

АСИМПТОМСКА КАРОТИДНА БОЛЕСТ – РАНО ОТКРИВАЊЕ

Ђорђе РАДАК¹, Зоран РАНЧИЋ², Драган СТОЈАНОВИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; 2. Хируршка клиника Клиничког центра, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Асимптомска каротидна болест подразумева стенозичне лезије на каротидној бифуркацији и/или унутрашњој каротидној артерији код болесника који је без симптома мождане исхемије. Рутинска рана детекција (скрининг) асимптомске каротидне болести врши се откривањем каротидног шума и прегледом ултразвуком, што није обавезно, али се препоручује код одраслих особа с високим ризиком за обољење. Дуплекс-ултрасонографијом се обавља скрининг следећих категорија болесника: 1. болесници са шумом над каротидном артеријом; 2. болесници с периферним васкуларним обољењем; 3. у склопу припреме за кардиоваскуларне хируршке операције; и 4. код болесника раније оперисаних због каротидне симптоматологије. Већина скринингом откривених асимптомских стеноза каротидних артерија умереног је степена, па се операција не препоручује. Ипак, откривена каротидна стеноза пружа шансу за елиминацију фактора ризика и медикаментним лечењем.

Кључне речи: каротидна болест, асимптомска, откривање. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Цереброваскуларне болести су поремећаји код којих је један или више крвних судова мозга примарно оштећен патолошким процесом, а део мозга или цео мозак пролазно или трајно оштећен исхемијом или крвављењем. Различита су мерила за класификацију цереброваскуларне болести: патоанатомски супстрат (исхемијске или хеморагијске цереброваскуларне болести), патогенетски механизам (тромбозиски, емболијски, хемодинамски), топографија (анатомска локализација и величина церебралне лезије), екстензивност и природа лезија (фокусне и глобалне), клинички ток (акутан и хроничан), клиничко испољавање (асимптомско и симптомско) [1–7].

Асимптомска цереброваскуларна болест је лезија екстракранијалних и/или интракранијалних крвних судова која се не испољава клиничким знацима и симптомима [8]. Асимптомска каротидна болест подразумева промене у виду стенозе на каротидној бифуркацији и/или унутрашњој каротидној артерији код болесника који није имао симптоме исхемије мозга.

Стеноза каротидне артерије најједноставније се дијагностификује ултразвуком (*duplex scan*), при чему се добијају подаци о степену стенозе, врсти плака (атеросклеротски, улцерисани, компликовани), као и хемодинамском значају стенозе. Раније је велики значај придаван налазу систолног шума над каротидном артеријом. Данас је јасно да је шум само неспецифични показатељ атеросклерозе каротидних артерија [1–7].

Епидемиологија асимптомске каротидне болести
Цереброваскуларне болести су водећи узрок инвалидитета (физичког и неуропсихолошког) у свету [1–7]. Према морталитету, цереброваскуларним болестима припада треће место, иза кардиоваскуларних и малигних обољења [1–7]. Најдрастичнији облик цереброваскуларне болести је шлог (синоними: апоплексија, мождани удар, цереброваскуларни инсулт, *stroke*) [2].

Готово једна половина болесника хоспитализованих због акутних неуролошких обољења јесу болесници с дијагнозом шлога. Једногодишње преживљавање после шлога је око 52 посто, а петогодишње око 30 посто. Водећи узрок смртности после шлога је конкомитантна цереброваскуларна болест. Око половина преживелих болесника после шлога је с тешким последицама, а трећина болесника остаје неспособна за живот без туђе помоћи [5–8].

Инцидентација

Годишња инциденција можданог удара за сва живота на доба износи 2 на хиљаду становника. Годишња инциденција можданог удара за популацију старију од 65 година јесте од 20 до 40 на хиљаду становника [2–4]. У нашој земљи се процењује да је сваке године око 25 000 нових болесника с можданим ударом.

Преваленција

Тренутно, у општој популацији исхемију мозга различитог степена доживео је скоро један од стотину људи. Преваленција шлога је скоро пет на сто, у популацији преко 65 година старости [1–6].

