

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

д-р Александър Атанасов Гарев

Оценка и проследяване на пациенти след каротиден стент

Дисертационен труд

За присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Научна специалност - Неврология

Научни ръководители:

Проф. д-р Юлия Петрова, дмн

Проф. д-р Николай Рунев, дм

София 2023

Съдържание

Въведение.....	4
Обзор.....	6
Цел.....	48
Задачи.....	49
Материали и методи.....	50
Резултати.....	51
Обсъждане.....	88
Заключение.....	103
Изводи.....	105
Приноси.....	107
Ограничения.....	109
Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд.....	110

Най – често използвани съкращения:

КАБ – каротидна артериална болест

НСУ – Хомоцистеин

ADMA – асиметричен диметил – аргинин

VB12 – витамин B12

МАСЕ – големи неблагоприятни сърдечно – съдови събития

ИБС – исхемична болест на сърцето

ОМИ – остър миокарден инфаркт

ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт

ХАНК – хронична артериална недостатъчност на крайниците

АХ – артериална хипертония

ЗД 2 – захарен диабет тип 2

Въведение

Независимо от значителното подобрене в първичната и вторична превенция през последните десетилетия, мозъчният инсулт остава сериозен проблем в световен мащаб. В началото на 21 век честотата на инсултите в Европа варира от 95 до 290/100 000 годишно, с едномесечна смъртност от 13 до 35 % ^[1]. Около 1.1 милиона жители на стария континент страдат от това състояние или от неговите последиствия всяка година, като исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е причина за около 80 % от случаите ^[2]. Очаква се до 2025 г около 1.5 милиона европейци всяка година да реализират ИМИ ^[3].

Освен пряката опасност за живота им, голяма част от тях ще пострадат и от последициите – 33 % от тях ще бъдат рехоспитализирани, от 7 до 23 % ще развият деменция, от 35 до 47 % - когнитивни нарушения, от 30 до 50 % - депресия и умора, като всичко това води до драстичен спад в качеството на живот.

Тези данни ясно показват, че екстракраниалната мозъчно - съдова болест е една от най –важните причини за инвалидизиране и смърт в световен мащаб и нейното лечение се базира на задълбочени клинични и терапевтични стратегии ^[4].

В днешно време е доказано, че атеросклерозата представлява хронично системно възпалително заболяване с бавна прогресия, но началото на разбирането на каротидната стеноза като заболяване с атеросклеротична генеза и причина за ИМИ става известно за пръв път през началото на двадесети век. През 1905 г Hunt et Chiari откриват тромбози на каротидните артерии при няколко дисекции, поради което изтъкват хипотезата, че причина за смъртта може да е емболизация, дължаща се на откъснат фрагмент от тромба. През 1914 г Hunt публикува доклад, описващ четири от двадесет изследвани пациенти,

представящи се с хемиплегия и липса или изменение на каротидните пулсации при физикален преглед ^[5]. Въпреки детайлното описание на случаите и явната връзка между тях, едва през 1951 г Fisher публикува осем случая на пациенти с оклузии на каротидни артерии и асоциирана хемиплегия. По – късно Fisher продължава своето проучване и доказва чрез инвазивна ангиография и в някои случаи с аутопсия, че не се намира друга интракраниална причина или съдови лезии, освен оклузиите на каротидните артерии, които да обяснят неврологичните събития ^[6]. Впоследствие се установява мултимодалната природа на атеросклерозата, причинена както от ендогенни, така и от екзогенни фактори (към ендогенните можем да причислим някои възпалителни модулатори ^[7], коагулационни фактори и биологично активни вещества, кодирани от определена генотипна експресия ^[8]). По това време се доказва и така наречената „субклинична“ форма на атеросклеротичния процес – при асимптомни пациенти болестният процес персистира, увреждайки различни органи и системи, което води до възникване на мозъчно – съдова болест с последващо засягане на екстра – краниалните съдове, исхемична болест на сърцето, или периферна артериална болест. През следващите години връзката между каротидната патология и появата на ИМИ става добре известна и с развитие на технологиите, внедряването на ултразвука в медицината ^[9,10] и откриването на нови лабораторни маркери за мозъчна циркулация (хомоцистеин, В12, асиметричен диметил – аргинин (ADMA), S100B протеин) стават възможни първичната и вторична превенция на ИМИ и свързаните с него неврологични усложнения. Това буди голям клиничен и научен интерес, тъй като чрез тези маркери и доплер – сонографията на екстракраниалните съдове не само се установява наличието на стеноза, но и се оценява цялостният риск и прогресията на атеросклеротичната плака ^[11]. Това е важно, тъй като взети навреме фармакологични и интервенционални мерки могат да намалят драстично честотата на неблагоприятни сърдечно – съдови събития, включващи рехоспитализации, смъртност и поява на сърдечно - съдови инциденти при пациенти с каротидна артериална болест, както и да подобри качеството на живот при тези болни.

