната тъкан | | |
| | 3 | Синдром на системен възпалителен отговор | | |

Пример: 65-годишен мъж диабетик с гангрена на палеца на крака и <2 cm целулитен ръб в основата на палеца, без клинични/биологични признаци на обща инфекция/възпаление, чието налягане в палеца е точно 30 mmHg би трябвало да бъде класифициран като Рана 2, Исхемия 2, Инфекция на стъпалото 1 (Wifl 2-2-1). Клиничният стадий би трябвало да е 4 (висок риск от ампутация). Ползата от реваскуларизация (ако е осъществима) е голяма, зависи и от контрола на инфекцията.

ABI = индекс глезен-мишница; TcPO₂ = транскутанно кислородно налягане.



©ESC 2017

Фигура 6: Поведение при пациенти с хронична застрашаваща крайника исхемия. EVT= ендоваскуларна терапия; GSV = голямата вена сафена.

^aПри приковани към леглото, дементни и/или немощни пациенти трябва да се има предвид първична ампутация.

^bПри липса на противопоказания за хирургия и при наличие на подходящ обект за аностомозиране/дренаж.

тта след инфрапоплитеална реваскуларизация.^{318,319} Трябва веднага да се предприемат подходящи грижи за раната, използване на удобни обувки, лечение на придружаващата инфекция и овладяване на болката.

10.6.2.1. Реваскуларизация

Трябва да бъдат положени всички усилия за реваскуларизация.^{246,320–322} Досега, само в едно рандомизирано изпитване, BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) е направено пряко сравнение между ендovasкуларна терапия и открита хирургия при пациенти с CLTI.³²³ След 2 години не се установява значима разлика между ендovasкуларната терапия и хирургията по отношение на преживяемостта без ампутация. При доживелите 2 години пациенти байпас-хирургията е била свързана с подобрена преживяемост (средно 7 месеца, $P = 0.02$) и преживяемост без ампутация (6 месеца, $P = 0.06$).³¹⁴ Тези данни се променят от по-новите техники на ендovasкуларна терапия. До този момент използването на медикамент-излъчващи балони не е показало превъзходство над простата балонна ангиопластика при болест под коляното (bellow the knee- BTK).³²⁴ Все още се очакват резултати от две продължаващи RCTs, BASIL-2 and BESTCLI (Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy in Patients with Critical Limb Ischaemia).^{325,326} Между-временно, за всяка анатомична област трябва да се обсъждат индивидуално и двата реваскуларизационни подхода.

10.6.2.1.1. Аорто-илиачна болест. CLTI не е почти никога свързана с изолирана аорто-илиачна болест, а често е съчетана с дистални лезии. В допълнение към СТА и/или MRA е необходима пълна DSA чак до плантарните дъги с цел правилна оценка на артериалната мрежа и планиране на процедурата.³²⁷ Трябва да се насърчават по възможност едноетапни хибридни процедури (напр. аорто-илиачно стентирание и дистален байпас).

10.6.2.1.2. Феморо-поплитеална болест. Малко вероятно е CLTI да се дължи на изолирани лезии на SFA, обикновено се установява феморо-поплитеално участие комбинирано с аорто-илиачна или подколянна болест. В до 40% от случаите е необходима терапия за подобрене на притока (inflow).³²⁴ Реваскуларизационната стратегия трябва да се преценява в зависимост от сложността на лезиите. Ако ендovasкуларната терапия е първи избор, трябва да бъдат запазени местата за поставяне на потенциални байпас-графтове. При решение за байпас-хирургия, байпасът трябва да бъде колкото е възможно по-къс и да се използва вена сафена.

Препоръки за реваскуларизация при инфра-поплитеални оклузивни лезии

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| В случай на CLTI е показана инфра-поплитеална реваскуларизация с цел спасяване на крайника. ^{320–326} | I | C |
| За реваскуларизация на инфра-поплитеалните артерии: | | |
| • е показан байпас с използване на големата вена сафена | I | A |
| • трябва да се има предвид ендovasкуларна терапия. ^{320–326} | IIa | B |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия.

10.6.2.1.3. Инфра-поплитеална болест (BTK). Обширна инфра-поплитеална артериална болест се наблюдава главно при диабетци, често в съчетание с лезии на SFA (болест на притока). Задължително е да се направи DSA на целия крайник до плантарните дъги с цел оценка на всички потенциални варианти за реваскуларизация.³²⁷ При стенотични лезии и къси оклузии ендovasкуларната терапия може да бъде първи избор. При дълги лезии на бедрените артерии автоложният венозен байпас води до по-добра дългосрочна проходимост и по-често оцеляване на крайника. Ако пациентът е с повишен хирургичен риск или няма автоложна вена, може да се опита ендovasкуларна терапия. Решението за реваскуларизация трябва да отчита и ангиозомната концепция, за да може тя бъде насочена към исхемичните тъкани. За допълнителни подробности вижте Уеб-приложение 10.6.2.1.3.1.

10.6.3. Гръбначно-мозъчна стимулация

Вижте Уеб-приложение 10.6.3.

10.6.4. Терапия със стволови клетки и гена терапия

Продължават да се провеждат изследвания върху ангиогенните гени и стволово-клетъчната терапия, но няма достатъчно доказателства в полза на тези видове лечение.^{328–330} За допълнителни подробности вижте Уеб-приложение 10.6.4.

10.6.5. Ампутация

10.6.5.1. Малка ампутация

При CLTI често е необходима малка ампутация (до ниво пред част на стъпалото) с цел отстраняване на некротични тъкани с малки последствия върху подвижността на пациента. Преди ампутацията е необходима реваскуларизация с цел подобряване на зарастването на раната. $TcPO_2$ на стъпалото и налягането в пръста могат да бъдат полезни за очертаване на ампутационната зона (вижте **раздел 10.2.4**).

Препоръки за поведение при хронична застрашаваща крайника исхемия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| С цел повишаване на възможностите за спасяване на крайника са задължителни разпознаването на тъканната загуба и/или инфекция и насочването към съдов тим. ³¹⁷ | I | C |
| При пациенти с CLTI има показания за оценка на риска от ампутация. ³¹⁷ | I | C |
| При пациенти с CLTI и диабет се препоръчва оптимален гликемичен контрол. ^{318,319} | I | C |
| Реваскуларизация, ако е осъществима, е показана с цел спасяване на крайника. ³¹⁴ | I | B |
| При пациенти с CLTI и лезии под коляното преди реваскуларизацията трябва да се има предвид ангиография включваща runoff на стъпалото. | IIa | C |
| При CLTI не е показана стволово-клетъчна/гена терапия. ³²⁸ | III | B |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия.

10.6.5.2. Голяма ампутация

Пациенти с обширна некроза или инфекциозна гангрена и тези които не могат да ходят поради тежки коморбидности могат да бъдат най-добре обслужени чрез първична голяма ампутация. Тя остава краен вариант за избягване или спиране на общите усложнения от необратима исхемия на крайника, което в някои случаи позволява възстановяване на пациента с рехабилитация и протеза. При морибунден пациент разрешение може да бъде подходяща аналгезия и други видове подкрепа.

Вторична ампутация трябва да бъде извършена при неуспешна реваскуларизация и когато вече не е възможно на реинтервенция или когато крайникът продължава да се влошава поради инфекция или некроза, въпреки проходима графт и оптималните грижи. Във всеки случай, трябва да се предпочете инфрагеникуларна ампутация, защото коляната става позволява по-добра подвижност с помощта на протеза. При приковани на легло пациенти най-добрият вариант може да бъде бедрена ампутация.

10.7. Остра исхемия на крайника

Острата исхемия на крайника се причинява от рязък спад на артериалната перфузия на крайника. Потенциални причини са прогресиране на артериалната болест, кардиогенна емболизация, аортна дисекация или емболизация, тромбоза на графта, тромбоза на поплитеална аневризма или киста, синдром на заклещване на артерия поплитея, травма, флегмазия церулея доленс, ерготизъм, хиперкоагулационни състояния и ятрогенни усложнения свързани със съдови процедури. Жизнеността на крайника е застрашена и е необходима незабавна реваскуларизация за спасяване на крайника.

След поставяне на диагнозата трябва да бъде започнато лечение с нефракциониран хепарин, заедно с подходяща аналгезия.^{246,331} нивото на спешност и изборът на

терапевтична стратегия зависи от клиничната картина, най-вече от наличието на неврологичен дефицит. Клиничните варианти са представени в Таблица 8.

В случай на неврологичен дефицит е показана спешна реваскуларизация; образната диагностика не трябва да забавя операцията. Образният метод зависи от непосредствената му наличност. В тези ситуации най-често се използват DUS и DSA.

Могат да бъдат приложени различни реваскуларизационни методи, включително перкутанна катетър-насочена тромболитична терапия, перкутанна механична екстракция на тромба или тромбаспирация (с или без тромболитична терапия) и хирургична тромбектомия, байпас и/или артериална пластика. Стратегията зависи от наличието на неврологичен дефицит, продължителността на исхемията, локализацията ѝ, коморбидностите, вида на кондюита (артерия или графт) и свързаните с дадена терапия рискове и резултати. Поради по-ниската ѝ морбидност и смъртност, често се предпочита ендоваскуларна терапия, особено при пациенти с тежки коморбидности. Тромбекстракция, тромбаспирация и хирургична тромбектомия са показани в случай на неврологичен дефицит, докато катетър-насочената тромболитична терапия е по-подходяща при не толкова тежки случаи без неврологичен дефицит. Модерната концепция за комбиниране на интраартериална тромболиза и отстраняване на тромба с помощта на катетър води до 6-месечна честота на ампутациите <10%.²⁴⁶ Системната тромболиза няма място при лечението на пациенти с остра исхемия на крайника.

В RCTs локалната тромболиза няма отчетливи предимства по отношение на 30-дневната смъртност или спасяването на крайника пред откритата хирургия.³³³ След отстраняване на тромба предшестващата артериална лезия трябва да бъде лекувана с ендоваскуларна терапия или открит хирургия. При пациенти с продължителна исхемия трябва да се направят четири-компарментни фасциотомии на долния крайник с цел превенция на следперфузионния компартмент-синдром. Поведението при остра исхемия на крайника е обобщено във Фигура 7.

Таблица 8: Клинични категории остра исхемия на крайника³³²

| Степен | Категория | Сензорна загуба | Моторен дефицит | Прогноза |
|--------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| I | Витален | Няма | Няма | Няма непосредствена опасност |
| IIA | Гранично застрашен | Няма или е минимална (пръстите) | Няма | Спасяем при бързо лечение |
| IIB | Непосредствено застрашен | По-обширен обхват от пръстите | Лек/умерен | Спасяем при бърза реваскуларизация |
| III | Необратимо увреден | Пълна, нечувствителен | Изразен, парализа (включаване) | Голяма тъканна загуба, неизбежно трайно нервно увреждане |

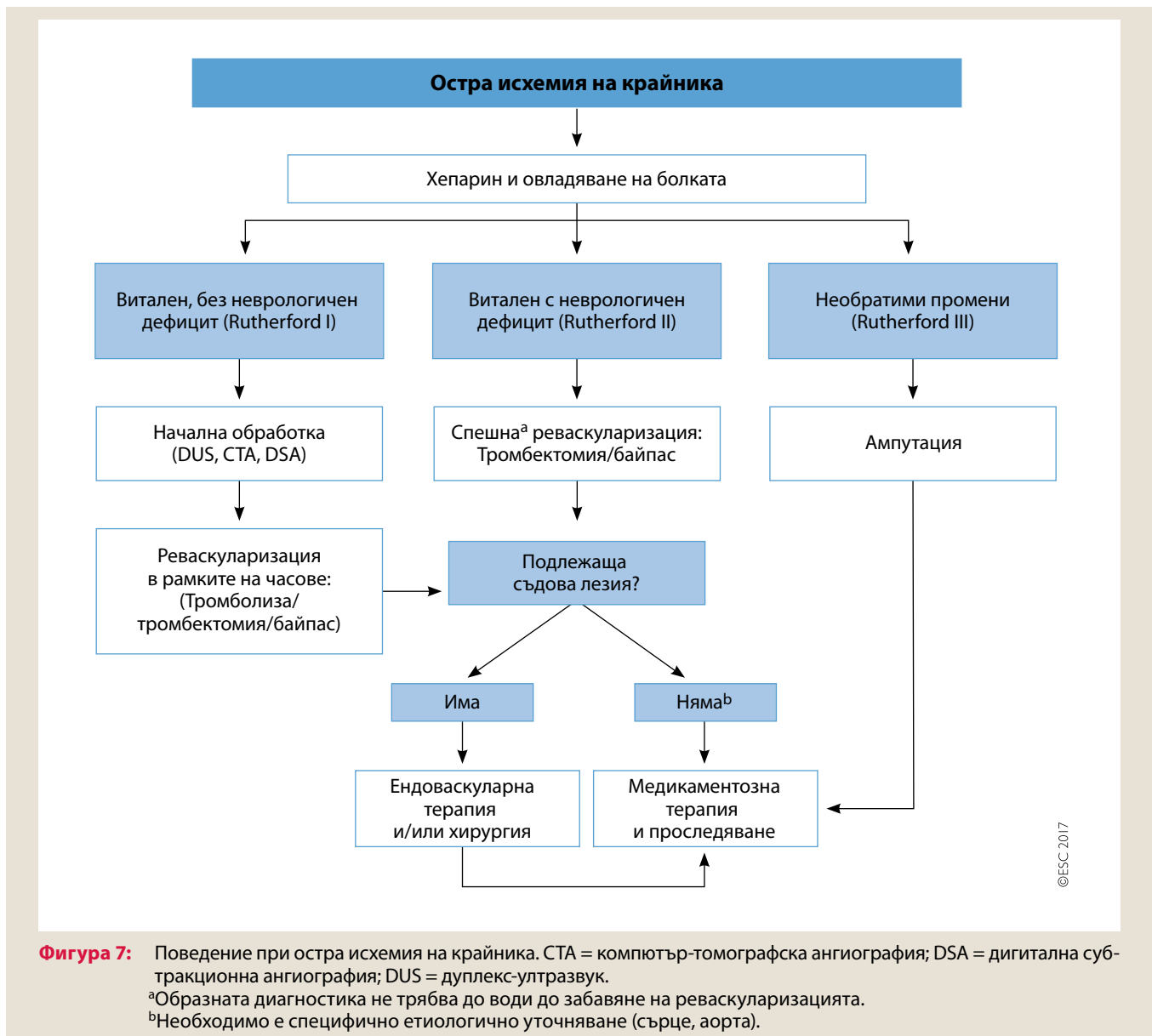
Препоръки за поведение при пациенти представящи се с остра исхемия на крайника

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| В случай на неврологичен дефицит е показана спешна реваскуларизация. ^{246,331,c} | I | C |
| При липса на неврологичен дефицит е показана реваскуларизация в рамките на няколко часа след началната образна диагностика, с вземане на индивидуално решение при всеки отделен случай. ^{246,331} | I | C |
| Показано е възможно най-бързо включване на хепарин и аналгетици. ^{246,331} | I | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c В този случай образната диагностика не трябва да бави интервенцията.