Квалитет живота

Међу болесницима који преживе шлог, две трећине остају перманентно до извесног степена онеспособљени за живот [1–7]. Хронична церебрална исхемија оставља последице у когнитивном, интелектуалном, афективном и сексуалном животу болесника (*Quality of life*), с тенденцијом да напредује до потпуне детериоризације неуропсихолошког статуса у смислу васкуларне деменције [6–8].

Трошкови лечења

Укупни годишњи материјални трошкови директни и индиректни (губитак у продуктивности услед инвалидности и морталитета) за лечење шлога у САД,

1994. године, процењени су на 30 милијарди америчких долара. Шлог оставља за собом болеснике који су трајно онеспособљени физички, ментално и емоционално. Нема адекватне неуролошке, нити физикалне терапије за овако хендикепиране особе. Шлог је велика лична, породична и социјална трагедија.

Патогенеза

Цереброваскуларне болести, које могу довести у свом крајњем стадијуму до шлога, у око 70 посто случајева су исхемијске генезе, а око 30 посто узрока шлога чини хеморагија (интрацеребрална и/или субарахноидна). Код исхемијских болести, које обухватају атероматозне, тромбозиске и емболијске лезије на церебралним и церебралним крвним судовима, последице су исхемија, инфаркција и некроза ткива мозга. Клинички се испољавају као пролазни исхемијски атак, реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит, инсульт у развоју и комплетни (завршени) цереброваскуларни инсульт (шлог, *stroke*).

Асимптомска, а нарочито симптомска стеноза каротидне артерије, знатно повећава ризик од шлога [12, 13]. Лезије у виду стенозе на каротидним артеријама узрок су 50–80 посто исхемијских лезија мозга, што значи да се хируршким лечењем може спречити исхемијски инфаркт мозга.

Тестинови скрининга за асимптомску каротидну болест

Идентификација болесника с асимптомском каротидном стенозом настаје као (1) узгредни налаз, током рутинске аускултације каротидних артерија, или (2) у склопу скрининг-програма када трагамо за лезијама каротидних артерија код ризичне популације. Рутински скрининг асимптомске каротидне болести чини се (1) детекцијом каротидног шума аускултацијом и (2) прегледом каротидних артерија помоћу ултразвука.

Детекција каротидног шума аускултацијом клинички је широко примењив метод, али је његова поузданост мала. Клиничка интерпретација аускултационог налаза је субјективна [16]. Шум који се региструје над каротидним артеријама може бити последица стенозе у пределу каротидне бифуркације или пропагисани кардиогени шум (стеноза аортног ушћа), последица торзије унутрашње каротидне артерије итд. Осим тога, могућно је да хемодинамски знатна стеноза каротидне артерије буде без пратећег шума [16, 18, 21]. Каротидни шум наговештава значајан налаз артериографијом, са сензитивношћу од 63 до 76 посто и специфичношћу од 61 до 76 посто. Сматра се да је каротидни шум чешће неспецифични знак атеросклерозе него што је индикатор фокусне стенозе која претходи церебралном инсульту [17–20]. Ипак, пратећи популацију с каротидним шумом, нађено је да је стеноза каротидних артерија, већа од 75 посто, удружена са стопом истостраног можданог удара од 2,5 посто за годину дана [17, 18]. Асимптомски болесници са шумом над каротидном артеријом, у сваком случају су с апсолутном индикацијом за даље неинвазивно ангио-неуролошко испитивање.

Напуштена је примена фоноангиографије, окулоплетизмографије, доплерске ултрасонографије, офталмодинамометрије, термографије, а дуплекс-сонографија је постала суверен дијагностички метод.

Преглед каротидних артерија артериографијом, при коме се комбинује с доплерском ултрасонографијом и тзв. бе-модом (морфолошка анализа), назива се дуплекс-сонографија. Она показује оно што ангионевролога и васкуларног хирурга највише интересује: морфологију лезија артерија (применом бе-мода) и хемодинамске ефекте лезија артерија (применом доплерског таласа). Дуплекс-сонографија омогућава анализу: степена стенозе, композиције атеросклерозног плака (хомогеност/хетерогеност), емболигености површине и хемодинамских својстава протока крви.