Обзор

Рискови фактори

Рисковите фактори за каротидната артериална болест (КАБ) са същите, които са отговорни за развитието на атеросклерозата в други артериални области: напреднала възраст, тютюнопушене, дислипидемия, артериална хипертония, захарен диабет и обездвижване. Всъщност, дискутирайки рисковите фактори, потенциращи генезата на атеросклерозата, трябва да подчертаем тяхното влияние върху определени патофизиологични процеси – увеличаване на оксидативния стрес, ендотелната дисфункция и вътресъдовото възпаление ^[12,13]. Пушачите имат по – голямо предразположение, отколкото непушачите, за развитието на КАБ ^[14]. Установена се положителна корелация относно тютюнопушенето – колкото е по - голям броят на цигарите на ден, толкова по – високостепенна е стенозата ^[15]. Освен това тютюневият дим не само уврежда локално съдовата стена, но и потенцира дисбаланс между вазоконстрикторните и вазодилаторни субстанции, усилва атеросклеротичното възпаление, натрупването на фибриноген, както и покачва артериалното налягане, което само по себе си е независим рисков фактор.

Асоциацията между повишените холестеролови нива и исхемичния инсулт не е толкова значима, колкото между нивата на холестерола и миокардния инфаркт, например. Известно е, че липопротеините с ниска плътност (LDL) по – лесно преминават в ендотелните клетки на съдовете, оксидират се и участват в генезата на атеросклеротичната плака и поддържат вътресъдовото възпаление ^[16]. Заедно с активността на макрофагите се отключват каскада от имунни реакции, образуване на пенести клетки, които с течение на времето се превръщат в атером ^[17,18]. Поради тази причина множество проучвания днес са насочени към по – доброто разбиране на този патофизиологичен процес и с целенасочени усилия да се постигне разработването на

терапевтичен похват, който да стопира атерогенезата [19]. Спирането на атеросклеротичната прогресия трябва да започне по - рано, тъй като е доказано (още през 1995 г), че първите лезии (мастни петна) присъстват още от детска възраст в интимата на аортата. Този процес започва в началото на живота и в зависимост от определени генетични фактори, екзогенни фактори, както и рисков начин на живот може да определи появата на симптоматично заболяване [20].

Фрамингамското проучване показва ясно взаимовръзка между стойностите на холестерола и дебелината на каротидната интима – медиа (IMT) – колкото нивата на LDL са по – високи, толкова съответно и IMT е по - голяма [21].

Захарният диабет (ЗД) също се асоциира с прогресия на каротидната артериална болест. Това е широко разпространено заболяване, считано за основен здравен проблем в развитите общества, доста често комбинирано с други рискови фактори в контекста на метаболитен синдром [22]. При 1 % от диабетиците над 65 години са установени асимптоматични каротидни стенози – от 60 % до 90 %. Всъщност, поглеждайки по – дълбоко в патогенетичните механизми, прави впечатление, че основният фактор за атеросклеротичната прогресия при пациенти със захарен диабет е персистиращата хипергликемия, вследствие най – често инсулинова резистентност. Това води до увеличаване производството на кислородни радикали и натрупване на вторични гликирани ендопродукти. Съдовата уязвимост при пациенти със ЗД е потенцирана и от различни възпалителни маркери – активиране на интерлевкини, TNF – алф., hs CRP [23]. На фона на повишеният брой гликирани продукти се развива и вторично затлъстяване, което покачва артериалното налягане, като всичко това води до оформяне на метаболитен синдром, със субклинично протичане на атерогенезата. Затлъстяването се характеризира на микрониво с хипертрофия на адипоцити, които не са в състояние да се справят с огромното количество мастни киселини.. Дългото излагане на хипергликемия провокира и промяна в РНК – молекулите - необратими морфологични промени на клетъчно ниво, или промяна на т. нар „метаболитна памет“ [24].