10.8. Синдром на сините пръсти

Друг специфичен клиничен признак е синдромът на сините пръсти. Той се характеризира с внезапна цианотична промяна на един или повече пръсти. Обикновено се причинява от емболични атеросклеротични отломки от проксималните артерии. За допълнителни подробности вижте Уеб-приложение 10.8.

11. Артериална болест с множествена локализация

Основни моменти

- Артериалната болест с множествена локализация (MSAD) е честа при пациенти с атеросклеротично обхващане на дадена съдова област и варира от 10–15% при пациенти с CAD до 60–70% при пациенти с тежка каротидна стеноза или LEAD.

- MSAD е неизменно свързана с лош клиничен изход; от друга страна, не е доказано, че скринингът за безсимптомна болест в други съдови области води до по-добра прогноза.
- При пациенти с каквато и да е картина на PADs е необходима клинична преценка за симптоми и физикални признаци с друга локализация и/или CAD, а в случай на такава suspекция могат да се планират допълнителни изследвания.
- Не при всяка картина на PADs е показан системен скрининг за безсимптомна MSAD, тъй като тя не би довела винаги до промяна на стратегията на поведение. В някои случаи той би могъл да има значение за рисковата стратификация (напр. антитромбоцитна терапия след първата година при пациенти стентирани по повод ACS).
- В някои случаи откриването на безсимптомни лезии може да промени поведението при пациента. Подобен е случаят при пациенти подлежащи на CABG, при които може да се има предвид измерване на ABI, особено когато е планиран харвестинг на вена сафена, а каротиден

скрининг трябва да се има предвид при подгрупа пациенти с високорискова CAD.

- При пациенти планирани за CABG с тежки каротидни стенози при скорозна симптоматика трябва да се има предвид профилактична каротидна реваскуларизация, каквато може да се вземе предвид след мултидисциплинарно обсъждане и при безсимптомни случаи.

- При пациенти с безсимптомна каротидна стеноза планирани за каротидна артериална реваскуларизация може да се вземе предвид предоперативна коронарна ангиография с цел откриване (и реваскуларизация) на CAD.

Артериална болест с множествена локализация (MSAD) се дефинира при едновременно наличие на клинично значими атеросклеротични лезии в най-малко две големи съдови територии. Субклиничните плаки излизат извън обхвата на този документ. Въпреки че пациенти с MSAD се срещат редовно в клиничната практика, солидните данни за поведението при такива пациенти са малко. В клиничния подход при тези пациенти, освен местата на лезиите, трябва да се вземат предвид клиничният статус и коморбидностите. По принцип, лечебните стратегии трябва да се избират индивидуално за всеки отделен случай от мултидисциплинарен тим и трябва да бъдат фокусирани на първо място върху симптомната съдова област.

11.1. Артериална болест с множествена локализация: епидемиология и прогноза за въздействието ѝ

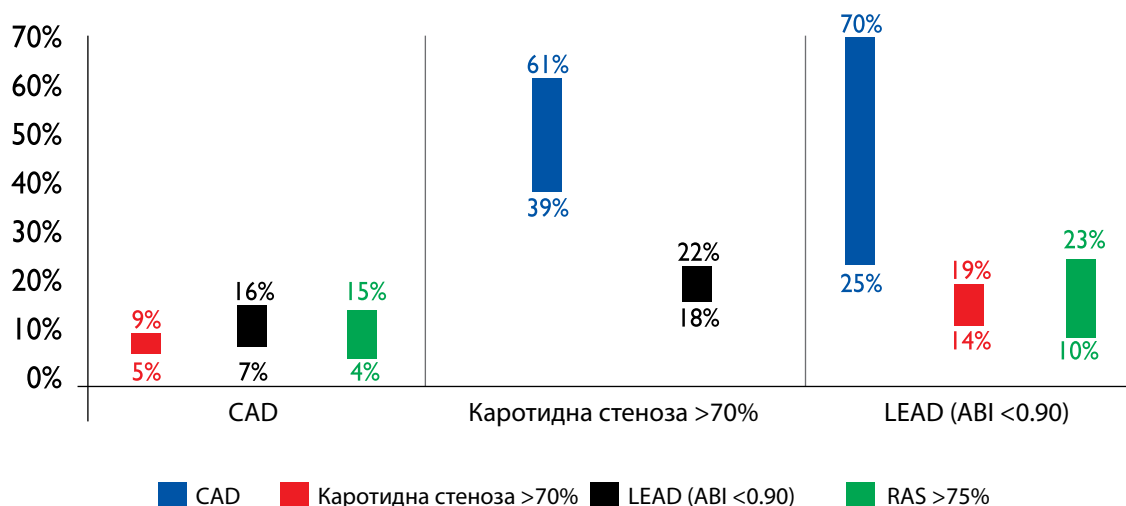
Сред 3.6 милиона американски доброволци подложени на системен ултразвуков скрининг за LEAD, CAD и AAA, делът на лицата с две или повече локализации е нараствал с възрастта от 0.04% при възраст 40–50 години до 3.6% при възраст 81–90 години.³³⁴ Във *Фигура 8* е дадено обобщение на честотата на MSAD, когато в една територия се диагностицира атеросклеротична болест.

Макар че няколко проучвания демонстрират, че пациенти с MSAD имат значимо по-лоша клинична прогноза в сравнение с пациентите с болест в една съдова територия, единственото RCT предназначено да оцени влиянието върху прогнозата на системния скрининг за MSAD при пациенти с високорискова CAD (триклонова CAD и/или ACS при възраст >75 години) не е успяло да докаже значима полза.³⁴⁴ В изпитване AMERICA (Aggressive detection and Management of the Extension of atherothrombosis in high Risk coronary patients In comparison with standard of Care for coronary Atherosclerosis) 521 пациенти са били рандомизирани към проактивна стратегия (DUS на цялото тяло и измерване на ABI съчетани с интензивна медикаментозна терапия) или конвенционална стратегия (без скрининг за безсимптомна MSAD и стандартна медикаментозна терапия); след 2-годишно проследяване комбинираният първичен краен резултат, включващ смърт, всякакъв вид исхемично събитие водещо до рехоспитализация или данни за органа недостатъчност, е настъпил при съответно 47.4% и 46.9% от пациентите ($P > 0.2$).³⁴⁴ Следователно, ползата от системен скрининг за безсимптомна MSAD при пациенти с известна атеросклеротична болест е под въпрос.

11.2. Скрининг и поведение при артериална болест с множествена локализация

11.2.1. Периферни артериални заболявания при пациенти представящи се с коронарна артериална болест

11.2.1.1. *Каротидна артериална болест при пациенти планирани за коронарна артериална байпас-операция*
В *Уеб-таблица 11* са дадени подробно епидемиологията на CAD и честотата на инсулта сред пациенти подложени на изолирана CABG (без синхронна/поетапна CEA).³⁴¹ В друго проучване се установява едностранна каротидна стеноза



Фигура 8: Съобщени честоти на други допълнителни локализации на атеросклероза при пациенти със специфично артериално заболяване.^{51, 335–343} Графиката показва честотите на придружаващите артериални заболявания при пациенти представящи се с артериално заболяване в една територия (напр. при пациенти с CAD, 5–9% от случаите имат придружаваща каротидна стеноза >70%). ABI = индекс глезен-мишница; CAD = коронарна артериална болест; LEAD = артериална болест на долните крайници; RAS = ренална артериална стеноза.

50–99% при 11% от пациентите, двустранна стеноза 50–99% при 5.6%, а едностранна оклузия при 1.3%.³⁴⁵

Ишемичният инсулт след CABG е многофакторно обусловен, включително от: аортен емболизъм в резултат на манипулация, канюлиране/деканюлиране и графт-анастомоза към възходящата аорта; тромбоцитна агрегация по време на кардиопулмонален байпас (CPB) и хиперкоагулационни състояния; каротидна емболизация; следоперативно AF и хемодинамична нестабилност, особено при пациенти с нарушен мозъчно-съдов резерв.³⁴⁶

Въздействието на безсимптомната каротидна стеноза върху риска от инсулт след CABG е скромно, с изключение на случаите с двустранни стенози или едностранна оклузия. В един системен обзор 86% от следоперативните инсулти не са се дължали на каротидна болест. Каротидната стеноза се оказва маркер за тежка аортна атеросклероза и по скоро за риск от инсулт, отколкото причина за него. Напротив, анамнезата за предшестваш инсулт/TIA е значим рисков фактор за след-CABG инсулт.^{341,347–349} Липсват доказателства за полза от профилактична ревакуларизация на безсимптомни каротидни стенози при всички кандидати за CABG изразяваща се в понижаване на честотата на инсултите. Решението за извършване на CEA/CAS при тези пациенти трябва да бъде взето от мултидисциплинарен тим. Може би е разумно профилактичната каротидна ревакуларизация да се ограничи до пациентите с най-висок риск от следоперативен инсулт, т.е. пациенти с тежки двустранни лезии или анамнеза за предшестваш инсулт/TIA.^{341,348–350}

Изборът на подходящ момент и метод на каротидна ревакуларизация (CEA или CAS) е спорен и трябва да бъде индивидуализиран въз основа на клиничната картина, нивото на спешност и тежестта на каротидната и коронарната артериална болест. *Уеб-таблица 12* дава подробни резултати от мета-анализи правещи оценка на изхода след различни сценарии. Нито една конкретна стратегия не е отчетливо побезопасна. Скорошно RCT не съобщава за по-ниска честота на инсулта при „off-pump“ vs. „on-pump“ хирургия.³⁵¹

Двуетапните CEA-стратегии водят до по-висок риск от перипроцедурен MI, ако на първи етап се ревакуларизира

каротидната артерия, и тенденция към по-висок мозъчен риск, ако на първи етап се извърши CABG. В ново RCT при пациенти с едностранна безсимптомна каротидна стеноза най-лошата стратегия е била CABG последвана от CEA, с по-висок 90-дневен риск от инсулт и смърт в сравнение с CABG при предшестваща или синхронна CEA (8.8% vs. 1.0%; P = 0.02).³⁵²

По-високият риск за мозъчна емболизация от плаки по аортната дъга може да обясни защо CAS не е свързано с по-ниски процедурни рискове. При извършване на CAS преди планова CABG нуждата от DAPT обикновено отлага сърдечната хирургия за най-малко 4 седмици, с което пациентът се излага на риск от MI между двата етапа- на CAS и CABG (0–1.9%).^{353,354} Някои автори извършват CAS непосредствено преди CABG и съобщават за ниска честота на смърт/инсулт.³⁵⁵ Сред 132 пациенти с CAS плюс извършена на същия ден сърдечна хирургия вътреболничната честота на инсулта е била 0.75%, а 5-годишната и 10-годишната липса на неврологични инциденти е била съответно 95% и 85%.³⁵⁶ В едноцентров

Препоръки за поведение към каротидната стеноза при пациенти подлежащи на коронарна артериална байпас-хирургия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Препоръчва се показанията (а ако има такива – методът и подходящият момент) за каротидна ревакуларизация да бъдат индивидуализирани след обсъждане в мултидисциплинарен тим включващ невролог. | I | C |
| При пациенти със скорошна (<6 месеца) анамнеза за TIA/инсулт, при които е насрочена CABG: | | |
| • Трябва да се има предвид каротидна ревакуларизация при тези с 50–99% каротидна стеноза. ^{359,360} | IIa | B |
| • Каротидна ревакуларизация чрез CEA трябва да се има предвид като първи избор при пациенти с 50–99% каротидна стеноза. ^{359,360} | | |
| • Каротидна ревакуларизация не се препоръчва при пациенти с каротидна стеноза <50%. | III | C |
| При пациенти без неврологична симптоматика с насрочена CABG: | | |
| • Не се препоръчва рутинна профилактична каротидна ревакуларизация при пациенти със 70–99% каротидна стеноза. ³⁵⁰ | III | B |
| • Каротидна ревакуларизация може да се има предвид при пациенти с двустранни каротидни стенози 70–99% или 70–99% каротидна стеноза + контралатерална оклузия. ³⁵⁰ | IIb | B |
| • Каротидна ревакуларизация може да се има предвид при пациенти със 70–99% каротидна стеноза, ако са с една или повече характеристики, които могат да бъдат свързани с повишен риск от ипсилатерален инсулт, с цел намаляване на риска от инсулт след периперативния период. | IIb | C |

Препоръки за скрининг за каротидна болест при пациенти подлежащи на коронарна артериална байпас-хирургия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При пациенти подлежащи на CABG DUS се препоръчва при тези със скорошна (<6 месеца) анамнеза за TIA/инсулт. ^{345,358} | I | B |
| При пациенти без скорошна (<6 месеца) анамнеза за TIA/инсулт DUS може да се има предвид в следните случаи: възраст ≥70 години, многоклонова коронарна артериална болест, придружаваща LEAD или каротиден шум. ^{345,358} | IIb | B |
| При пациенти нуждаещи се от спешна CABG без скорошен инсулт/TIA не е показан скрининг за каротидна стеноза. | III | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CABG = коронарна артериална байпас операция; DUS = дуплекс ултразвук; LEAD = артериална болест на долните крайници; TIA = транзиторна исхемична атака.

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cВижте Таблица 4.

CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; CAS = каротидно артериално стентирание; CEA = каротидна ендартеректомия.

уеднаквен за предразположение анализ на 350 пациенти подложени на каротидна ревакуларизация в рамките на 90 дни преди сърдечна хирургия поетапните CAS и сърдечна хирургия и комбинацията от CEA плюс сърдечна хирургия са довели до еднакъв ранен изход (смърт/инсулт/MI), докато поетапните CEA и сърдечна хирургия са произвели най-високия риск с преобладаващ между двата етапа MI. След първата година пациентите с поетапна или комбинирана CEA плюс сърдечна хирургия са били с 3 пъти по-висока честота на MACE в сравнение с пациенти подложени на поетапна CAS плюс сърдечна хирургия.³⁵⁷ Поетапната CAS преди сърдечна хирургия води след себе си до повишен хеморагичен риск по време на CABG (ако бъде извършена в периода на DAPT).

Две проучвания внушават, че провеждането на DUS само при пациенти с най-малко един рисков фактор (възраст >70 години, анамнеза за мозъчно-съдова болест, наличие на каротиден шум, многоклонова CAD или LEAD) идентифицира всички пациенти с каротидна стеноза >70% намалявайки с 40% общия брой на изследванията.^{338,358} Едно проучване обаче сравняващо пациенти подложени на предоперативно каротидно изследване преди сърдечна хирургия с тези без изследване не съобщава за никаква разлика в периперативната смъртност и честота на инсулта.³⁴⁵ На синхронни CABG плюс CEA са били подложени обаче само 12% от тези с тежка каротидна стеноза. Следователно, рутинният DUS идентифицира само малка част от пациентите, които получават периперативен инсулт, без явни доказателства за полза от профилактичната каротидна ревакуларизация. Каротиден DUS е показан при пациенти с наскоро прекаран (<6 месеца) инсулт/TIA. Не е показана каротидна образна диагностика при неотложна CABG, освен когато има данни за неврологична симптоматика настъпила през последните 6 месеца.