Хемодинамски ефекти лезија артерија могу се дефинисати помоћу детектора пулсирајућег доплерског сигнала и спектралне анализе.

Спектралном анализом фреквенције и амплитуде доплерског сигнала региструју се следеће појаве:

Испред стенозе доплерски сигнал је ослабљен и ниже фреквенције услед смањеног протока крви (код сигнификантних стеноза и оклузија);

У нивоу (и иза) стенозе брзина протока крви се повећава, па расте и фреквенција рефлектованог сигнала. Ако је стеноза каротидне артерије од 50 до 80 посто, вршна фреквенција (*peak frequency*) је преко 4 KHz (брзина протока је преко 140 cm/s). Енд-дијастолна фреквенција је у тим условима већа од 4,5 KHz;

Непосредно иза стенозе настаје турбуленција струје крви, што се региструје као ширење систолног спектра (*spectral broadening*).

На основу максималне систолне, енд-дијастолне и средње брзине протока крви (проксимални део заједничке каротидне артерије) могу се израчунати:

индекс резистенције (*resistance index*) и индекс пулсатилности (*pulsative index*). Нормална величина индекса резистенције је 0,55 до 0,75, а, уколико је повишен, вероватно постоји дистална стеноза артерије. Величине индекса пулсатилности смањују се с редукцијом система артерија.

Такозвани имидинг протока у боји (*color-flow imaging*) омогућује процену брзине протока крви (*flow velocity*) на основу промене фреквенције рефлектованог доплерског сигнала, у сегменту који анализујемо. Пулсирајући доплерски сигнал се после рефлектовања од протока крви трансформише у слику протока у боји у целој артерији, с приказом суседног крвотока у вени. Венски проток је у плавој боји. Турбуленција и убрзање протока у артерији приказују се светлијим нијансама црвене боје.

Морфолошка својства лезија артерија дефинишу се применом бе-мода. Добијају се прецизни морфолошки подаци о величини плака, конфигурацији површине плака (егзулцерација, тромб уза зид), хистолошком саставу плака (фиброзни, калцификовани, хеморагија у плаку). Када се упоређи с артериографским налазом, дуплекс-сонографија каротидних артерија показује сензитивност око 83–86 посто, а специфичност око 89–94 посто [23]. Међутим, у по-

ређењу с интраоперационим налазима запажа се да је ултрасонографија прецизнија у приказивању структуре плака (хеморагија у плаку, улцерација, тромбоза уза зид суда) него ангиографија [23, 25]. У многим великим медицинским центрима данас се индикације за хируршко лечење постављају на основу оваквог налаза ултразвуком, без ангиографије. Скрининг болесника са шумом над каротидном артеријом или периферним васкуларним болестима обавља се дуплекс-сонографијом у склопу припреме за велике кардиоваскуларне захвате или после хируршке интервенције због лезија на каротидним артеријама (контралатерално).

Ефекти ране детекције асимптомске каротидне болести

Значај ране детекције асимптомске каротидне болести вишеструк је :

1. Болесник и лекар постају свесни асимптомске каротидне болести, коју треба надгледати и лечити;
2. Јавља се мотивација код болесника да умањи факторе ризика на које се може утицати (артеријска хипертензија, пушење дувана, физичка инактивност);
3. Могућа је терапија лековима: антиромбоцитним (ацетилсалицилна киселина, тиклопидин), антиоксидантним, регулисање липидног статуса;
4. Прибегавање хируршком лечењу (каротидна ендартеректомија) када то постане неопходно.

Болесници с асимптомском стенозом каротидних артерија морају бити упознати са могућим симптомима транзитивног исхемијског напада и прогресивног шлога, као и са начином смањивања фактора ризика и контролним прегледима [58].

Антиромбоцитна терапија (ацетилсалицилна киселина, тиклопидин). Проспективне рандомизоване студије су показале да мале дозе ацетилсалицилне киселине, при дуготрајној примени, успоравају прогресију атеросклерозе. Ацетилсалицилна киселина смањује ризик од шлога код болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија [48–51], мада то није потврђено у неким студијама [52, 53]. Тиклопидин делује по истом принципу, али носи ризик од неутропеније и нешто је скупљи [54, 55]. Ефикасност тиклопидина није проверена проспективним рандомизованим студијама.