Артериалната хипертония от друга страна сама по себе си е достатъчно силен рисков фактор, ускоряващ генезата на каротидната атеросклеротична плака и

усложняващ нейния състав. Повишеното системно налягане увеличава тензионният стрес върху каротидната стена, правейки я по – твърда, което потенцира развитието на ендотелна дисфункция и увеличаване на дебелината на интима – медия слой. В хемодинамичен аспект артериалната хипертония потенцира вероятността от появата на фисура в атеросклеротичната плака, впоследствие на което тя да руптурира и улцерира, което да доведе до дистална емболизация, или в някои случаи исхемичен мозъчен инсулт ^[25]. Навременното лечение на артериалната хипертония е есенциално, тъй като е доказано, че освен другите ползи, то намалява и ремоделирането на каротидната артерия, което допълнително потенцира ендотелната дисфункция и прогресията на нестабилна плака. ^[26]

Симптоматични и асимптоматични стенози

През последните десетилетия, на базата на класификацията „симптоматична“ и „асимптоматична“ каротидна стеноза се определя и последващото терапевтично поведение. Съобразно дефинициите в големите клинични изпитвания, каротидната стеноза се дефинира като „симптоматична“, ако симптомите са с давност през последните шест месеца, и „асимптоматична“, ако през последните шест месеца не е имало оплаквания [27]. При внимателно преглеждане на данните от проучванията можем да установим, че каротидната стеноза е достачувствителен маркер за системна атеросклероза, а не само причина за мозъчен инсулт [28].

„Симптоматични“ каротидни стенози

В NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Северноамериканско Клинично Изпитване при пациенти със Симптоматична Каротидна Артериална Болест след Ендартеректомия), включващо 2885 пациента, честотата на инсулт при неоптимално медикаментозно лечение за период на двегодишно проследяване е била 13 % при пациентите с високостепенни стенози (дефинирани >70 %) и 7 % при тези с умерени стенози (между 50 и 69 %) [29]. Оклузиите на каротидна артерия са били асоциирани с нисък годишен риск от ипсилатерален инсулт – 2.1 % и 5.5% за всички инсулти. Това е една от причините каротидната ендартеректомия/стентирание да не се препоръчват за нискостепенни стенози или такива с тотална/субтотална оклузия (псевдооклузия) [30].

В ECST (Европейско Изпитване при Каротидна Хирургия), проведено върху 3024 пациенти, честотата на инсулта при неоптимално медикаментозно лечение на високостепенните стенози (дефинирани > 90 %) е била 7 % за период от тригодишно проследяване и 1.5 % за пациентите със стенози между 70 и 89 %. Трябва да се

отбележи, че в двете посочени проучвания са включени пациенти с мозъчно - съдови инциденти (инсулт, ТИА или ретинална ТИА). Другите причини за мозъчно - съдови инциденти – лакуарни инфаркти, възникнали от малките съдове, или кардиоемболични инсулти на фона на предсърдно мъждене са били изключващи критерии, което всъщност прави данните трудни за интерпретация в контекста на съвременната клинична практика. Резултатите от тези две проучвания определят значително предимство на съдовата хирургия пред медикаментозното лечение с ацетилсалицилова киселина [31].