11.2.1.2. Каротидна артериална стеноза при други пациенти с коронарна артериална болест (без коронарна артериална байпас-операция)

Наличните данни относно честотата на каротидната стеноза при такива пациенти и липсата на доказателства за някакъв ефект върху клиничния изход са довели до извода, че каротиден скрининг не е показан при пациенти с CAD, които не са кандидати за CABG. За допълнителни подробности се обърнете към Уеб-приложение 11.2.1.2.

11.2.1.3. Ренална артериална болест при пациенти с клиника на коронарна артериална болест

Поради липса на доказателства за полза, при пациенти с CAD не може да бъде препоръчан системен скрининг за RAS. За допълнителни подробности се обърнете към Уеб-приложение 11.2.1.3. Показанията за образна диагностика на реналните артерии, както и при други пациенти, са дадени в Таблица 5.

11.2.1.4. Артериална болест на долните крайници при пациенти с коронарна артериална болест

Не рядко, едновременно с CAD има и LEAD (Фигура 8). Тя е често безсимптомна или маскирана от лимитираща ангина и/или диспнея. LEAD (ABI < 0.90) е налице при 13–16% от пациентите, които имат CAD при извършване в коронарната ангиография.^{361,362} Стенозата на ствола на лявата коронарна артерия и многоклоновата CAD са се оказали независими предиктори. При пациенти с LEAD се установява по-разпространена, калцирана и прогресираща коронарна атеросклероза.³⁶³

Едновременното наличие на LEAD при пациенти с CAD е свързано закономерно с по-лош клиничен изход, въпреки че не е ясно дали LEAD е маркер или причина за неблагоприятни сърдечни събития.^{364,365} През 3-годишния период на проследяване в изпитване PEGASUS пациентите с придружаваща LEAD са имали 2 пъти по-високи коригирани стойности на общата смъртност, СС смъртност, честотата на инсулта и MACE.⁸¹ В регистри на ACS болничната смъртност, острата сърдечна недостатъчност и рекурентната исхемия са били значимо по-чести (до 5 пъти) при лица с LEAD.^{340,343} В обединен анализ на 19 867 пациенти включени в RCTs на PCI 8% са имали клинична LEAD, която е била разпозната като предиктор на смъртността до 30-ия ден (HR 1.67), 6 месеца (HR 1.76) и 1 година (HR 1.46).³⁶⁶ Придружаващата LEAD (клинична или субклинична) е свързана и с по-лош клиничен изход при пациенти подложени на CABG.^{367,368}

При пациенти с CAD, които имат съпътстваща LEAD, строгият контрол на рисковите фактори е задължителен, макар че не съществуват специални препоръки различни от тези при пациенти с CAD без MSAD. В един post hoc анализ на изпитване CHARISMA, DAPT с аспирин и клопидогрел е била свързана със значимо понижение на нефаталния MI в сравнение с монотерапията с аспирин,⁶⁵ за сметка на повече малки хеморагии. Потенциалната полза от DAPT при тези пациенти се нуждае от допълнително потвърждение.

При пациенти с LEAD, нуждаещи се от коронарна ревакуларизация, лечението на CAD обикновено има приоритет, с изключение на случаите с CLTI. Има спор дали трябва да се предпочита PCI или CABG за лечение на CAD при пациенти с LEAD.^{369,370} В случай на PCI трябва да се предпочита радиален артериален достъп. При нужда от феморален достъп трябва да се направи прединтервенционна оценка на илиачните и общите феморални артерии целяща да се сведе минимум риска от исхемия/емболизация и да се идентифицира най-подходящото място за артериална пункция, тъй като при такива пациенти усложненията в мястото на достъпа са по-чести, особено когато се използват затварящи устройства.³⁷¹ При пациенти подлежащи на CABG с напреднала LEAD трябва винаги когато е възможно да се пази GSV; по-късният успех на периферната артериална ревакуларизация е силно зависим от наличието на достъчно количество автоложни венозни сегменти.³⁷² Харвестингът на вена сафена може да доведе до по-бавно заравтане на раната при тежка LEAD. Това оправдава скрининга за LEAD преди употребата на вена сафена като материал за байпас, най-малко чрез клинично изследване и/или ABI. CPB по време на CABG причинява спад на средното артериално налягане и загуба на пулсативен кръвоток, което води след себе си до риск от влошаване на CLTI. Когато не е възможно да се извърши off-pump-CABG при пациенти с CLTI, горещо се препоръчва по време на CPB да се поддържа достатъчно високо средно артериално налягане, а периферната кислородна сатурация да се мониторира. Необходимо е активно клинично проследяване след операцията с цел своевременно диагностициране на компартмент-синдром, потенциално причинен от травмата исхемия–реперфузия по време на CPB. Едновременното наличие на макар и безсимптомен LEAD може да наруши сърдечната рехабилитация.³⁷³

Скринингът за LEAD с помощта на ABI би могъл да служи за неинвазивен и нескъп метод за прогностична стратификация на пациентите. Изпитването AMERICA обаче не е успяло да демонстрира полза за пациентите при прилагане на проактивна стратегия включваща скрининг за MSAD.³⁴⁴ Изпитването обаче е малко и има някои ограничения. То не

Препоръки за скрининг и поведение при едновременно наличие на артериална болест на долните крайници и коронарна артериална болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| При пациенти с LEAD радиалният артериален достъп се препоръчва като първи избор за коронарна ангиография/интервенция. ³⁶⁵ | I | C |
| При пациенти с LEAD подлежащи на CABG трябва да се има предвид пощадяване на автоложната голяма вена сафена с цел потенциална бъдеща употреба при хирургична периферна реваскуларизация. | IIa | C |
| При пациенти подложени на CABG с необходимост от харвестинг на вена сафена трябва да се вземе предвид скрининг за LEAD | IIa | C |
| При пациенти с CAD може да се има предвид скрининг за LEAD чрез измерване на ABI с цел рисковата стратификация. ^{340,343,344,366-368,375-379} | IIb | B |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ABI = индекс глезен-мишница; CABG = коронарна артериална байпас-операция; CAD = коронарна артериална болест; LEAD = артериална болест на долните крайници.

изключва значението на скрининга за безсимптомна LEAD при пациенти с CAD с цел прогностична стратификация. Важно значение има, че при пациенти с тежка CAD наличието на симптомна или безсимптомна LEAD е свързано с голяма вероятност (почти 20%) за наличие на каротидна стеноза.³⁷⁴

11.2.2. Коронарна артериална болест при пациенти представящи се с периферни артериални заболявания

11.2.2.1. Коронарна артериална болест при пациенти с каротидна артериална стеноза

В проучване включващо 276 пациенти с некардиоемболичен исхемичен инсулт/ТИА коронарната СТА е открила коронарна стеноза (>50%) в 18% от случаите. Честотата ѝ е била 4-кратно по-висока в случай на каротидна стеноза >50%.³⁸⁰ В проспективно изследване при 390 пациенти подложени на планово CAS системното извършване на коронарна ангиография е установило в 61% от случаите коронарна артериална стеноза $\geq 70\%$.³⁸¹

В случай на тежка каротидна артериална стеноза наличието на придружаваща CAD налага определяне на приоритетната реваскуларизация, в зависимост от клиничния статус на пациента и тежестта на каротидната и на коронарната болест. Каротидна реваскуларизация трябва да се извърши на първо място, само в случай на нестабилна неврологична симптоматика; безсимптомната каротидна стеноза трябва да се лекува, ако е наложително, след ревакуларизация за CAD.

В едно RCT 426 планирани за CEA пациенти, без анамнеза CAD и с нормална електрокардиограма (ECG) и сърдечен ултразвук, са били рандомизирани да им бъде направена системна коронарна ангиография (с последваща реваскуларизация) или да не им бъде направена коронарна ангиография.³⁸² Значима CAD е била установена (и лекувана) преди CEA при 39% от рандомизираните за системна ангиография пациенти, без нито един следпроцедурен MI, vs. 2.9% в групата без ангиография (P

Препоръки за скрининг за коронарна артериална болест при пациенти с каротидна болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| При пациенти с планирана CEA може да се има предвид предоперативен скрининг за CAD включващ коронарна ангиография. ^{382,383} | IIb | B |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

CAD = коронарна артериална болест; CEA = каротидна ендартеректомия.

= 0.01). За отбелязване, PCI е забавила CEA със средно 4 дни (диапазон 1–8 дни), без неврологични събития и без хеморагични усложнения при пациентите на DAPT. След 6 години пациентите разпределени за системна коронарна ангиография са били с по-ниска честота на MI (1.4% vs. 15.7%; P < 0.01) и подобра преживяемост (95% vs. 90%; P < 0.01).³⁸³ Следователно, при пациенти подлежащи на планова CEA може да се вземе предвид рутинно извършване на предоперативна коронарна ангиография.

11.2.2.2. Коронарна артериална болест при пациенти подлежащи на съдова хирургия на долните крайници

При пациенти подлежащи на операция за LEAD вероятността за намиране на значима придружаваща CAD при коронарна ангиография е ~50–60%.^{384–386} Що се отнася до поведението при тези пациенти, аортната и голямата съдова хирургия се класифицират като „носещи висок риск“ от сърдечни усложнения с очаквана 30-дневна честота на MACE (сърдечна смърт и MI) >5%.³⁸⁷ Подходът към CAD при пациенти нуждаещи се от съдова хирургия трябва да се базира на Препоръките на ESC/ESA 2014 при несърдечна хирургия.³⁸⁷

11.2.2.3. Коронарна артериална болест при пациенти с артериална болест на долните крайници неподлежащи на съдова хирургия

Най-малко една-трета от пациентите с LEAD имат анамнеза и/или ECG признаци на CAD, докато две-трети имат патологичен стрес-тест и до 70% минимум едноклонова болест при извършване на коронарна ангиография.^{69,388} Честотата на CAD е 2 до 4 пъти по-висока при пациенти с LEAD vs. тези без LEAD. В регистър CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry), сред 7590 пациенти с LEAD без анамнеза и без симптоматика за сърдечна болест, честотата на обструктивната CAD при извършване на коронарна СТА е била 25%.³⁸⁹ В регистър REACH 57% от участниците с LEAD са страдали и от CAD.³⁹⁰ Тежестта на LEAD определя честотата на придружаващата CAD; до 90% от пациентите с клиника на CLTI имат и CAD.

Няма доказателства, че наличието на CAD повлиява пряко изхода при пациенти с LEAD; в регистър CONFIRM обаче обструктивната CAD е била свързана с годишна смъртност 1.6% vs. 0.7% при липса на значима CAD.³⁸⁹

Наличието на CAD при пациенти с LEAD може да наложи коронарна реваскуларизация в зависимост от тежестта и спешността на симптоматиката на LEAD. Модификацията на рисковите фактори и медикаментозното лечение препоръчвани при CAD са приложими и за LEAD.³⁹¹ Скринингът за CAD при пациенти с LEAD може да бъде полезен за рисковата стратификация, тъй като морбидността и смъртността са предимно сърдечни. Неинвазивен скрининг може да бъде направен със стрес-тест или коронарна СТА, но няма доказателства за подобрене на изхода при пациенти с LEAD, когато се извършва системен скрининг за CAD.

Таблица 9: Показания за скрининг за придружаваща атеросклеротична болест в допълнителни съдови територии

| Скринирано заболяване Водещо заболяване | CAD | LEAD | Каротидно | Ренално |
|--|----------------|------------------|-----------|---------|
| CAD | | | | |
| Планирана CABG | | IIa ^a | Ib / IIb | U |
| Без планирана CABG | | IIb | NR | U |
| LEAD | | | | |
| Планирана CABG | I ^d | | NR | U |
| Без планирана CABG | NR | | NR | U |
| Каротидна стеноза | | | | |
| Планирана CEA/CAS | IIb | NR | | U |
| Без планирана CEA/CAS | NR | NR | | U |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cПри пациенти с безсимптомна каротидна болест и: възраст ≥ 70 години, многоклонова CAD, придружаваща LEAD или каротиден шум.

^dСкрининг с ECG се препоръчва при всички пациенти, а с образен стрес-тест при пациенти с лош функционален капацитет и повече от два от следните фактори: анамнеза за CAD, сърдечна недостатъчност, инсулт или TIA, CKD, захарен диабет изискващ инсулинова терапия.

CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; CAD = коронарна артериална болест; CAS: каротидно артериално стентирание; CEA = каротидна ендартеректомия; CKD = хронично бъбречно заболяване; ECG = електрокардиограма; LEAD = артериална болест на долните крайници; NR = няма препоръки (няма достатъчно данни подкрепящи системен скрининг); TIA = транзиторна исхемична атака; U = несигурни.

11.2.3. Други периферни локализации при пациенти с периферни артериални заболявания

11.2.3.1. Кротидна артериална стеноза при пациенти с артериална болест на долните крайници

Каротидната стеноза е честа при пациенти с LEAD (Фигура 8), но няма доказателства че наличието на CAS би повлияло клиничния изход от страна на долните крайници. Наличието на CAD е маркер за по-лоша СС прогноза.³⁹² За повече подробности вижте Уеб-приложение 11.2.3.1.

11.2.3.2. Ренална артериална болест при пациенти с артериална болест на долните крайници

Макар че RAS се открива често случайно при образна диагностика за LEAD, тя се нуждае от специфичен подход. Мнението дали атеросклеротичната RAD би могла да бъде маркер за по-лоша СС прогноза при пациенти с LEAD са противоречиви.^{335,393} Единственият доклад посветен и на клиничния изход от страна на крайниците не установява промяна в прогнозата в случай на придружаваща RAS.³³⁵ При пациенти с LEAD не може да бъде препоръчан системен скрининг за RAS, тъй като бъбречното артериално стентирание има спорна терапевтична стойност (вижте **глава 9**).

За повече подробности вижте Уеб-приложение 11.2.3.2.

12. Сърдечни състояния при периферни артериални заболявания

Основни моменти

- При пациенти с PADs има често други сърдечни нарушения, освен CAD. Това е особено валидно за сърдеч-

ната недостатъчност и предсърдното мъждене при пациенти с LEAD.

- При пациенти със симптомни PADs трябва да се има предвид скрининг за сърдечна недостатъчност.
- При пациенти със сърдечна недостатъчност може да се вземе предвид скрининг за LEAD. При пациенти планирани за сърдечна трансплантация или устройство за сърдечно подпомагане има показания за пълна съдова оценка.
- При пациенти със стабилни PADs, които са с AF, приоритет има антикоагулацията и в повечето случаи тя е достатъчна. В случай на скорошна ендоваскуларна реваскуларизация трябва да се има предвид период на комбинирана терапия (антикоагулант + антитромбоцитни терапии) съобразена с хеморагичния и тромботичния риск. Периодът на комбинирана терапия трябва да бъде колкото е възможно по-кратък.
- При пациенти подлежащи на транскатетърна аорта клапа имплантация или други структурни интервенции е показан скрининг за LEAD и UEAD.