Регулисање нивоа липида у серуму (липостатици)

Прогресија каротидне атеросклерозне болести може се успорити снижавањем нивоа липида у серуму, те се може очекивати смањивање ризика од шлога. Код болесника с повишеним нивоом холестерола *LDL* (130–190 *mg/dL*) и почетним лезијама атеросклерозе каротидне бифуркације, ловастатин је изазвао регресију атеросклерозе и смањење броја кардиоваскуларних инцидената [55]. Нису завршене контролисане студије ефеката смањеног нивоа холестерола, липида, као ни модификација других фактора ризика (пушење дувана, исхрана итд.) на брзину прогресије и појаву симптома каротидне болести.

Ендартеректомија асимптомских стеноза високог степена каротидних артерија, откривених скринин-

гом, може да предупреди шлог. Доказано је да је асимптоматска стеноза високог степена (више од 70 посто) удружена с годишњим ризиком за исхемијски церебрални инсульт од око 5–7 посто [26–30]. Многе студије су показале да је ендартеректомија каротидних артерија код ових болесника с бољим заштитним дејством него искључива примена медикаментне терапије [20, 32, 33]. Проспективне рандомизоване мултицентричне студије, дизајниране с циљем да се утврди степен асимптомске стенозе који индикује хируршко лечење, поредећи резултате хируршког лечења с конзервативном терапијом, нису дале дефинитиван одговор због методолошких лимитираности [35–37]. Да би се у проспективној рандомизованој студији добио одговор на ово питање, неопходан је врло велики број болесника које треба контролисано надгледати дуго времена (око пет година).

Студија *ACAS (Asymptomatic Carotid Artery Study)* укључила је у проспективно мултицентрично рандомизовано испитивање 1 662 болесника с асимптомском каротидном стенозом већом од 60 посто. Каротидна ендартеректомија је редуковала ризик од ипсилатералног шлога и смрти знатно више него медикаментна терапија током петогодишње примене [38]. На основу процењених петогодишњих разлика између хируршке и медикаментне групе болесника, доказано је да хируршки поступци редукују проценат појаве можданог удара од 2 посто на 1 посто за годину дана. Међутим, основна претпоставка за генерализацију овог правила јесте да периоперациони морталитет за каротидну ендартеректомију код асимптомских болесника не прелази 1–3 посто [36, 37, 41–43].

Актуелна истраживања индикација за хируршко лечење асимптомске каротидне стенозе

Дефинитивно прецизирање добрих индикација за хируршко лечење асимптомске стенозе каротидних артерија очекује се од велике проспективне рандомизоване студије *ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)*. Ова студија укључује болеснике проспективно, рандомизујући их на групу за медикаментни третман и групу која ће бити подвргнута ендартеректомији каротидних артерија. Болесници могу бити укључени у студију после ултрасонографског прегледа и процене састава плака. Резултати испитивања студије *ACST* могу помоћи у одређивању који меки или хетерогени плак, с више од 25 посто ехолуцентног материјала, индикује каротидну ендартеректомију [1, 3]. До октобра 1997. године преко 100 сарадника из 25 земаља укључили су 1 700 болесника у студију *ACST*, чинећи тако највећи светски пројекат о асимптомској стенози каротидних артерија. Болесници ће бити испитивани наредних пет година. Прелиминарни извештај Комитета за истраживања истиче потребу за континуисаним укључивањем нових болесника – у циљу добијања што јаснијих индикација за хируршки третман у елиминацији можданог удара [1, 3]. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” укључен је у ово истраживање са 77 рандомизованих и проспективно испитиваних болесника.