„Асимптоматични“ каротидни стенози

Две исторически проучвания ACAS (Асимптоматично Каротидно Атеросклеротично Изпитване) и ACST (Асимптоматично Каротидно Хирургично Изпитване) показват, че „асимптоматичните“ стенози представляват относително бенигнено заболяване, с риск от инсулт между 1 % и 2 % и смъртност по – малка от 0.05 % [32]. Важно е да се отбележи, че каротидните „асимптоматични“ стенози представляват независим рисков фактор за миокарден инфаркт, като смъртността (6 – 8 %) настъпва главно поради сърдечно - съдово събитие. Около 40 % от пациентите с „асимптоматични“ стенози имат и съпътстващо коронарно заболяване. При много от тях безсимптомното протичане на коронарната болест довежда до значително увеличаване на смъртността. Около 28 % от пациентите с каротидни „асимптомни“ стенози имат съпътстваща периферна артериална болест и също показват висока честота на смъртност [33].

Безкритичното използване на резултатите от гореспоменатите проучвания често обърква и води до грешни заключения, обобщения и отдалечаване от модерното лечение. Този проблем нараства не само поради различните методи, използвани за оценка на степента на стеноза (ангиографски, или ултразвукови), но и поради различните критерии [34]. Затова ACAS и ACST трудно могат да докажат ясна връзка между степента на стеноза и риска от инсулт, както при NASCET и ECST. Трябва да се

подчертае, че в днешно време не винаги се провежда конвенционална ангиография преди каротидна хирургия, поради което реална преценка и подбор за ендартеректомия доста често липсва ^[35]. Поради тази причина стриктна класификация „симптоматична“, или „асимптоматична“ каротидна стеноза и решението за степента на стенозите понякога могат да водят в грешна посока. Правилно би било каротидната атеросклеротична болест да се проследява в динамика - с нейните активни и стабилни фази.

Развитието на доплер - ултразвуковите техники през последните десетилетия доведе до възможността за по – прецизно установяване на съдовата патология и превенция на последващите усложнения при навременна медицинска намеса ^[36]. Това развитие бе немислимо без желанието, работата и сръмежът не само на учени, лекари и инженери, но и на бурния технологичен подем, характерен за миналия век. Тук ще изброим някои от най – важните физични постулати и исторически моменти, довели до появата на съвременните доплер – сонографски техники и образи, както ние ги познаваме.

Ултразвук и доплеров ефект

Ултразвукът представлява механични трептения в материална среда с честота от 20 000 до 20 000 000 в секунда. Той не се различава съществено от звука, но не може да се възприеме от човешко ухо. Механичните вълни имат определена дължина – колкото по – малка е тя, толкова честотата на ултразвука е по – голяма. По – високите честоти имат по – добра пространствена резолюция и по – добър обратен сигнал, но по – слаба пенетрация и проникване в дълбочина. Поради тази причини по – високите честоти (от 4 до 12 MHz) се използват за изследване на повърхностни тъкани, а по – ниските честоти за дълбоко разположени.

Отразяването на ултразвуковите вълни всъщност е качеството на този тип механични вълни, който медицинските специалисти използват за диагностика. То зависи от плътността на тъканите, големината и гладкостта на тяхната повърхност ^[37].

Доплеровият ефект се дефинира като промяната на приеманата от наблюдателя честота и дължина на вълната, когато източникът и/или наблюдателят (приемникът) се движат понаправление един към друг. Честотата се увеличава, когато източникът и наблюдателят се доближават, и намалява, когато се отдалечават. Феноменът носи името на своя създател – Кристиан Андреас Доплер, австрийски математик и физик.

ИСТОРИЯ НА ДОПЛЕР – ЕХОГРАФИЯТА

1876 г. – Фансис Галтон, английски математик, изобретил уред, правещ високочестотен звук (ултразвук), недоловим за човешко ухо.

1880 г. – Пиер и Жак Кюри – френски физици, демонстрират първия пиезоелектричен ефект, способността на определена група материали да генерират електричен заряд в отговор на механичен стрес, изпозвали са кристали от тормалин, кварц, топаз.

1917 г. – Пол Лангевин и Константин Чиловски използват ултразвук за да засегат присъствието на подводница и това всъщност е първото технологично използване на ултразвука.

1942 г. – Карл Дусик, австрийски невролог и психиатър в университета във Виена използва ултразвукови вълни за да диагностицира мозъчни тумори (хиперфонография). Дусик станал пионер в диагностичната употреба на ултразвука.