12.1. Увод

Сърдечни болести се срещат често при PADs. Едновременното наличие на PADs и CAD се разглежда в **глава 11**. Тук разглеждаме най-важните въпроси отнасящи се до пациенти с PADs при едновременна сърдечна недостатъчност, AF и клапно сърдечно заболяване (VHD). Подобно едновременно наличие може да има важни прогностични и терапевтични последствия и често налага мултидисциплинарен подход.

12.2. Сърдечна недостатъчност и периферни артериални заболявания

Има множество пътища свързващи LEAD и сърдечната недостатъчност (Уеб-фигура 3). Заедно с диабета, тютюнопушенето и други рискови фактори, възпалението ме може би един от най-честите фактори водещи до развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с PADs.³⁹⁴ Данните за едновременното наличие на двете състояния обикновено се свеждат до лица със сърдечна недостатъчност и LEAD.

LEAD е свързана с повишен риск от сърдечна недостатъчност. Често се съчетава с явна атеросклероза включваща CAD, която може да доведе до сърдечна недостатъчност.⁵³ По-голямата ригидност на аортата повишава и левокамерното (LV) следнатоварване, а високото пулсово налягане нарушава коронарния кръток, като води до хипертония, LV хипертрофия, диастолна дисфункция и в крайна сметка сърдечна недостатъчност.^{395,396} Важно е, че увреждането на скелетната мускулатура и детренираността при LEAD могат да имат отражение върху тежестта на сърдечната недостатъчност.^{397,398} От друга страна, има вероятност функционалните ограничения в резултат на сърдечната недостатъчност да замаскират симптомите на LEAD, което води до подценяване на броя на пациентите страдащи и от двете състояния.

12.2.1. Епидемиология

LV дисфункция и сърдечната недостатъчност като цяло са по-чести при пациенти с PADs. Доказателства има най-вече при пациенти с LEAD. Вижте Уеб-приложение 12.2.1.

12.2.2. Сърдечна недостатъчност при пациенти с периферни артериални заболявания

Въпреки високата болестност и заболяемост от сърдечна недостатъчност при пациенти с PADs, данните относно клиничния изход в тази група са много оскъдни. Най-вероятно обаче тази комбинация е свързана с повишена СС морбидност и смъртност. Оценката на LV функция при PADs може да бъде от полза за по-добра рискова стратификация по отношение на бъдещите СС събития и комплексния подход към СС заболявания на пациентите.³⁹⁹ Това е особено важно, когато се планира среднорискова или високорискова съдова намеса.³⁸⁷ Основната оценка трябва да включва анамнеза, физикален статус и ECG в покой. В случай на патология насочваща към сърдечна недостатъчност, трябва да се направи трансторакална ехокардиография (ТТЕ) или изследване на натриуретичните пептиди.⁴⁰⁰ Натриуретичните пептиди са особено полезни при пациенти с лош ехокардиографски прозорец и при тези с диастолна дисфункция.⁴⁰¹ При пациенти с LEAD сърдечната недостатъчност може да доведе до намалена проходимост след ендovasкуларна терапия.⁴⁰² При пациенти с клаудикация, дори и да не се планира реваскуларизация може да се предложи извършване на ТТЕ и изследване на натриуретичните пептиди

12.2.3. Периферни артериални заболявания при пациенти със сърдечна недостатъчност

Обсервационни проучвания и мета-анализи постоянно показват, че наличието на LEAD при пациенти със сърдечна недостатъчност е независим предиктор на хоспитализации и смъртност.^{376–379,403} В проучване HF ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)

LEAD се съобщава при ~7% от пациентите със сърдечна недостатъчност, а LV изтласкваща фракция <35% е предсказвала риск от хоспитализация по всякакви причини и смъртност (HR 1.31, P = 0.011).³⁷⁶ В други проучвания се съобщава за повишен риск от прогресираща сърдечна недостатъчност (HR 1.35, P = 0.03), обща смъртност (HR 1.36, P <0.001)⁴⁰⁴ и СС смъртност (HR 1.31, P = 0.02).⁴⁰⁵ Сред пациенти хоспитализирани по повод сърдечна недостатъчност честотата на субклиничната (ABI ≤0.90) и симптомната LEAD е била съответно 19% и 7% и свързана с повишена сърдечна и обща смъртност.³⁷⁸ Следователно, при пациенти със сърдечна недостатъчност може да се вземе предвид скрининг за PADs.

И накрая, внезапният белодробен едем може да се дължи на тежка RAS (вижте **раздел 9.2**). Следователно, при такива пациенти може да се вземе предвид изследване за RAS.

12.3. Периферни артериални заболявания и предсърдно мъждене

12.3.1. Общи съображения

Остаряването е силен рисков фактор за AF⁴⁰⁶ и PADs, поради което едновременното наличие на двете състояния е очаквано явление. В един анализ на Cardiovascular Health Study наличието на LEAD е било свързано с по-висок риск от AF (HR 1.52, P <0.01).⁴⁰⁷

Въпреки значителните вариации на BP дължащи се на промените в ударния обем с всеки сърдечен удар, ABI е доста надежден метод за откриване на неизвестна LEAD при пациенти с AF.⁴⁰⁸ При пациенти с AF получаващи антикоагулантно лечение патологичният ABI е бил независим предиктор на обща смъртност и големи хеморагични усложнения.⁴⁰⁹

Сред 41 882 пациенти хоспитализирани за LEAD честотата на AF е била 13%.⁴⁰⁶ При тези с AF е имало тенденция към по-голяма възраст, по-честа хипертония, преобладаване на женския пол и диабет, CKD, CAD и/или сърдечна недостатъчност, отколкото при пациентите в синусов ритъм. При пациентите с AF LEAD е била като цяло по-тежка по класификацията на Rutherford. Въртеболничните усложнения, включително бъбречна недостатъчност, MI, инсулт, инфекции и смърт са били по-чести при наличие на AF. В други проучвания комбинацията от AF и LEAD е била независим предиктор за инсулт, ампутация и смърт.^{410,411} В регистър REACH с AF са били 10% от пациентите с LEAD.⁸⁴ В сравнение с пациентите без AF двугодишната СС и обща смъртност е била съответно по-висока, 7.7% и 5.6% vs. 2.5% и 1.6% (P <0.001 за двата показателя). Тези с AF са имали по-висока честота на сърдечна недостатъчност, нестабилна ангина и тежки хеморагии.

12.3.2. Антитромбозно лечение при пациенти с предсърдно мъждене

С изключение на случаите със скорошно стентирание, пациентите с PADs и AF трябва да бъдат само на OACs. Вижте **раздел 5.3**.

12.4. Периферни артериални заболявания и клапно сърдечно заболяване

PADs са чести сред пациентите с VHD, особено сред по-възрастните със симптомна аортна стеноза. Наличието на LEAD

Препоръки за поведение при сърдечни състояния съчетани с периферни артериални заболявания

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| PADs и сърдечна недостатъчност | | |
| При всички пациенти, при които се предвижда сърдечна трансплантация или имплантация на устройство за сърдечна поддръжка, има показания за цялостна съдова оценка. | I | C |
| При пациенти със симптомни PADs трябва да се има предвид скрининг за сърдечна недостатъчност чрез TTE и/или изследване на натриуретични пептиди. | IIa | C |
| При пациенти със сърдечна недостатъчност може да се има предвид скрининг за LEAD. | IIb | C |
| При пациенти с внезапен белодробен едем може да се има предвид изследване за ренална артериална болест. | IIb | C |
| PADs и предсърдно мъждене^c | | |
| При пациенти с LEAD и предсърдно мъждене перорална антикоагулация: ⁸³ | | |
| • се препоръчва при CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥ 2 | I | A |
| • трябва да се вземе предвид при всички останали пациенти. | IIa | B |
| PADs и клапно сърдечно заболяване | | |
| При пациенти подлежащи на TAVI или други структурни интервенции изискващи артериален достъп е показан скрининг за LEAD и UEAD. | I | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c За повече детайли моля вижте в глава 5.

CHA₂DS₂VASC = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 (2 точки), Захарен диабет, Инсулт или TIA (2 точки), Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория; LEAD = артериална болест на долните крайници; PADs = периферни артериални заболявания; TAVI = транскатетърна аортна клапна имплантация; TTE = трансторакална ехокардиография; UEAD = артериална болест на горните крайници.

е включено в скоростите използвани за предсказване на изхода от сърдечна хирургия.⁴¹² След пациентите със симптомна аортна стеноза, неподходящи за хирургично аортно клапно протезиране, наличието на LEAD достига цели 40%.^{413–415} То се съчетава често с други прояви на системна атеросклероза, включително CAD и мозъчно-съдова болест. Това дава отражение върху мерките при пациента по отношение на избора на подходящ момент за коронарна ревазуларизация, ако има нужда от такава,³⁶⁶ и избора на съдов достъп за транскатетърна аортна клапна имплантация (TAVI).⁴¹⁶ Системната образна диагностика на аортата с CT, включително и на всички големи периферни артерии, се превърна в стандартна мярка при пациенти показани за TAVI.

12.5. Периферни артериални заболявания и съдов достъп за сърдечни интервенции

Оценката на пациента за наличие на LEAD и UEAD играе ключова роля за избора на достъп при пациенти показани за TAVI, а диагностицирането им има силно отражение върху клиничния изход след TAVI, поради повишената честота на перипроцедурните и следпроцедурните усложнения.^{417,418} Наличието на LEAD или UEAD е независим предиктор за смъртност след TAVI с перкутанен, както и с хирургичен достъп, независимо от настъпването на съдови усложнения.^{417,419} Употребата на нископрофилни устройства за TAVI и алтернативен достъп, като директен аортен, каротиден или подключичен достъп, може да доведе до понижаване и на съдовите усложнения.

Острата исхемия на крайника е усложнение при инсерция на интра-аортна балонна помпа в условията на кардиогенен шок или за профилактика на нискодебитния синдром. LEAD е главен рисков фактор за това усложнение, а предварителното стентирание на илиачната артерия с помощта на устройство без въвеждач може да доведе до избягване на подобни усложнения.⁴²⁰ Тези усложнения са чести и при реципиенти на устройства за LV поддръжка, при които въвеждачите са обикновено по-широки, а при пациенти с LEAD водят до по-висока 30-дневна смъртност.⁴²¹ Допълнителният риск при подлежаща LEAD не е напълно в такива ситуации исаслужава по-нататъшни изследвания. Тези пациенти имат често нужда от ревазуларизация на долния крайник и хирургично затваряне на съда при извеждане от устройства за LV поддръжка.

13. Празници в доказателствата

Бързите промени на терапевтичните техники създава ситуация, при която клиничната практика показва тенденция за прилагане на техническите разработки, без доказателства от RCTs. В допълнение, поради техническия напредък, RCTs често дават противоречиви резултати. Още повече, че PADs могат да включват множество локализации, което създава голямо разнообразие от клинични сценарии нуждаещи се от проучване. Всичко това допринася за широк кръг от празници в доказателствата, най-съществените от които са изброени в Таблица 10.

Таблица 10: Основни празнини в доказателствата относно поведението при пациенти с периферни артериални заболявания

| |
|---|
| Епидемиология |
| Епидемиологичните данни за PADs в Европа са оскъдни. |
| Има важни предизвикателства свързани с PADs при жени. Тази група по традиция е слабо представена в научни проучвания. По тази причина, трябва да бъдат признати няколко полово-свързани предизвикателства отнасящи се за диагностиката и поведението. |
| Каротидна артериална болест |
| Ползите от новите антитромбоцитни лекарства при подхода към безсимптомната каротидна артериална болест трябва да бъдат оценени в RCTs. |
| Необходим е многофакторен и стандартизиран скор за стратификация на риска от инсулт при пациенти с безсимптомна каротидна артериална стеноза с цел определяне на подгрупа, при която може да има по-голяма полза от реваскуларизация в допълнение към най-доброто медикаментозно лечение. |
| Ефикасността на устройствата за емболична протекция по време на CAS не е проучена в RCTs с достатъчна статистическа сила, а наличната информация е противоречива. |
| Оптималната продължителност на двойната антитромбоцитна терапия след CAS не е добре установена. |
| Изборът на подходящ момент за каротидна реваскуларизация в острата фаза на инсулта след интрацеребрална тромболиза/тромбектомия все още не е уточнен и трябва да бъде проучен. |
| Вертебрална артериална болест |
| Няма почти никакви данни сравняващи хирургичната с ендоваскуларната реваскуларизация при симптомни пациенти. |
| Артериална болест на горните крайници |
| Малко се знае за естествената еволюция на артериална болест на горните крайници. |
| Няма почти никакви данни относно дългосрочната клинична полза от реваскуларизация (и кой е оптималният метод) при симптомна подклучична артериална стеноза/оклузия. |
| Оптималната продължителност на DAPT след стентирание на артерия субклавия е неизвестна. |
| Мезентериална артериална болест |
| Потенциалната полза от профилактична реваскуларизация на безсимптомна мезентериална артериална болест обхващаща повече артерии се нуждае от проучване. |
| В случай на симптомна мезентериална артериална болест няма данни относно потенциалната полза от покрити vs. голи стентове. |
| Оптималната продължителност на DAPT след мезентериално стентирание е неизвестна. |
| Бъбречна артериална болест |
| Ролята на реналното артериално стентирание при пациенти с мълниеносен белодробен едем се нуждае от потвърждение в RCT. |
| Все още не е уточнено подходящото лечение при инстенг рестеноза на реналната артерия. |
| Има нужда от рискова стратификация за изясняване дали определена подгрупа пациенти с RAS могат да имат полза от ренална реваскуларизация. В случай на ренално стентирание оптималната продължителност на DAPT е неизвестна. |
| Артериална болест на долните крайници |
| Ролята на медикамент-излъчващите стентове и медикамент-излъчващите балони при интервенции върху артерия феморалис суперфициалис и инфрапоплицеалните артерии се нуждае от доказателства. |
| Необходимо е уточняване на оптималното лечение при поплитеална артериална стеноза. |
| Клиничните проучвания върху саморазгъващите се стентове, медикамент-облечените балони и медикамент-излъчващите стентове при интервенции под коляното при пациенти с CLTI трябва да включват критериите свободна от ампутация преживяемост, заздравяване на раните и качество на живота в допълнение към показателите за стандартна проходимост. |
| Оптималната продължителност на DAPT след стентирание, както и потенциалната полза от дългосрочното ѝ приложение при пациенти с CLTI се нуждаят от допълнителни проучвания. |
| Значението на ангиозомната концепция за вземане на решение относно метода на реваскуларизация при пациенти с CLTI все още се нуждае от потвърждаване. |
| Необходимо е да бъдат разработени европейски регистри на пациенти с LEAD с цел даване на оценка на клиничния изход и практиките в "реалния свят". |
| Има нужда от възприемане на по-добра класификационна система на CLTI включваща характеристиките на раната, исхемията и инфекцията на стъпалото, като например класификацията Wifl. |
| Артериална болест с множествена локализация |
| Необходими са допълнителни изследвания, за да бъде направена проверка дали скринингът за атеросклероза с други локализации (напр. CAD) при пациенти с PADs може да подобри клиничния им изход. |
| Сърдечни състояния при пациенти с PADs |
| Необходими са допълнителни изследвания върху значението на скрининга за сърдечна недостатъчност и отражението му върху клиничния изход при пациенти с PADs. |
| Оптималната стратегия на антитромбозното лечение при пациенти с предсърдно мъждене и PADs изисква специфични RCTs. |

CAD = коронарна артериална болест; CAS = каротидно артериално стентирание; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; DAPT= двойна антитромбоцитна терапия; LEAD = артериална болест на долните крайници; PADs = периферни артериални заболявания; RAS = бъбречна артериална стеноза; RCT = рандомизирано клинично изпитване.