*Емпиријске индикације за хируршко лечење
асимптомске каротидне стенозе*

Хируршко лечење асимптомске каротидне стенозе индиковано је ако је стеноза већа од 75 посто, поготово ако је лезија билатерална, а посебно ако је ипсилатерално позитиван налаз компјутеризоване томографије мозга („*silent brain infarction*”). Увек треба имати у виду правило: прерано је непотребно, а прекасно бескорисно. Код болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија, додатни фактори ризика, као што су контралатерална каротидна оклузија, конкомитантне лезије вертебралних артерија и исхемијска инфаркција мозга (налаз позитиван компјутеризованом томографијом) наводе се као додатни разлози за хируршку операцију. Подразумева се да је болесник с очекиваним трајањем живота преко пет година, а да су периоперациони морталитет и морбидитет хируршке установе мањи од 3 посто [60]. Асимптомска стеноза каротидне артерије 80–99 посто, с контралатералном оклузијом, чешће је повезана с možданим ударом и препоручује се хируршки третман [60].

Прејоруке и аргументација „за” и „против” скрининг-програма асимптомске каротидне болести
Аускултација каротидних артерија има малу сензитивност и специфичност у откривању каротидне болести да би могла бити препоручена као значајан скрининг-метод [56]. У пракси, аускултација каротидних артерија препоручује се као део клиничког прегледа код особа старијих од 40 година с факторима ризика за кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести, а обавезно код оних са симптомима транзитних исхемијских напада [57].

Рутински ултрасонографски скрининг је скуп (око 150 евра, а код нас око 1 500 динара), па није довољно приступачан и исплатив за детекцију каротидне болести и превенцију možданог удара (*cost-benefit analysis*). Међутим, скрининг је економичан за уже популације с дефинисаним великим ризиком стенозе каротидне артерије и развоја možданог удара [23].

Дуплекс-сонографски се обавља скрининг болесника са шумом над каротидном артеријом, периферним васкуларним болестима, у склопу припреме за велике кардиоваскуларне поступке, после операције због каротидних лезија (контралатерално).

Болесници с периферном артеријском оклузивном болешћу обично су и с генерализованом артериосклерозом, која се клинички манифестује кад лезија достигне критичан хемодинамски или емболигени значај. Клиничко је правило да је код сваког четвртог болесника с исхемијом доњих екстремитета и стеноза каротидних артерија већа од 75 посто. Каротидна артерија је сличног степена артериосклерозног оштећења као и *a. femoralis profunda* или коронарне артерије код истог болесника, и обрнуто. Што је израженија периферна оклузивна болест артеријских судова доњих екстремитета, то је већа инциденција тешке каротидне стенозе.

Други постојући на крвним судовима (велике реконструкције на артеријама, аорто-коронарни бай-

пас) могу, код болесника с каротидном стенозом, бити удружени с повећаним ризиком од možданог удара. Зато је правило да код симултаних лезија предност има реваскуларизација мозга, а потом долазе кардиохируршке или велике васкуларне операције. Исто правило важи и за опште хируршке операције. Код болесника који су подвргнути кардио-пулмоналном байпасу нађена је корелација унилатералне стенозе веће од 80 посто или билатералне стенозе веће од 50 посто, са знатно већим ризиком од možданог удара [1–3]. Велики хируршки захвати доводе до екстремних варијација параметара артеријског (а поготово церебралног) крвотока, што може да доведе до možданог удара код (асимптомских) болесника код којих је стеноза каротидне артерије (суп)критична. Посебан проблем су болесници са симултаном каротидном болешћу и симптомском анеуризмом абдоминалне аорте. Симултана операција се може урадити. Због повећаног ризика, ипак је боље најпре решити проблем који је акутнији. Ако је анеуризма асимптомска, прво треба отклонити асимптомску субоклузију каротидне артерије, а потом болесника припремити за елективну ресекцију анеуризме и артеријску реконструкцију.

Болесници који су били подвргнути операционом захвату због исхемијских симптома каротидног слива морају најмање једном бити опсервисани због могућег контралатералног процеса. Студија ECST (*European Carotid Surgery Trial*) укључила је 2 295 болесника с просечним периодом надгледања од 4,5 година. Знатна асимптомска стеноза на контралатералној каротидној артерији (70–99 посто) верификована је код 5,5 посто болесника.

Захтеви за бугућа исцртавања

Постоје две групе болесника са стенозом каротидних артерија без строго дефинисаних индикација за хируршко лечење: болесници са асимптомском каротидном стенозом и болесници са асимптомском каротидном стенозом који треба да се подвргну већем хируршком захвату.