1947 г. – Дусик разработва апарат, правещ снимки на мозъка и вентрикулите, използвайки хартия за запис на ехографските вълни. Тези снимки са наречени вентрикулограми.

1955 г. – Шигео Сатомура, японски физик, заедно с неговите колеги изобретяват доплеровата техника за регистриране на пулсации на сърцето и периферните артериални съдове. Така се дава началото на първата медицинска употреба на доплеровия ефект.

1956 г. – Брокенброук въвежда т. нар. доплеров офталмичен тест за изследване на посоката на кръвния ток на периорбиталните артерии при тромбоза на вътрешната сънна артерия. Постепенно развитието на тази методика създава възможността тя да се използва за всички екстракраниални и периферни артерии.

1966 г. – Дон Бейкър, Джон Рейд и Денис Уоткинс развиват пулсовата доплер технология.

1967 г. - Джийн Странднес, американски физик, използва доплеров сигнал за да установи наличието на периферна артериална болест.

1974 г. – Франк Барбър, Дон Бейкър и Джон Рейд изобретяват първия дуплекс пулс доплер апарат. Дуплекс апаратът позволява правене на снимки – 2D сива скала съобразно ултразвуковата вълна.

1983 г. – на среща на американски институт по ултразвук в медицината Куантум Медикал Системс представят концепция за цветни доплерови снимки в реално време. Първите цветни изображения всъщност възникват една година по – късно.

1994 г. – въвежда се в практиката 3D ултразвук при оценка на атеросклеротичната плака, цветен доплер заедно с характеристика на кръвотока.

Следващите години се усъвършенстват В – мод в реално време, М – мод, цветен и спектрален доплер, появяват се дуплекс и триплекс доплер – ултразвуковото изобразяване. Доплер – сонографията постепенно се превръща в най – често използваната техника за диагностика на каротидните стенози ^[38]. Промени в скоростта на кръвотока заедно с хемодинамичните изменения в проксималните и дисталните участъци на артерията вече позволяват да се определи степенна и характеристиката на стенозата с точност.

Съвременното лечение на тази патология е основно в две насоки – хирургична и интервенционална. Каротидната ангиопластика през последните години се наложи като успешна алтернатива на каротидната ендартеректомия, особено при пациенти с висок хирургичен риск ^[39]. Предвид наличието на документирани случаи за ин – стент рестенози в различни участъци на каротидната система въпреки успешна ангиопластика, дискутабилността за предимството пред ендартеректомията и оптималното медикаментозно лечение, е нужно по – обстойно проследяване на случаите на пациенти след каротидно стентирание, стойностите на лабораторните маркери за мозъчна циркулация и съдово увреждане, рисковите фактори и клиничните последиствия при неврологичните усложнения ^[40].

Епидемиология, видове атеросклеротични плаки и доплер – сонографски критерии за тяхната оценка.

Терминът „атеросклероза“ идва от гръцката дума „атеро“, което значи мляко, восък, кореспондиращ с некротичното ядро в основата на атеросклеротичната плака, докато „склероза“ описва твърдостта на фиброзната шапка. Етиологията на атеросклерозата е неизвестна. Множество фактори са отговорни за нейната прогресия – това включва както генетични, така и фактори на околната среда ^[41].

Процесите, отключващи развитието, са коагулация, възпаление, липиден метаболизъм, ендотелно нараняване и дисфункция, както и гладкомускулна клетъчна пролиферация. Най – важните рискови фактори са фамилност, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, високо кръвно налягане и рисков начин на живот ^[42]. Ранните лезии се развиват при повишено количество липиди и активация на ендотелните адхезионни молекули. Макрофагите играят основна роля през всички фази на атеросклеротичната прогресия – хиперлипидемично индуцираната инфилтрация на тези клетки през артериалната интима е една от най – ранните патологични промени. Най – важното събитие при прогресията на атеросклеротичната плака е тромбозата, която може да настъпи при всяка една част от съдовата система. Три различни морфологии – руптура, ерозия и калцифициран нодул могат да доведат до остра тромбоза ^[43]. Руптурата е следствие от деструкция на фиброзната шапка, при което тромбът е свързан с некротичното ядро. При ерозията тромбът не е във връзка с ядрото, липсва ендотел, преобладават гладкомускулни клетки и протеогликани. Калцифицираният нодул се характеризира с твърдо калциево тяло, обхващащо вътрешната част и е най – рядко срещаната морфология ^[44]. Аортата се засяга най – рано, следвана от каротидните, коронарните и илео – феморалните артерии. Локалната калцификация е често срещана с напредване на възрастта. В повечето случаи тя е добър маркер за обратно развитие на плаката ^[45].