14. Изводи „какво да правим и какво да не правим“ от препоръките

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Общи препоръки за поведението при пациенти с PADs | | |
| Препоръчва се в медицинските центрове да се създаде мултидисциплинарен съдов тим с цел вземане на решения за поведение при пациенти с PADs. | I | C |
| Препоръчва се въвеждане и поддържане на инициативи за подобряване на медицинското и обществено внимание към PADs, особено към мозъчно-съдовите артериални заболявания и артериалната болест на долните крайници. | I | C |
| Препоръки при пациенти с PADs: най-добра медицинска терапия | | |
| При всички пациенти с PADs се препоръчва отказ от тютюнопушене. | I | B |
| При всички пациенти с PADs се препоръчва здравословна диета и физическа активност. | I | C |
| При всички пациенти с PADs се препоръчват статини. | I | A |
| При пациентите с PADs се препоръчва намаляване на LDL-C до <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или понижаване с ≥ 50%, ако началните стойности са 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL). | I | C |
| При диабетици с PADs се препоръчва строг гликемичен контрол. | I | C |
| При пациенти със симптомни PADs се препоръчва антитромбоцитна терапия. | I | C ^c |
| При пациенти с PADs и хипертония се препоръчва поддържане на кръвното налягане в стойности <140/90 mmHg. | I | A |
| Препоръки за антитромбозна терапия при пациенти с PADs | | |
| При пациенти със симптомна каротидна стеноза се препоръчва дългосрочна SAPT. | I | A |
| След CAS се препоръчва двойна антитромбоцитна терапия с аспирин и клопидогрел за минимум 1 месец. | I | B |
| При симптомни пациенти се препоръчва дългосрочна SAPT. | I | A |
| При всички пациенти с осъществена ревакуларизация се препоръчва дългосрочна SAPT. | I | C |
| След инфра-ингвинална байпас-хирургия се препоръчва SAPT. | I | A |
| Поради липса на доказана полза при пациенти с изолирана ^d безсимптомна LEAD не се препоръчва рутинна антитромбоцитна терапия. | III | A |
| OAC се препоръчва при пациенти с PADs и AF, ако CHA ₂ DS ₂ -VASc скор е ≥2. | I | A |
| Препоръки за образна диагностика на екстракраниалните каротидни артерии | | |
| DUS (като образна диагностика на първи избор), CTA и/или MRA се препоръчват с цел оценка на размерите и тежестта на екстракраниалните каротидни стенози. | I | B |
| При обсъждане на CAS се препоръчва всяко изследване с DUS да бъде последвано от MRA или CTA с цел оценка на аортната дъга, както и на екстра- и интракраниалната циркулация. | I | B |
| При обсъждане на CEA се препоръчва оценката на стенозата с DUS да бъде потвърдена от MRA или CTA (или от повторно изследване с DUS извършено в експертна съдова лаборатория). | I | B |
| Препоръки за ревакуларизация при пациенти със симптомна каротидна болест^e | | |
| CEA се препоръчва при симптомни пациенти със 70–99% каротидна стеноза, при условие че документираният процедурен риск от смърт/инсулт е <6%. | I | A |
| Препоръчва се, ако е взето такова решение, ревакуларизацията на симптомни каротидни стенози 50–99% да бъде извършена колкото е възможно по-скоро, за предпочитане в рамките на 14 дни от началото на симптоматиката. | I | A |
| При пациенти с каротидна стеноза <50% не се препоръчва ревакуларизация. | III | A |
| Препоръки за поведение при ветребрални артериални стенози | | |
| Ревакуларизация на безсимптомна ветребрална артериална стеноза не е показана, независимо от тежестта ѝ. | III | C |
| Препоръки за поведение при остра мезентериална исхемия | | |
| При пациенти със suspectна остра мезентериална исхемия се препоръчва спешна CTA. | I | C |
| Препоръки за поведение при хронична мезентериална артериална болест | | |
| Като изследване на първи избор при пациенти със suspectна CMI се препоръчва DUS. | I | C |
| При пациенти със симптомна многоклонова CMI се препоръчва ревакуларизация. | I | C |
| При пациенти със симптомна многоклонова CMI не се препоръчва забавяне на ревакуларизацията с цел подобряване на хранителния статус. | III | C |
| Препоръки за диагностични стратегии при RAD | | |
| Образните методи, които се препоръчват за потвърждаване на диагнозата RAD, са DUS (първи избор), CTA ^f и MRA ^g . | I | B |
| Бъбречната сцинтиграфия, изследванията на плазмения ренин преди и след провокация с ACEI и венозните изследвания на ренин не се препоръчват като скрининг за атеросклеротична RAD. | III | C |
| Препоръки за лечебни стратегии при RAD | | |
| ACEIs/ARBs се препоръчват за лечение на хипертония свързана с едностранна RAS. | I | B |
| Калциеви антагонисти, бета-блокери и диуретици се препоръчват за лечение на хипертония свързана с бъбречна артериална болест. | I | C |
| Ревакуларизация не се препоръчва рутинно при RAS вследствие на атеросклероза. | III | A |
| Препоръки за измерване на ABI | | |
| Измерване на ABI е показано като неинвазивно изследване на първи избор с цел скрининг и диагностика на LEAD. | I | C |
| В случай на некомпресируеми глезенни артерии или на ABI >1.40 са показани алтернативни методи, като индекс пръст (на крака)–мишница, анализ на формата на доплеровата вълна или запис на пулсовия обем. | I | C |

Продължение

| Препоръки за образна диагностика при пациенти с LEAD | | |
|--|-----|---|
| DUS се препоръчва като образен метод на първи избор за потвърждаване на LEAD-лезии. | I | C |
| DUS и/или СТА и/или МРА са показани за анатомична характеристика на LEAD-лезии и избиране на оптимална реваскуларизационна стратегия. | I | C |
| Данните от анатомичното образно изследване трябва винаги да бъдат анализирани във връзка със симптоматиката и хемодинамичните изследвания преди вземане на решение за лечение. | I | C |
| Препоръки за поведение при пациенти с интермитентна клаудикация | | |
| Статините са показани на фона на обща превенция с цел подобряване на извървяното разстояние. | I | A |
| При пациенти с интермитентна клаудикация се препоръчват контролирани физически тренировки. | I | A |
| При пациенти с интермитентна клаудикация се препоръчват физически тренировки без надзор, когато контролът е неосъществим или недостъпен. | I | C |
| Препоръки за реваскуларизация при аорто-илиачни оклузивни лезии^h | | |
| При къси (т.е. <5 cm) оклузивни лезии като първи избор се препоръчва ендovasкуларна стратегия. | I | C |
| Препоръки за реваскуларизация при феморо-поплитеални оклузивни лезии^g | | |
| При къси (т.е. <25 cm) лезии на първо място се препоръчва ендovasкуларна стратегия. | I | C |
| При пациенти, които не са с висок хирургичен риск, при дълги (т.е. ≥25 cm) лезии на повърхностната феморална артерия, е показана байпас-хирургия, когато има налична автоложна вена, а очакваната продължителност на живота е >2 години. | I | B |
| Автоложната вена сафена е кондюит на избор за феморо-поплитеален байпас. | I | A |
| Препоръки за реваскуларизация при инфра-поплитеални оклузивни лезии | | |
| В случай на CLTI е показана инфра-поплитеална реваскуларизация с цел спасяване на крайника. | I | C |
| За реваскуларизация на инфра-поплитеалните артерии е показан байпас с използване на голямата вена сафена. | I | A |
| Препоръки за поведение при CLTI | | |
| С цел повишаване на възможностите за спасяване на крайника са задължителни разпознаването на тъканната загуба и/или инфекция и насочването към съдов тим. | I | C |
| При пациенти с CLTI има показания за оценка на риска от ампутация. | I | C |
| При пациенти с CLTI и диабет се препоръчва оптимален гликемичен контрол. | I | C |
| Реваскуларизация, ако е осъществима, е показана с цел спасяване на крайника. | I | B |
| При CLTI не е показана стволково-клетъчна/генна терапия. | III | B |
| Препоръки за поведение при пациенти представящи се с остра исхемия на крайника | | |
| В случай на CLTI е показана инфра-поплитеална реваскуларизация с цел спасяване на крайника. ¹ | I | C |
| При липса на неврологичен дефицит е показана реваскуларизация в рамките на няколко часа след началната образна диагностика, с вземане на индивидуално решение при всеки отделен случай. | I | C |
| Показано е възможно най-бързо включване на хепарин и аналгетици. | I | C |
| Препоръки за скрининг за каротидна болест при пациенти подлежащи на CABG | | |
| При пациенти подлежащи на CABG DUS се препоръчва при тези със скорозна (<6 месеца) анамнеза за TIA/инсулт. | I | B |
| При пациенти нуждаещи се от спешна CABG без скоросен инсулт/TIA не е показан скрининг за каротидна стеноза. | III | C |
| Препоръки за поведение към каротидната стеноза при пациенти подлежащи на CABG | | |
| Препоръчва се показаната (а ако има такива – методът и подходящият момент) за каротидна реваскуларизация да бъдат индивидуализирани след обсъждане в мултидисциплинарен тим включващ невролог. | I | C |
| При пациенти със скорозна (<6 месеца) анамнеза за TIA/инсулт, при които е насрочена CABG, каротидна реваскуларизация не се препоръчва при тези с каротидна стеноза <50%. | III | C |
| При неврологично безсимптомни пациенти с насрочена CABG не се препоръчва рутинна профилактична каротидна реваскуларизация при тези със 70–99% каротидна стеноза. | III | B |
| Препоръки за скрининг и поведение при едновременно наличие на артериална болест на LEAD и CAD | | |
| При пациенти с LEAD достъпът през радиална артерия се препоръчва като първи избор за коронарна ангиография/интервенция. | I | C |
| Препоръки за поведение при сърдечни състояния съчетани с PADs | | |
| Всички пациенти, при които се предвижда сърдечна трансплантация или имплантация на устройство за сърдечна поддръжка, са показани за цялостна съдова оценка. | I | C |
| При пациенти с LEAD и предсърдно мъждене перорална антикоагулация се препоръчва при CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥2 | I | A |
| При пациенти подлежащи на TAVI или други структурни интервенции изискващи артериален достъп е показан скрининг за LEAD и UEAD. | I | C |

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.^cНяма доказателства при всички локализации. При наличие на доказателства за конкретна локализация, в съответните раздели са дадени специфични препоръки.^dБез наличие на друго клинично сърдечно-съдово състояние налагащо антиромбоцитна терапия (напр. коронарна артериална болест или други артериални заболявания с множествена локализация).^eИнсулт или TIA в предшестващите 6 месеца.^fПри eGFR ≥ 60 mL/min.^gПри eGFR ≥ 30 mL/min.^hТези препоръки се отнасят за пациенти с интермитентна клаудикация и тежка хронична исхемия на крайника.ⁱВ този случай образната диагностика не трябва да забави интервенцията.

ABI = индекс глезен-мишица; ACEI = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; CABG = коронарна артериална байпас-хирургия; CAS = каротидно артериално стентирание; CEA = каротидна ендартеректомия; CLTI = хронична застрашаваща крайника исхемия; CMI = хронична мезентериална исхемия; СТА = компютър-томографска ангиография; DUS = дуплекс-ултразвук; eGFR = изчислена гломерулна филтрация; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; LEAD = артериална болест на долните крайници; МРА = магнитно-резонансна ангиография; OAC = перорална антикоагулация; PADs = периферни артериални заболявания; RAD = ренална (бъбречна) артериална болест; SAPT = антиромбоцитна монотерапия; TAVI = транкатетърна аортна клапна имплантация; TIA = транзиторна исхемична атака; UEAD = артериална болест на горните крайници. CHA₂DS₂-VASc скор се изчислява както следва: анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (1 точка), хипертония (1 точка), възраст >75 години (2 точки), захарен диабет (1 точка), анамнеза за инсулт/TIA или артериална тромбоемболия (1 точка), анамнеза за съдова болест (1 точка), възраст 65–74 години (1 точка), полова категория (1 точка при женски пол).

15. Уеб-приложения и придружаващи документи

Всички Уеб-фигури и Уеб-таблици са налични онлайн в сайта на European Heart Journal online и също прес Уеб-сайта на ESC на адрес: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>

Придружаващият документ „Въпроси и отговори“ на тези препоръки се намира през същия линк.

16. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румъния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Juni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финландия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Русия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на ревизия на 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases: Армения: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; Австрия: Austrian Society of Cardiology, Markus Haumer; Беларус: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Dzmitry Isachkin; Белгия: Belgian Society of Cardiology, Tine De Backer; Босна и Херцеговина: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilic; България: Bulgarian Society of Cardiology, Ivo Petrov; Хърватия: Croatian Cardiac Society, Majda Vrkic Kirhmajer; Чешка република: Czech Society of Cardiology, Debora Karetova; Дания: Danish Society of Cardiology, Eva Prescott; Египет: Egyptian Society of Cardiology, Hamdy Soliman; Естония: Estonian Society of Cardiology, Ants Paarpstel; Финландия: Finnish Cardiac Society, Kimmo Makinen; Бившаа югославска република Македония: Macedonian FYR Society of Cardiology, Slavco Tosev; Франция: French Society of Cardiology, Emmanuel Messas; Грузия: Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; Германия: German Cardiac Society, Oliver J. Müller; Гърция: Hellenic Society of Cardiology, Katerina K.Naka; Унгария: Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Járαι; Исландия: Icelandic Society of Cardiology, Thorbjorn Gudjonsson; Израел: Israel Heart Society, Michael Jonas; Италия: Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; Косово: Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; Киргизстан: Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; Латвия: Latvian Society of Cardiology, Vilnis Dzerve; Литва: Lithuanian Society of Cardiology, Nerijus Misonis; Люксембург: Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; Малта: Maltese Cardiac Society, Elton Pllaha; Мароко: Moroccan Society of Cardiology, Mustapha Taberkant; Норвегия: Norwegian Society of Cardiology, Torbjørn Bakken; Португалия: Portuguese Society of Cardiology, Rui Teles;

Romanian Society of Cardiology, Daniel Lighezan; Руска федерация: Russian Society of Cardiology, Alexandra Konradi; Сан Марино: San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; Словакия: Slovak Society of Cardiology, Juraj Madaric; Словения: Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; Испания: Spanish Society of Cardiology, Lorenzo Silva Melchor; Швеция: Swedish Society of Cardiology, Ulf Näslund; Швейцария: Swiss Society of Cardiology, Beatrice Amann-Vesti; Обединено кралство: British Cardiovascular Society, Agu Obiekezie.