Ова друга група, посебно болесници који захтевају коронарну реваскуларизацију байпасом, носе потенцијални ризик због епизода артеријске хипотензије, клемовања аорте и потребе за екстракорпоралним крвотоком. Ризик од možданог удара при коронарном байпасу обично је 1–2 посто, али може бити много већи код болесника с асимптомском каротидном стенозом. Иако би проспективне рандомизоване клиничке студије из ове области имале огромну важност, ниједна још није објављена.

Клиничка инјервенција

Смртност од апоплексије опада задњих деценија у економски развијеним земљама, што је, пре свега, последица ефикасног спровођења мера примарне и секундарне превенције [4, 6]. Цереброваскуларне болести могу настати у свим добима живота, али им инциденција расте с годинама и достиже максимум у шестој и седмој деценији [1–6].

Превенција шлога

Мултидисциплинарни програми превенције шлога требало би да буду приоритет у националном здравственом планирању. Превенција исхемијског инсульта требало би да је од већег значаја него лечење шлога и рехабилитација. Примарна превенција исхемијског инсульта подразумева идентификацију, отклањање или лечење односно уклањање фактора ризика у општој популацији пре појаве симптома цереброваскуларне исхемије. Секундарна превенција исхемијског инсульта има за циљ да спречи накнадни ризик од шлога код болесника који су га већ боловали у блажем облику (дискретни резидуални неуролошки дефицит), или су с транзиторним исхемијским атацима.

Превенција цереброваскуларних болести може се свести на две могућности: (1) елиминација фактора ризика и (2) организовани мултидисциплинарни програм за превенцију шлога. Неопходна је мултидисциплинарна заједничка стратегија интерниста, неуролога и васкуларних хирурга на откривању, евалуацији, лечењу и едукацији популације с повећаним ризиком.