С напредване на възрастта морфологията на атеросклеротичните плаки се променя. Те стават повече атероматозни, с по – малко мускулни клетки. Локалното възпаление се увеличава с възрастта, което предразполага за развитие на атеросклеротичните лезии. Руптурата на плака е критична стъпка в еволюцията на атеросклеротичния участък, особено ако е в големите артерии. Механизмите на руптура са комплексни процеси, зависещи от морфологията на плаката, композицията и механичните характеристики [46]. Прието е стенотичните участъци с тънка фиброзна шапка, голямо липидно ядро и хеморагия да са по – податливи за руптура, отколкото тези с масивна шапка, много фиброза и калцификати. Руптурата се влияе и от повтарящото се опъване на артериалната стена в лонгитудинална дирекция [47].

Най – ранното патогенетично описание на атеросклеротичната лезия е фокусирано върху морфологията на мастните петна (ленти) до фиброатерома, авансирала плака, усложнена с хеморагия, калцификат, улцерация и тромбоза. През средата на 1990 г. терминологията е била използвана да дефинира атероматозната плака, впоследствие коригирана от Американската сърдечна асоциация (АНА). Класификацията съдържа шест различни категории, включващи ранните лезии от тип 1 - интимално задебеляване с поява на пенести клетки; тип 2 – мастно петно; тип 3 - интермедиерни лезии; тип 4 – авансирани плаки, атероми; тип 5 – фиброатероми с дебела фиброзна шапка; тип 6 – усложнени плаки с повърхностни дефекти и/или хеморагия/тромбоза [48]:

Ранни лезии:

I: Изолирани макрофаги (пенести клетки) – поява още

през първото десетилетие

II: Мазни петна (предимно интрацелуларна липидна

акумулация)

III: Интермедиерни лезии (както промените при тип II, но

и с образуването на липидни басейни

Авансирани лезии: IV: Атером (както промените при тип II, но с ядро от екстрацелуларни липиди) – поява през третото десетилетие

Va: Фиброатером: липидно ядро с фиброзна обвивка или много липидни ядра с фиброзни обвивки, повече калциеви или фиброзни – поява през четвъртото десетилетие

Vb: Калцифициран фиброатером

Vc: Фиброзна лезия

Комплицирани лезии: VIa: Фисури

VIb: Вътреплакова хеморагия

VIc: Тромбоза

Интимално задебеляване: нормално разположение на гладкомускулните клетки, липсват липидни и макрофагни клетки, липсва тромбоза.

Интимален ксантом: повърхностно акумулиране на пенести клетки без некротично ядро или фиброзна шапка, липсва тромбоза. Такива лезии обикновено регресират.

Патологично интимално задебеляване: натрупване на гладкомускулни клетки с протеогликанен матрикс и локална акумулация на извънклетъчни липиди.

Атером с фибозна шапка: късна некроза: загуба на матрикса, образуване на тънка фибозна шапка, инфилтрирана от макрофаги и лимфоцити с голямо некротично ядро. Образуване на тромботична лезия.

Руптура на плака: фиброатером с фибозна шапка, образуване на тромб, комунициращ с подлежащото некротично ядро.

Ерозия на плака: същата композиция като руптурата, но без комуникация с некротичното ядро.