17. Източници

1. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. 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**:2851–2906.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;**382**:1329–1340.
3. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Buccini M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;**156**:379–387.
4. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP, Geroulakos G, Nicolaides AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;**50**:573–582.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;**116**:1509–1526.
6. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
7. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;**94**:3026–3049.
8. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg* 2004;**39**:351–356.
9. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1386–1392.
10. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2014;**114**:928–932.
11. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010;**31**:1967–1974.
12. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;**35**:1381–1395.
13. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993;**46**:153–162.
14. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:1587–1594.
15. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Koukouni OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;**379**:905–914.
16. Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-BROUTIN H, Chamontin B, Carrie D, Ferrieres J. Additional prognostic value of

- physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J* 2009;**158**:845–851.
17. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507–532.
 18. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1506–1512.
 19. Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, Yao MS, Li YW, Hsiang CY, Bai CH, Hsu YH, Lin YF, Tam KW. The effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2013;**45**:1309–1318.
 20. O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC, Grace PA, Walsh SR. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing peripheral angiography: a structured review and meta-analysis. *Angiology* 2013;**64**:576–582.
 21. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:2328–2334.
 22. Akyuz S, Yaylak B, Altay S, Kasikcioglu H, Cam N. The role of statins in preventing contrast-induced acute kidney injury: a narrative review. *Angiology* 2015;**66**:701–707.
 23. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AIObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;**37**:1192–1198.
 24. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäuper M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;**28**:2375–2414.
 25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315–2381.
 26. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Zekwerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranovska E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knutti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;**34**:3035–3087.
 27. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;**6**:883–895.
 28. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekeef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcesen W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Michra R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dongen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2224–2260.
 29. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BA, Benowitz NL. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1378–1391.
 30. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD000123.
 31. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vasc Pharmacol* 2014;**63**:79–87.
 32. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Med Biol* 2007;**19**:645–654.
 33. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, El-bez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:2864–2872.
 34. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevic WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:682–690.
 35. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Ter-shakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:353–361.
 36. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;**325**:1139.
 37. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;**35**:2902–2909.
 38. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;**20**:108–121.
 39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713–1722.
 40. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998;**82**:20R–22R.
 41. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;**31**:1281–12357.
 42. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VERapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;**55**:48–53.
 43. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
 44. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, Wright JT Jr, Reboussin DM, Johnson KC, Oparil S. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension* 2016;**67**:263–265.

45. World Health Organization. *Guideline: sodium intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization, 2012 (reprinted 2014).
46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:145–153.
47. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547–1559.
48. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med* 2015;**20**:237–244.
49. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**9**:CD005508.
50. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;**87**:1284–1286.
51. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
52. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;**338**:b1665.
53. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;**25**:17–24.
54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86.
55. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**:1238–1251.
56. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Caouab P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilb SR, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu T, Topol EJ, Fox KA. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1982–1988.
57. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;**111**:2233–2240.
58. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;**369**:11–19.
59. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegheer S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;**29**:519–521.
60. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;**29**:522–527.
61. Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, van der Lugt A, Mali WP, Lyrer PA, Peters N, Featherstone RL, de Borst GJ, Engelter ST, Brown MM, Bonati LH. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:521–529.
62. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;**37**:390–399.
63. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001330.
64. Belch JJ, Dormandy J, Biasi JG, Cairois M, Diehm C, Eikelboom B, Gollidge J, Jawien A, Lepantalo M, Norgren L, Hiatt WR, Becquemain JP, Bergqvist D, Clement D, Baumgartner I, Minar E, Stonebridge P, Vermassen F, Matyas L, Leizorowicz A. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;**52**:825–833.
65. Caouab PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:192–201.
66. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:841–848.
67. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;**337**:a1840.
68. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;**301**:1909–1919.
69. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:32–40.
70. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, Lamp JM, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2P-TIMI 50. *Circulation* 2013;**127**:1522–1529.
71. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, Braunwald E, Morrow DA. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2P-TIMI 50). *Circulation* 2016;**133**:997–1005.
72. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**2**:CD000535.
73. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;**355**:346–351.
74. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;**35**:413–421.
75. Monaco M, Di Tommaso L, Pinna GB, Lillo S, Schiavone V, Stassano P. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg* 2012;**56**:96–105.
76. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation* 2016;**133**:1472–1483.
77. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H, Hasenbank MS, Jaff MR. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2329–2338.
78. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg* 2007;**20**:10–14.
79. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, Ariotti S, Marino M, Santucci A, Baldo A, Magnani G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:795–803.
80. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**:1791–1800.
81. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2719–2728.
82. 2017 Guidelines for DAPT (citation pending).
83. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris J, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zempfenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–2962.
84. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Rother J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**40**:9–16.
85. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, Piccini JP, Breithardt G, Singer DE, Fox KA, Hankey GJ, Mahaffey KW, Califf RM, Patel MR. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014;**35**:242–249.
86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Associa-

- tion Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;**17**:1467–1507.
87. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–1860.
 88. Donaldson DR, Kester RC, Rajah SM, Hall TJ, Sreeharan N, Crow MJ. The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal Dacron bypass grafts. *Vasc Endovasc Surg* 1985;**19**:224–230.
 89. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;**13**:150–161.
 90. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–867.
 91. Lamberts M, Lip GY, Ruwald MH, Hansen ML, Ozcan C, Kristensen SL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease: a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2689–2698.
 92. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;**44**:2064–2089.
 93. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998;**351**:1372–1373.
 94. Sprynger M, RF, Moonen M, Abovans V, Edvardsen T, Alcantara M, Brodmann M, Naka K, Kownaator S, Vlachopoulos C, Wautrecht JC, Lancellotti P. EACVI recommendations on echovascular imaging assessment of arterial diseases: Partim I. (in preparation), 2017.
 95. Esposito-Bauer L, Saam T, Ghodrati I, Pelisek J, Heider P, Bauer M, Wolf P, Bockelbrink A, Feurer R, Sepp D, Winkler C, Zepper P, Boeckh-Behrens T, Riemenschneider M, Hemmer B, Poppert H. MRI plaque imaging detects carotid plaques with a high risk for future cerebrovascular events in asymptomatic patients. *PLoS One* 2013;**8**:e67927.
 96. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and metaanalysis. *Stroke* 2015;**46**:91–97.
 97. 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**:633–640.
 98. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegel CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;**62**:1468–1481.
 99. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii–iv, ix–x, 1–182.
 100. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS, Hill MD, Leimgruber PP, Begg RJ, Cohen DJ, Eidt JF, Narins CR, Prineas RJ, Glasser SP, Voeks JH, Brott TG. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;**123**:2571–2578.
 101. Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyroeras GS, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Kakkis JD, Karakitsos P, Brountzos EN, Liapis CD. Association between plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;**43**:627–631.
 102. Akkaya E, Vuruskan E, Gul ZB, Yildirim A, Pusuroglu H, Surgit O, Kalkan AK, Akgul O, Akgul GP, Gul M. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol* 2014;**176**:478–483.
 103. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFIL study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1383–1389.
 104. Cano MN, Kambara AM, de Cano SJ, Pezzi Portela LA, Paes AT, Costa JR Jr, Abizaid AA, Moreira SM, Sousa AG, Sousa JE. Randomized comparison of distal and proximal cerebral protection during carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:1203–1209.
 105. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, Ravagnani P, Trabattini D, Pontone G, Fabbiochi F, Loaldi A, Parati E, Andreini D, Veglia F, Bartorelli AL. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1656–1663.
 106. Stabile E, Esposito G. Operator's experience is the most efficient embolic protection device for carotid artery stenting. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;**6**:496–497.
 107. Garg N, Karagiorgos N, Pisisimis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos II. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther* 2009;**16**:412–427.
 108. Touze E, Trinquart L, Chatellier G, Mas JL. Systematic review of the perioperative risks of stroke or death after carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2009;**40**:e683–e693.
 109. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J* 2007;**28**:370–375.
 110. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;**374**:1011–1020.
 111. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 2009;**40**:841–846.
 112. Gray WA, Rosenfield KA, Jaff MR, Chaturvedi S, Peng L, Verta P. Influence of site and operator characteristics on carotid artery stent outcomes: analysis of the CAPTURE 2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events) clinical study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;**4**:235–246.
 113. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;**306**:1338–1343.
 114. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;**273**:1421–1428.
 115. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;**376**:1074–1084.
 116. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;**363**:1491–1502.
 117. 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**:2855–2861.
 118. Hadar N, Raman G, Moororthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ. 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**:163–173.
 119. 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**:625–632.
 120. 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**:2330–2334.
 121. Nicolaiades AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T, Thomas DJ, Giannoukas A, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;**30**:275–284.
 122. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaiades AN. 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**:902–909.
 123. Kakkos SK, Nicolaiades AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014;**59**:956–967.
 124. Markus HS, King A, Shipley M, Topkian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;**9**:663–671.
 125. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke* 2011;**42**:1550–1555.
 126. Nicolaiades AN, Kakkos SK, Kyriacou E, Griffin M, Sabetai M, Thomas DJ, Tegos T, Geroulakos G, Labropoulos N, Dore CJ, Morris TP, Naylor R, Abbott AL. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;**52**:1486–1496.
 127. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaiades AN, Kyriacou E, Sabetai MM, Tegos T, Makris GC, Thomas DJ, Geroulakos G. The size of juxtaluminal hypochoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J Vasc Surg* 2013;**57**:609–618.
 128. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, Dunning A, Mushlin AI, Sanelli PC. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;**44**:3071–3077.
 129. Hawkins BM, Kennedy KF, Aronow HD, Nguyen LL, White CJ, Rosenfield K, Normand SL, Spertus JA, Yeh RW. Hospital variation in carotid stenting outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**6**:858–863.
 130. Kallmayer MA, Tsaltilas P, Knappich C, Haller B, Storck M, Stadlbauer T, Kuhnle A, Zimmermann A, Eckstein HH. Patient characteristics and outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting: analysis of the German mandatory national quality assurance registry – 2003 to 2014. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;**56**:827–836.

131. Werner N, Zeymer U, Hochadel M, Hauptmann KE, Jung J, Janicke I, Haase H, Leschke M, Mudra H, Zahn R. Fifteen-year experience with carotid artery stenting (from the carotid artery stenting-registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte). *Am J Cardiol* 2015;**115**:360–366.
132. 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**:3–12.
133. Choi JC, Johnston SC, Kim AS. Early outcomes after carotid artery stenting compared with endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2015;**46**:120–125.
134. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, Pan J, Hood D, Hodgson KJ, Desai SS. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg* 2016;**64**:663–670.
135. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;**351**:1493–1501.
136. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;**358**:1572–1579.
137. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, Goldstein LB, Meschia JF, Ferguson RD, Moore WS, Howard G, Brott TG. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 2011;**42**:675–680.
138. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;**361**:107–116.
139. Naylor AR, Sillesen H, Schroeder TV. Clinical and imaging features associated with an increased risk of early and late stroke in patients with symptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;**49**:513–523.
140. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke* 2012;**43**:1331–1335.
141. Loftus IM, Paraskevas KI, Johal A, Waton S, Heikkila K, Naylor AR, Cromwell DA. Delays to surgery and procedural risks following carotid endarterectomy in the UK National Vascular Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;**52**:438–443.
142. Tsiatlis P, Kuehnl A, Konig T, Breitzkreuz T, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Storck M, Zimmermann A, Eckstein HH. Short time interval between neurologic event and carotid surgery is not associated with an increased procedural risk. *Stroke* 2016;**47**:2783–2790.
143. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, Li C, Chen J, Kelly T. Endovascular treatment with stent-retriever devices for acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;**11**:e0147287.
144. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama a Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;**372**:11–20.
145. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;**363**:11–23.
146. Hill MD, Brooks W, Mackey A, Clark WM, Meschia JF, Morrish WF, Mohr JP, Rhodes JD, Popma JJ, Lal BK, Longbottom ME, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Circulation* 2012;**126**:3054–3061.
147. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsigoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011;**42**:687–692.
148. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**9**:CD000515.
149. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleb PA, Mas JL, Fraedrich G. 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**:619–626.
150. Meschia JF, Hopkins LN, Altafullah I, Wechsler LR, Stotts G, Gonzales NR, Voeks JH, Howard G, Brott TG. Time from symptoms to carotid endarterectomy or stenting and perioperative risk. *Stroke* 2015;**46**:3540–3542.
151. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG, Mas JL. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016;**387**:1305–1311.
152. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015;**385**:529–538.
153. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016;**374**:1021–1031.
154. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;**351**:1379–1387.
155. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;**339**:1415–1425.
156. Borhani Haghghi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Zaidat OO. Vertebral artery origin stenosis and its treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;**20**:369–376.
157. Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:1218–1225.
158. Kumar Dundamadappa S, Cauley K. Vertebral artery ostial stenosis: prevalence by digital subtraction angiography, MR angiography, and CT angiography. *J Neuroimaging* 2013;**23**:360–367.
159. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;**31**:9–18.
160. Kieffer E, Praquin B, Chiche L, Koskas F, Bahni A. Distal vertebral artery reconstruction: long-term outcome. *J Vasc Surg* 2002;**36**:549–554.
161. Stayman AN, Nogueira RG, Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. *Stroke* 2011;**42**:2122–2216.
162. Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, Vos JA, Boiten J, Nederkoorn PJ, Uyttenboogaart M, Lo RT, Algra A, Kappelle LJ. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015;**14**:606–614.
163. Abovyan V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1540–1545.
164. Klitfod L, Jensen LP. Treatment of chronic upper limb ischaemia is safe and results are good. *Dan Med J* 2014;**61**:A4859.
165. Daniel VT, Madenci AL, Nguyen LL, Eslami MH, Kalish JA, Farber A, McPhee JT. Contemporary comparison of supra-aortic trunk surgical reconstructions for occlusive disease. *J Vasc Surg* 2014;**59**:1577–1582.
166. Duran M, Grottemeyer D, Danch MA, Grabitz K, Schelzig H, Sagban TA. Subclavian carotid transposition: immediate and long-term outcomes of 126 surgical reconstructions. *Ann Vasc Surg* 2015;**29**:397–403.
167. Burihan E, Soma F, Iared W. Angioplasty versus stenting for subclavian artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**10**:CD008461.
168. Chatterjee S, Nerella N, Chakravarty S, Shani J. Angioplasty alone versus angioplasty and stenting for subclavian artery stenosis – a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2013;**20**:520–523.
169. Huttli K, Nemes B, Simonffy A, Entz L, Berczi V. Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;**25**:109–114.
170. 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**:13–20.
171. Modarai B, Ali T, Dourado R, Reidy JF, Taylor PR, Burnand KG. Comparison of extra-anatomic bypass grafting with angioplasty for atherosclerotic disease of the supra-aortic trunks. *Br J Surg* 2004;**91**:1453–1457.
172. Owens LV, Tinsley EA Jr, Criado E, Burnham SJ, Keagy BA. Extrathoracic reconstruction of arterial occlusive disease involving the supraaortic trunks. *J Vasc Surg* 1995;**22**:217–221.
173. Song L, Zhang J, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, Guo L, Wang Z. Endovascular stenting vs. extrathoracic surgical bypass for symptomatic subclavian steal syndrome. *J Endovasc Ther* 2012;**19**:44–51.
174. Lee AD, Agarwal S, Sadhu D. A 7-year experience with thorascopic sympathectomy for critical upper limb ischemia. *World J Surg* 2006;**30**:1644–1647.
175. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbl T, Kolkman JJ, Lees T, Lefevre JH, Menyhei G, Oderich G, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Sanddal Lindholt J, Vega de Ceniga M, Vermassen F, Verzini F, Document Reviewers, Geelkerken B, Gloviczki P, Huber T, Naylor R. Management of the diseases of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;**53**:460–510.
176. Acosta S, Nilsson TK, Björck M. D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. *Br J Surg* 2004;**91**:991–994.
177. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;**68**:242–248.

178. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2014;**101**:232–238.
179. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;**20**:1087–1100.
180. Lehtimäki TT, Karkkainen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015;**84**:2444–2453.
181. Jrvinen O, Laurikka J, Salenius JP, Tarkka M. Acute intestinal ischaemia. A review of 214 cases. *Ann Chir Gynaecol* 1994;**83**:22–25.
182. Beaulieu RJ, Arnaoutakis KD, Abularrage CJ, Efron DT, Schneider E, Black JH 3rd. Comparison of open and endovascular treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2014;**59**:159–164.
183. Bjorck M, Orr N, Endeand ED. Debate: whether an endovascular-first strategy is the optimal approach for treating acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2015;**62**:767–772.
184. Block TA, Acosta S, Bjorck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2010;**52**:959–966.
185. Kalra M, Ryer EJ, Oderich GS, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Contemporary results of treatment of acute arterial mesenteric thrombosis: has endovascular treatment improved outcomes? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2012;**24**:171–176.
186. Wyers MC, Powell RJ, Nolan BW, Cronenwett JL. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007;**45**:269–275.
187. Arthurs ZM, Titus J, Bannazadeh M, Eagleton MJ, Srivastava S, Sarac TP, Clair DG. A comparison of endovascular revascularization with traditional therapy for the treatment of acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2011;**53**:698–704.
188. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD, Wyers MC, Pomposelli FB. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988–2006. *J Vasc Surg* 2009;**50**:341–348.
189. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, Latenser BA, Angood PA. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993;**35**:375–382.
190. Bjorck M, Acosta S, Lindberg F, Troeng T, Bergqvist D. Revascularization of the superior mesenteric artery after acute thromboembolic occlusion. *Br J Surg* 2002;**89**:923–927.
191. Bjornsson S, Bjorck M, Block T, Resch T, Acosta S. Thrombolysis for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2011;**54**:1734–1742.
192. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998;**27**:840–844.
193. van Petersen AS, Meerwaldt R, Kolkman JJ, Huisman AB, van der Palen J, van Bockel JH, Zeebregts CJ, Geelkerken RH. The influence of respiration on criteria for transabdominal duplex examination of the splanchnic arteries in patients with suspected chronic splanchnic ischemia. *J Vasc Surg* 2013;**57**:1603–1611.
194. Zwolak RM, Fillinger MF, Walsh DB, LaBombard FE, Musson A, Darling CE, Cronenwett JL. Mesenteric and celiac duplex scanning: a validation study. *J Vasc Surg* 1998;**27**:1078–1087.
195. Rheadasil JM, Stewart MT, Schellack JV, Smith RB 3rd, Salam AA, Perdue GD. Surgical treatment of chronic mesenteric arterial insufficiency. *J Vasc Surg* 1988;**8**:495–500.
196. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills SD, Dolich MO, Pigazzi A, Fujitani RM, Stamos MJ. Early outcome of treatment of chronic mesenteric ischemia. *Am Surg* 2015;**81**:1149–1156.
197. Rawat N, Gibbons CP. Surgical or endovascular treatment for chronic mesenteric ischemia: a multicenter study. *Ann Vasc Surg* 2010;**24**:935–945.
198. Peck MA, Conrad MF, Kwolck CJ, LaMuraglia GM, Paruchuri V, Cambria RP. Intermediate-term outcomes of endovascular treatment for symptomatic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2010;**51**:140–147.
199. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Andry ME, Halperin JP, Ramee SR. Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:944–950.
200. Malgor RD, Oderich GS, McKusick MA, Misra S, Kalra M, Duncan AA, Bower TC, Gloviczki P. Results of single- and two-vessel mesenteric artery stents for chronic mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg* 2010;**24**:1094–1101.
201. Oderich GS, Erdoes LS, Lesar C, Mendes BC, Gloviczki P, Cha S, Duncan AA, Bower TC. Comparison of covered stents versus bare metal stents for treatment of chronic atherosclerotic mesenteric arterial disease. *J Vasc Surg* 2013;**58**:1316–1323.
202. Menke J, Luthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;**105**:502–510.
203. Mensink PB, van Petersen AS, Geelkerken RH, Otte JA, Huisman AB, Kolkman JJ. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg* 2006;**93**:1377–1382.
204. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;**344**:431–442.
205. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;**113**:e463–e654.
206. Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, Barral X, Jeunemaitre X, Morganti A, Plouin PF, de Leeuw P. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014;**32**:1367–1378.
207. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin* 2015;**33**:59–73.
208. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;**32**:2231–2235.
209. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep* 2014;**16**:416.
210. Zeller T, Bonvini RF, Sixt S. Color-coded duplex ultrasound for diagnosis of renal artery stenosis and as follow-up examination after revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**71**:995–999.
211. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**188**:798–811.
212. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg* 2013;**26**:134–143.
213. Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, van Delden OM, Tijssen J, Ramsay LE. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2002;**57**:617–624.
214. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, Vandereyden M, Heyndrickx GR. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1851–1855.
215. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;**29**:517–524.
216. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;**60**:1490–1497.
217. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;**24**:622–629.
218. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2999–3058.
219. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, He W, Jamerson K, Dworkin LD, Cutlip DE, Murphy TP, D'Agostino RB Sr, Henrich W, Cooper CJ. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:1199–1206.
220. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;**156**:549–555.
221. Chrysoschou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:1403–1409.
222. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scaleria GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**:1604–1609.
223. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;**32**:598–610.
224. Vashist A, Heller EN, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. *Am Heart J* 2002;**143**:559–564.
225. Chrysant GS, Bates MC, Sullivan M, Bachinsky WB, Popma JJ, Peng L, Omran HL, Jaff MR. Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;**16**:497–503.
226. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma JJ, Gao X, Zaugg M, Verta P. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;**80**:343–350.
227. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;**114**:44–50.

228. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, Kumbhani DJ. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:1849–1851.
229. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;**370**:13–22.
230. Murphy TP, Cooper CJ, Matsumoto AH, Cutlip DE, Pencina KM, Jamerson K, Tuttle KR, Shapiro JI, D'Agostino R, Massaro J, Henrich W, Dworkin LD. Renal artery stent outcomes: effect of baseline blood pressure, stenosis severity, and translesion pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2487–2494.
231. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;**361**:1953–1962.
232. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindewijj D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;**150**:840–848.
233. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, Gray WA, Gupta R, Hamburg NM, Katzen BT, Lookstein RA, Lumsden AB, Newburger JW, Rundek T, Sperati CJ, Stanley JC. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;**129**:1048–1078.
234. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2008;**48**:865–871.
235. Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. Short- and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg* 2012;**55**:421–427.
236. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;**56**:525–532.
237. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:813–820.
238. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014;**63**:186–197.
239. van den Berg DT, Deinum J, Postma CT, van der Wilt GJ, Riksen NP. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:773–781.
240. Cianci R, Martina P, Borghesi F, di Donato D, Polidori L, Lai S, Ascoli G, de Francesco I, Zaccaria A, Gigante A, Barbano B. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis: antihypertensive drugs and renal outcome. *Angiology* 2011;**62**:92–99.
241. Abela R, Ivanova S, Lidder S, Morris R, Hamilton G. An analysis comparing open surgical and endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:666–675.
242. Balzer KM, Neuschäfer S, Sagban TA, Grotemeyer D, Pfeiffer T, Rump LC, Sandmann W. Renal artery revascularization after unsuccessful percutaneous therapy: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2012;**397**:111–115.
243. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Modder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg* 2009;**49**:667–674.
244. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;**286**:1599–1606.
245. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;**45**:1101–1109.
246. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;**45**(suppl 1):S5–S67.
247. Abou-Zamzam AM Jr, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, Bianchi C. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;**21**:458–463.
248. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, Conte MS, Murad MH. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2015;**62**:1642–1651.
249. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;**51**:395–403.
250. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, Qiao Y, Hu D, Xu Y, Li J, Ma Y. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013;**29**:492–498.
251. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:2890–2909.
252. Tehan PE, Santos D, Chuter VH. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc Med* 2016;**21**:382–389.
253. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007;**11**:1–184.
254. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;**301**:415–424.
255. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing stenotic occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med* 2010;**153**:325–334.
256. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA* 2001;**285**:1338–1345.
257. Ouwendijk R, de Vries M, Stijnen T, Pattynama PM, van Sambeek MR, Buth J, Tielbeek AV, van der Vliet DA, SchutzeKool LJ, Kitslaar PJ, de Haan MW, van Engelshoven JM, Hunink MG. Multicenter randomized controlled trial of the costs and effects of noninvasive diagnostic imaging in patients with peripheral arterial disease: the DIPAD trial. *AJR Am J Roentgenol* 2008;**190**:1349–1357.
258. Barba A, Estallo L, Rodriguez L, Baquer M, Vega de Ceniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;**30**:504–508.
259. Guigliano G, Laurenzano E, Rengo C, De Rosa G, Brevetti L, Sannino A, Perrino C, Chiariotti L, Schiattarella GG, Serino F, Ferrero M, Scudiero F, Carbone A, Sorropago A, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 2012;**12**(suppl 1):S17.
260. Juergens JL, Barker NW, Hines EA Jr. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960;**21**:188–195.
261. Mømsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:463–474.
262. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;**231**:283–290.
263. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V, Brodmann M, De Carlo M, Tousoulis D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: have we walked the whole distance? *Atherosclerosis* 2016;**252**:199–200.
264. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;**95**:411–414.
265. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension* 2011;**58**:148–154.
266. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J Atheroscler Thromb* 2015;**22**:481–489.
267. Mirault T GA, Cambou JP, Lacroix P, Aboyans V, Boulou C, Constans J, Bura-Riviere A, Messas E. Impact of beta-blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease. The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e5916.
268. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD000990.
269. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**8**:CD005263.
270. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Pesters RJ. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2015;**61**:512–518.
271. Birmingham SL, Sparrow K, Mullis R, Fox M, Shearman C, Bradbury A, Michaels J. The cost-effectiveness of supervised exercise for the treatment of intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;**46**:707–714.
272. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, Nawaz S, Tew GA. Systematic review of home-based exercise programmes for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;**46**:690–706.
273. Back M, Jivegard L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, Sjogren P. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med* 2015;**47**:801–808.
274. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD009638.

275. Jakubseviciene E, Vasiliauskas D, Velicka L, Kubilius R, Milinaviciene E, Vencloviene J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health* 2014;**11**:7961–7976.
276. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2011;**22**:961–968.
277. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella GG, Serino F, Carbone A, Scudiero F, Ferrone M, Corrado R, Izzo R, Chiariotti L, Perrino C, Amato B, Trimarco B, Esposito G. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg* 2012;**12**(suppl 1):S15.
278. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, Taylor L, Chan C, Sharma L, Schneider JR, Ridker PM, Green D, Quann M. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;**107**:757–761.
279. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**4**:CD000986.
280. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012;**99**:1630–1638.
281. Indes JE, Pfaff MJ, Farrokhyar F, Brown H, Hashim P, Cheung K, Sosa JA. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2013;**20**:443–455.
282. Grimmer FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, Zeebregts CJ, Reijnen MM. Editor's choice – first results of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation (CERAB) technique for aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;**50**:638–647.
283. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, Vardas PE, Zamorano JL. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation* 2014;**130**:2213–2214.
284. Klinkert P, Post PN, Breslau PJ, van Bockel JH. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;**27**:357–362.
285. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Phung OJ, Farah W, Montori VM, Conte MS, Murad MH. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg* 2015;**61**(3 suppl):54s–73s.
286. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Goldberg S, Jaff MR, Steffes MW, Comerota AJ, Ehrman J, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Collins T, Badenhop DT, Bronas U, Hirsch AT. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 2012;**125**:130–139.
287. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**2**:CD005263.
288. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;**314**:1936–1944.
289. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, Patel MR, Jones WS. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015;**169**:924–937.
290. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC, Gaines PA, Gao L, Reize JA, Thompson SG. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**36**:680–688.
291. Kingkind V, Akkersdijk GJ, Yeung KK, Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;**52**:1376–1383.
292. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg* 2012;**56**:1606–1614.
293. Bredahl K, Jensen LP, Schroeder TV, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg JP. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 2015;**62**:75–82.
294. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Maene L, Beelen R, Keirse K, Verbist J, Peeters P, Schroe H, Lauwers G, Lansink W, Vanslembroeck K, D'Archambeau O, Hendriks J, Lauwers P, Vermassen F, Randon C, Van Herzelele I, De Ryck F, De Letter J, Lanckneus M, Van Betsbrugge M, Thomas B, Deleersnijder R, Vandekerckhof J, Baeyens I, Berghmans T, Buttiens J, Van Den Brande P, Debing E, Rabbia C, Ruffino A, Tealdi D, Nano G, Stegheer S, Gasparini D, Piccoli G, Coppi G, Silingardi R, Cataldi V, Paroni G, Palazzo V, Stella A, Gargiulo M, Muccini N, Nessi F, Ferrero E, Pratesi C, Fargion A, Chiesa R, Marone E, Bertoglio L, Cremonesi A, Dozza L, Galzerano G, De Donato G, Setacci C. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;**54**:235–253.
295. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011;**53**:1728–1737.
296. Goode SD CT, Gaines PA. Randomized clinical trial of stents versus angioplasty for the treatment of iliac artery occlusions (STAG trial). *Br J Surg* 2013;**100**:1148–1153.
297. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias V, Vretzakis G, Giannoukas AD. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:616–622.
298. Dosluoglu HH, Lafl P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;**51**:1425–1435.
299. Kavanagh CM, Heidenreich MJ, Albright JJ, Aziz A. Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes. *J Vasc Surg* 2016;**64**:1327–1334.
300. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Papa N, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg* 2011;**25**:1063–1069.
301. Crawford JL, Perrone KH, Wong VW, Mitchell EL, Azarbal AF, Liem TK, Landry GJ, Moneta GL. A modern series of acute aortic occlusion. *J Vasc Surg* 2014;**59**:1044–1050.
302. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwendtner M, Puchner S, Beschorner U, Ristl R, Schoder M. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;**38**:25–32.
303. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwendtner M, Puchner S, Ristl R, Schoder M. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1320–1327.
304. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Cao AY, Jaff MR. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012;**19**:1–9.
305. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;**115**:2745–2749.
306. Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:1295–1302.
307. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Muller-Hulsbeck S, Nehler MR, Benenati JF, Scheinert D. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015;**373**:145–153.
308. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation* 2015;**131**:495–502.
309. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwalder U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;**358**:689–699.
310. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccai GB, Hanninen EL. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:831–840.
311. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2013;**58**:386–395.
312. Scheinert D, Werner M, Scheinert S, Paetzold A, Banning-Eichenseer U, Piorkowski M, Ulrich M, Bausback Y, Braunlich S, Schmidt A. Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;**6**:65–71.
313. Tosaka A, Soga Y, Iida O, Ishihara T, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Nanto S, Nobuyoshi M. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:16–23.
314. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;**51**(5 suppl):52s–68s.
315. Arvela E, Venermo M, Soderstrom M, Alback A, Lepantalo M. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb

- ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg* 2012;**26**:396–403.
316. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, McNamara T, Nehler M. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006;**43**:752–759.
 317. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;**59**:220–234.e2.
 318. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;**19**:307–314.
 319. Takahara M, Kaneto H, Iida O, Gorogawa S, Katakami N, Matsuoka TA, Ikeda M, Shimomura I. The influence of glycemic control on the prognosis of Japanese patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischemia. *Diabetes Care* 2010;**33**:2538–2542.
 320. Dominguez A 3rd, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;**13**:429–444.
 321. Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2009;**16**(2 suppl 2):31–62.
 322. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;**52**:485–492.
 323. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1925–1934.
 324. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, Peeters P, Vermassen F, Landini M, Sneed DB, Kent KC, Rocha-Singh KJ. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1568–1576.
 325. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2014;**27**:82–84.
 326. Popplewell MA, Davies H, Jarrett H, Bate G, Grant M, Patel S, Mehta S, Andronis L, Roberts T, Deeks J, Bradbury A. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg -2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;**17**:11.
 327. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002938.
 328. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, Van Belle E. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet* 2011;**377**:1929–1937.
 329. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**12**:CD008347.
 330. Peeters Weem SM, Teraa M, de Borst GJ, Verhaar MC, Moll FL. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;**50**:775–783.
 331. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;**133**(6 suppl):815s–843s.
 332. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;**26**:517–538.
 333. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;**3**:CD002784.
 334. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1736–1743.
 335. Aboyans V, Desormais I, Magne J, Morange G, Mohty D, Lacroix P. Renal Artery stenosis in patients with peripheral artery disease: prevalence, risk factors and long-term prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;**53**:380–385.
 336. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: P Lanzier, ed. *PanVascular Medicine*, 2nd ed. Berlin: Springer, 2015:4779–4810.
 337. Ahmed B Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**37**:262–271.
 338. Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM Jr, Baumgartner WA, Yuh DD. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:159–66; discussion 159–66.
 339. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherosclerosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 2006;**27**:1861–1867.
 340. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, Budaj A, Avezum A, Allegrone J, FitzGerald G, Steg PG. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol* 2007;**100**:1–6.
 341. 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**:283–294.
 342. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, Banai S, Halkin A. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:779–783.
 343. Subherwal S, Bhatt DL, Li S, Wang TY, Thomas L, Alexander KP, Patel MR, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED, Roe MT. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;**5**:541–549.
 344. Collet JP, Cayla G, Ennezat PV, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, Henry P, Belle L, Cohen A, Silvain J, Barthelemy O, Beygui F, Diallo A, Vicaut E, Montalescot G, for the AMERICA Investigators. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: the randomized AMERICA Study (submitted).
 345. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S, Wertella KP, Paone G. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg* 2016;**63**:710–714.
 346. Masabni K RS, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF 3rd. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;**149**:1253–1260.
 347. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;**41**:607–624.
 348. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, Kross R, Wallech CW, Kozian A, Huth C, Goertler M. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;**134**:690–696.
 349. Stamou SC Hill PC, Dangas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, Bafi AS, Corso PJ. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001;**32**:1508–1513.
 350. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;**35**:383–391.
 351. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vijayanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;**366**:1489–1497.
 352. Illuminati G, Ricco JB, Calio F, Pacile MA, Miraldi F, Frati G, Macrina F, Toscano M. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting. *J Vasc Surg* 2011;**54**:993–999.
 353. Randall MS McKeivitt F, Cleveland TJ, Gaines PA, Venables GS. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents? A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke* 2006;**37**:435–439.
 354. Van der Heyden J SM, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis: early and long-term results. *Circulation* 2007;**116**:2036–2342.
 355. Versaci F, Del Giudice C, Scafuri A, Zeitani J, Gandini R, Nardi P, Salvati A, Pampana E, Sebastiano F, Romagnoli A, Simonetti G, Chiariello L. Sequential hybrid carotid and coronary artery revascularization: immediate and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:1508–1513.
 356. Chiariello L NP, Pellegrino A, Saitto G, Chiariello GA, Russo M, Zeitani J, Versaci F. Simultaneous carotid artery stenting and heart surgery: expanded experience of hybrid surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2015;**99**:1291–1297.
 357. Shishebor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. A direct comparison of early and late outcomes with three approaches to carotid revascularization and open heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1948–1956.
 358. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;**38**:977–986.
 359. 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**:380–389.
 360. 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**:309–319.
 361. Imori Y, Akasaka T, Ochiai T, Oyama K, Tobita K, Shishido K, Nomura Y, Yamanaka F, Sugitatsu K, Okamura N, Mizuno S, Arima K, Suenaga H, Murakami M, Tanaka Y, Matsumi J, Takahashi S, Tanaka S, Takeshita S, Saito S. Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;**113**:30–35.
 362. Kim EK SP, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Gwon HC, Lee SH, Hong KP, Park JE, Kim DK, Choi SH. Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity. *J Korean Med Sci* 2013;**28**:87–92.
 363. Hussein AA UK, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1220–1225.

364. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;**23**:1091–1095.
365. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 2013;**18**:176–184.
366. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, Brener SJ, Steinhilb SR, Lincoff AM, Tchong JE, Harrington RA, Simoons M, Hu T, Sheikh MA, Kereiakes DJ, Topol EJ. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1567–1572.
367. Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rolle F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:815–820.
368. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, Keller NM, Jandova R, Sellers MA, Schaff HV, Holmes DR Jr. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999;**100**:171–177.
369. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L, Kazi DS, Solomon MD, Chang TI, Shilane D, Go AS. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;**158**:727–734.
370. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Sta.hle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;**381**:639–650.
371. Dencker D, Pederson F, Engstrom T, Kober L, Hojberg S, Nielsen MB, Schroeder TV, Lon L. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. *Int J Cardiol* 2016;**202**:604–608.
372. Neufang A, Dorweiler B, Espinola-Klein C, Savvidis S, Doemland M, Schotten S, Vahl CF. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J Vasc Surg* 2014;**60**:1543–1553.
373. Spronk S, White JV, Ryjewski C, Rosenblum J, Bosch JL, Hunink MG. Invasive treatment of claudication is indicated for patients unable to adequately ambulate during cardiac rehabilitation. *J Vasc Surg* 2009;**49**:1217–1225.
374. Aboyans V, Lacroix P, Guilloux J, Rolle F, Le Guyader A, Cautres M, Cornu E, Laskar M. A predictive model for screening cerebrovascular disease in patient undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;**4**:90–95.
375. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;**385**:2465–2476.
376. Jones WS, Clare R, Ellis SJ, Mills JS, Fischman DL, Kraus WE, Whellan DJ, O'Connor CM, Patel MR. Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol* 2011;**108**:380–384.
377. Inglis SC, Bechuk J, Al-Suhaim SA, Case J, Pfeffer MA, Solomon SD, Hou YR, Pitt B, Dargie HJ, Ford I, Kjekshus J, Zannad F, Dickstein K, McMurray JJ. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol* 2013;**168**:1094–1101.
378. Nakamura Y, Kunii H, Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Impact of peripheral artery disease on prognosis in hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2015;**79**:785–793.
379. van Straten AH, Firanescu C, Soliman Hamad MA, Tan ME, ter Woort JF, Martens EJ, van Zundert AA. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg* 2010;**89**:414–420.
380. Calvet D, Touze E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation* 2010;**121**:1623–1629.
381. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart* 2005;**91**:1438–1441.
382. Illuminati G, Ricco JB, Greco C, Mangieri E, Calio F, Ceccanei G, Pacile MA, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Mazzesi G, Miraldi F, Tritapepe L. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;**39**:139–145.
383. Illuminati G, Schneider F, Greco C, Mangieri E, Schiariti M, Tanzilli G, Barilla F, Paravati V, Pizzardi G, Calio F, Miraldi F, Macrina F, Totaro M, Greco E, Mazzesi G, Tritapepe L, Toscano M, Vietri F, Meyer N, Ricco JB. Long-term results of a randomized controlled trial analyzing the role of systematic pre-operative coronary angiography before elective carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;**49**:366–774.
384. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, Hoeks SE, Flu WJ, van Kuijk JP, Goei D, Verhagen HJ, Neskovic AN, Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:435–440.
385. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, Roussillon KC, Keeley EC. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol* 2012;**110**:736–740.
386. Ishihara T, Iida O, Tosaka A, Soga Y, Sakamoto Y, Hirano K, Nanto S, Uematsu M. Severity of coronary artery disease affects prognosis of patients with peripheral artery disease. *Angiology* 2013;**64**:417–422.
387. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luescher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Uva MS, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;**31**:517–573.
388. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014;**35**:1112–1119.
389. Cho I, Chang H, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Tuning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Maffei E, Cademartiri F, Kaufmann P, Shaw LJ, Raff GL, Chinnaiyan KM, Villines TC, Cheng V, Nasir K, Gomez M, Min JK; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation* 2012;**126**:304–313.
390. Bhatt DL, Peterson ED, Harrington RA, Ou FS, Cannon CP, Gibson CM, Kleiman NS, Brindis RG, Peacock WF, Brener SJ, Menon V, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT; CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;**30**:1195–1202.
391. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**:2949–3003.
392. Sirimarco G, Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ, Alberts M, Goto S, Rother J, Mas JL, Bhatt DL, Steg PG; REACH Registry Investigators. Carotid atherosclerosis and risk of subsequent coronary event in outpatients with atherosclerosis. *Stroke* 2013;**44**:373–379.
393. Amighi J, Schlager O, Haumer M, Dick P, Mlekusch W, Loewe C, Bohmig G, Koppenssteiner R, Minar E, Schillinger M. Renal artery stenosis predicts adverse cardiovascular and renal outcome in patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2009;**39**:784–792.
394. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;**102**:3060–3067.
395. Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2012;**30**:685–687.
396. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010;**15**:461–468.
397. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Phippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1170–1174.
398. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, Wilson JR. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;**85**:1364–1373.
399. Hedberg P, Hammar C, Selmeryd Y, Viklund J, Leppert J, Hellberg A, Henriksen E. Left ventricular systolic dysfunction in outpatients with peripheral atherosclerotic vascular disease: prevalence and association with location of arterial disease. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:625–632.

400. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyanopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891–975.
401. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology* 2013;**64**:540–543.
402. Meltzer AJ, Shrikhande G, Gallagher KA, Aiello FA, Kahn S, Connolly P, McKinsey JF. Heart failure is associated with reduced patency after endovascular intervention for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2012;**55**:353–362.
403. Inglis SC, Hermis A, Shehab S, Newton PJ, Lal S, Davidson PM. Peripheral arterial disease and chronic heart failure: a dangerous mix. *Heart Fail Rev* 2013;**18**:457–664.
404. Inglis SC, McMurray JJ, Bohm M, Schaufelberger M, van Veldhuisen DJ, Lindberg M, Dunselman P, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA). *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:698–705.
405. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, Aban I, Love TE, Eichhorn EJ, Ahmed A. Effects of peripheral arterial disease on outcomes in advanced chronic systolic heart failure: a propensity-matched study. *Circ Heart Fail* 2010;**3**:118–124.
406. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370–2375.
407. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace* 2016;**18**:794–798.
408. Abovans V, Lacroix P, Echahidi N, Mohty D. Ankle-brachial index in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1456–1457.
409. Gallego P, Roldan V, Marin F, Jover E, Manzano-Fernandez S, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anti-coagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest* 2012;**42**:1302–1308.
410. O'Neal WT, Efrid JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001270.
411. Wasmer K, Unrath M, Kobe J, Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Breithardt G, Eckardt L, Reinecke H. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015;**199**:223–228.
412. euroSCORE interactive calculator. <http://www.euroscore.org/calc.html>.
413. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lieve M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetche D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;**366**:1705–1715.
414. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;**363**:1597–1607.
415. Skelding KA, Yakubov SJ, Kleiman NS, Reardon MJ, Adams DH, Huang J, Forrest JK, Popma JJ. Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in women at high risk for surgical aortic valve replacement (from the CoreValve US High Risk Pivotal Trial). *Am J Cardiol* 2016;**118**:560–566.
416. Aronow WS. Peripheral arterial disease in the elderly. *Clin Interv Aging* 2007;**2**:645–454.
417. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;**371**:967–968.
418. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187–2198.
419. Sinning JM, Horack M, Grube E, Gerckens U, Erbel R, Eggebrecht H, Zahn R, Linke A, Sievert H, Figulla HR, Kuck KH, Hauptmann KE, Hoffmann E, Hambrecht R, Richardt G, Sack S, Senges J, Nickenig G, Werner N. The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Am Heart J* 2012;**164**:102–110.
420. Erdogan HB, Goksedef D, Erentug V, Polat A, Bozbuga N, Mansuroglu D, Guler M, Akinci E, Yakut C. In which patients should sheathless IABP be used? An analysis of vascular complications in 1211 cases. *J Card Surg* 2006;**21**:342–346.
421. Ohman JW, Vemuri C, Prasad S, Silvestry SC, Jim J, Geraghty PJ. The effect of extremity vascular complications on the outcomes of cardiac support device recipients. *J Vasc Surg* 2014;**59**:1622–1627.