ЛИТЕРАТУРА

- Halliday AW. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST); rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-10.
- Moore WS, Barnett HIM, Beebe HG et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 1995;91:566-79.
- Halliday AW. Has the definitive study been done to determine the place of carotid endarterectomy in the asymptomatic patient? The ACST Study. In: Greenhalgh RM, Fowkes FGR (Eds). *Trials and Tribulations in Vascular Surgery*. Saunders, London 1996;65-76.
- National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States. Monthly vital statistics report; vol 42 no 13. Public Health Service, Hyattsville, MD 1994.
- Centers for Disease Control. Cerebrovascular disease mortality and Medicare hospitalization—United States, 1980-1990. *MMWR* 1992;41:477-80.
- Gresham GE, Duncan PW, Stason WB et al. Post-stroke rehabilitation. Clinical practice guideline no. 16. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research 1995. (AHCPR Publication no 95-0662).
- Matchar DB, McCrory DC, Barnett HIM et al. Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 1994;121:41-53.
- Schoenberg BS. Epidemiology of cerebrovascular disease. *South Med J* 1979;72:331-6.
- Daviš PH, Dambrosia JM, Schoenberg DG et al. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1987;22:319-27.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ et al. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham study. *Stroke* 1994;25:40-3.
- Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:707-14.
- Heyman A, Wilkinson WE, Heyden S et al. Risk of stroke in asymptomatic persons with cervical arterial bruits: a population study in Evans County, Georgia. *N Engl J Med* 1980;302:838-41.
- Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P et al. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA* 1981;245:1442-5.
- Warlow C. Endarterectomy for asymptomatic stenosis? *Lancet* 1995;345:1254-5.
- Amarencu P, Cohen A, Tyourio C et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
- Chambers BR, Morris JW. Clinical significance of asymptomatic neck bruits. *Neurology* 1985;35:742-5.
- Quinones. Baldrich WJ, Moore WS. Asymptomatic carotid stenosis: rationale for management. *Arch Neurol* 1985;42:378-82.
- Caplan LR. Carotid-artery disease. *N Engl J Med* 1986;315:886-8.
- Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986;315:860-5.
- Thompson JE, Patman RD, Talkington CM. Asymptomatic carotid bruit: long-term outcome of patients having endarterectomy compared with unoperated controls. *Ann Surg* 1987;188:308-16.
- Kuller LH, Sutton KC. Carotid artery bruit: is it safe and effective to auscultate the neck? *Stroke* 1984;15:944-7.
- Sauvo JS, Lauoacis A, Ostbye T et al. Does this patient have a clinically important carotid bruit? *JAMA* 1993;270:2843-5.
- Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V et al. Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med* 1995;122:360-7.
- Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *Am J Radiol* 1992;158:29-36.
- Bosnians H, Marchal G, Van Hecke P, Vanhoenacker P. MRA review. *Clin Imaging* 1992;16:152-67.
- Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology* 1986;36:861-3.
- Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP et al. The natural history of asymptomatic carotid artery lesions. *JAMA* 1987;258:2704-7.
- Hennerici M, Hulsbomer HB, Heffer H et al. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110:777-91.
- Nicholis SC, Bergelin RO, Strandness DE. Neurologic sequelae of unilateral carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 1989;10:542-8.
- Cote R, Barnett HJ, Taylor DW. Internal carotid artery occlusion: a prospective study. *Stroke* 1983;14:898-902.
- Yaatsu FM, Fields WS. Asymptomatic carotid bruit: stenosis or ulceration, a conservative approach. *Arch Neurol* 1985;42:383-5.
- Busuttill RW, Baker JD, Davidson RK et al. Carotid artery stenosis: hemodynamic significance and clinical course. *JAMA* 1981;245:1438-41.
- Moneta GL, Taylor DC, Nicholis SC et al. Operative versus nonoperative management of asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis: improved results with endarterectomy. *Stroke* 1987;18:1005-10.
- Mayo Asymptomatic Carotid Artery Study Group. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: design of a clinical trial. *Mayo Clin Proc* 1989;64:897-904.
- Mayo Asymptomatic Carotid Artery Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-8.
- The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-35.
- Hobson RW, Weiss DG, Fields WS et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
- The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 1989;20:844-9.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy of asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
- Moore WS, Vescera CL, Robertson JT et al. Selection process for participating surgeons in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *Stroke* 1991;22:1353-7.
- Barnett HIM, Eliasziw M, Meldrum HE. Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;332:238-48.
- Brott T, Labutta RJ, Kempzinski RF. Changing patterns in the practice of carotid endarterectomy in a large metropolitan area. *JAMA* 1986;255:2609-12.
- Mattos MA, Modi JR, Mansour AM et al. Evolution of carotid endarterectomy in two community hospitals: Springfield revised-seventeen years and 2243 operations later. *J Vasc Surg* 1995;21:719-26.
- Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *N Engl J Med* 1987;317:1505-16.
- Coyle KA, Gray BC, Smith RB 3rd et al. Morbidity and mortality associated with carotid endarterectomy: effect of adjunctive coronary revascularization. *Ann Vasc Surg* 1995;9:21-7.
- Rubin JR, Pitluk HC, King TA et al. Carotid endarterectomy in a metropolitan community: the early results after 8535 operations. *J Vasc Surg* 1988;7:256-60.
- Zurbrugg HR, Sellar RW, Grolmund P et al. Morbidity and mortality of carotid endarterectomy: a literature review of the results in the last 10 years. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;84:3-12.
- Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9.
- Bousser MG, Eschwege E, Hagenau M et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5-14.
- UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *BMJ* 1988;296:316-20.
- Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of anti-platelet treatment. Part 1: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- The Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Cit R, Battista RN, Abrahamowicz M et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-55.

54. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
55. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-87.
56. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994;692-704.
57. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians 1994. (Reprint no. 510.)
58. American College of Physicians, Health and Public Policy Committee. Diagnostic evaluation of the carotid arteries. *Ann Intern Med* 1988;109:835-7.
59. Toole JF, Adams HJ, Dyken M et al. Evaluation for asymptomatic carotid artery atherosclerosis: a multidisciplinary consensus statement. *South Med J* 1988;81:1549-52.
60. Moore WS, Moh JP, Najafi H et al. Carotid endarterectomy: practice guidelines. *J Vasc Surg* 1992;15:469-79.
61. Mayberg MR, Winn HR. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: resolving the controversy. *JAMA* 1995;273:1459-61.

DJORDJE RADAK
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”,
 11 000 Beograd, Milana Tepića