Калцифициран участък: с подлежаща калцифицирана плака с минимална, или липсваща некроза. Най – ранните лезии съдържат две неатеросклеротични интимални промени, наименовани като интимално задебеляване и ксантома (мастни петна/ленти според АНА класификация). Задебеляването се представя още след раждането и съдържа главно гладко мускулни клетки в богат с протеоглигани матрикс. Интималната ксантома е богата на макрофаги без екстрацелуларни липидни включвания [49]. Изследване на експериментални модели и аутопсии на млади пациенти доказва, че адхезията на макрофаги към ендотелиалната повърхност и миграцията им през интимата се оказва една от най – ранните прояви при развитието на атеросклеротичната лезия. Адхезията увеличава експресията на биологично активни вещества. Оксидацията на LDL - липидите представлява критична стъпка в развитието на атеросклерозата. Важна роля в тази част играят липооксигеназата, миелопероксидазата, както и никотинамид аденин динуклеодит фосфат оксидаза [50].

Характеристика на плаката: Атеросклеротичната плака може да се дефинира като всеки ИМТ по – голям от 1.5 мм, или локална структура на ендотела по – дебела от 0.5 мм, сравнена с околния ИМТ [51]. Плаките могат да се характеризират по размер, повърхност и ехогенност. Установено е, че различия в ехогенността в В – мод – изображенията могат да се дължат на различия в структурата на тъканта. Тя може да бъде хипоехогенна, изоехогенна и хиперехогенна. Изоехогенна плака се изобразява със

същата ехогенност както останалите структури, хиперехогенната е по – ярка, а хипоехогенната е по – тъмна. Установено е, че хиперехогенността се дължи най – вече на повече фиброза тъкан и калций, докато при хипоехогенността се наблюдават повече вътреплакова хеморагия и високо липидно съдържание ^[52]. В проучването на АбуРама става ясно, че характеристиката на плаката играе важна роля в прогресията на заболяването – близо 80 % от изследваните пациенти със симптоматична каротидна атеросклероза имат хетерогенна плака (независимо от степента на стеноза), докато асимтоматични са около 20 %. В друго проучване (Тегос) сонографските и хистопатологичните резултати от плаките са сравнени със симптомите на пациентите – тези, които са били със смущения в зрението най – често са имали хипоехогенни плаки; при тези, които са имали мозъчно – съдова симптоматика, са доминирали хетерогенни плаки; асимтоматичните пациенти най – често са били с хиперехогенни плаки. Хипоехогенността и хетерогенността показват най – често нестабилността на лезията, с увеличен риск от възникване на неврологични събития, което е важно заключение за вземане на клинично решение ^[53].

Патологично интимално задебеляване

Патологичното интимално задебеляване или тип три лезии по Американската класификация представлява най – ранната проява на плаките. Тази лезия се състои от гладки мускулни клетки близо до лумена, а матриксът съдържа главно протеогликани и колаген тип 3. Локалните зони акумулират липиди (образуват се липидни басейни). Присъствието на макрофаги показва напредване на процеса ^[54]. Интересно е, че Modí и сътр. ^[55] в тяхното проучване показват, че при ранни артериални лезии интималното задебеляване и ксантома възникват почти по едно и също време и всъщност трудно можем да ги разграничим като отделни единици. В някои от случаите в същото проучване Т – лимфоцити също са наблюдавани до атеросклеротичните плаки, като е липсвало некротично ядро. Липидните басейни могат също така да съдържат свободен холестерол върху парафинова основа. Понятието „липидни басейни“ също е дискутабилно, проучванията показват, че загубата на гладкомускулни клетки (мъртви чрез апоптоза) може да бъде намесено в процеса, остатъкът от мембраните им всъщност микрокалцифицира ^[56]. Следващите понятия генерално описват прогресията на атеросклеротичната плака:

- Фиброатером
- Фиброатером с тънка шапка (вулнерабилна плака) и руптура на плаката
- Разрастване на некротичното ядро и руптура на плаката
- Разрастване на некротичното ядро с поява на вътреплакова хеморагия
- Регрес на руптурата
- Ерозия

Фиброатером

Атеромът с фиброзна шапка е първата от авансиралите лезии. При него има присъствие на богато липидно некротично ядро, капсулирано от фиброзна тъкан, богата на колаген. Фиброзната шапка може да бъде резултат от сигнификантно вътресъдово нагъване и предразполага към повърхностно разкъсване, тромбоза и калцификация. Тя съдържа колаген, гладкомускулна тъкан и протеогликан с различно количество възпалителни клетки – най – много макрофаги и лимфоцити ^[57]. Размерите на фиброзната шапка разграничава фиброатерома (по – дебел) от атерома с фиброзна шапка (по – тънък, класическа вулнерабилна плака). Началото и развитието на ядрото е фундаменталният процес, водещ до появата на атеросклеротичната плака. Разпознаването на ранната некроза се идентифицира чрез инфилтрацията на макрофаги през липидните басейни, увеличава се свободния холестерол, разкъсва се екстрацелуларния матрикс. Това, заедно със смъртта на макрофагите и апоптозата на околните клетки допълнително потенциира некротичния процес. Генерално размерът на некротичното ядро е предиктор за вулнерабилността на лезията ^[58].

Атером с тънка шапка („вулнерабилна плака“) и руптура на плаката

Атеромът с тънка шапка се смята за прекурсорна лезия към руптура на плаката и се характеризира с некротично ядро, облечено в тънка, фиброзна шапка, която е масивно инфилтрирана от макрофаги и Т – лимфоцити. Концентрацията на макрофаги в мястото на руптура е типично много голямо. Обаче, понеже руптурата на плаката е отговорна за

около 76 % от всички емболични инциденти, идентификацията на атеромът с тънка шапка е критично важна [59].

Руптура на плаката се дефинира като зона на деструкция на фиброзната шапка, при която образувалият се тромб е в контакт с подлежащото некротично ядро. Фиброзната шапка е съставена от колаген тип I с различно количество макрофаги и лимфоцити и много малко алфаактин позитивни гладкомускулни клетки. Причините за руптура на плаката са слабо известни, но отговорни за това могат да бъдат отслабване на фиброзната шапка, ензими, възпалителни клетки, региони на високо механично напрежение (стресови точки) и депозити на желязо [60]. Генотипно в проучвания се установяват също и критични разлики в експресията на определени гени при стабилните и нестабилните атеросклеротични плаки.

Некротично ядро с разрастване и риск за руптура на плаката

Разрастването на некротичното ядро е важен патогенетичен процес. Възпалителните стимули за макрофагеално нахлуване в липидните басейни са слабо проучени, както и локалните клетъчни сигнали и апоптоза. Последните проучвания посочват ролята на ендоплазмения ретикулум, или още познат като „протеинов отговор“, като причина за клетъчната смърт в плаките. Това също се смята и като причина за смъртта на макрофагите – основната част на некротичното ядро [61].

Вътреплакова хеморагия и разрастване на некротичното ядро

Информация от някои автори показва, че повтаряща се вътреплакова хеморагия е основен фактор за разрастване на некротичното ядро, тъй като червените кръвни клетки са богат източник на свободен холестерол, който е важна част на руптуриралите плаки.

Еритроцитите са запълнени с липиди, заемащи около 40 % от тяхното тегло и свободният холестерол се съдържа в техните мембрани. Вътреплаковата хеморагия явно се появява при слаба съдова стена, когато задебеляването се увеличава. Това, заедно със смъртта на макрофагите и дефектен клирънс на апоптичните клетки, са отговорни за развитието на некротичното ядро при напредналите плаки [62].

Възстановяване („оздравяване“) на руптурата на плаката

Руптурираните лезии със заздравени места на руптурата лесно се установяват чрез мястото на разкъсване на фиброзната шапка, като подлежащата реакция на възстановяване съдържа протеогликани и колаген, чието количество зависи от фазата на оздравяване. Ранно възстановяващите се руптури са богати на протеогликан, който впоследствие се заменя от колаген тип 1. Честотата на неустановени („тихи“) руптури в популацията е все още неизвестна [63]. Няколко ангиографски проучвания демонстрират прогресия на плаките, водеща в повечето случаи до тромбоза. При плаки с 0 – 20 % стеноза в диаметъра честотата на оздравяване е 16 %, такива с 21 – 50 % стенози честотата е 19 %, а при плаки с повече от 50 % стеноза възстановяването е 73 %.

Ерозии

Докато руптурата на плаката е най – често срещаната причина за тромбоза, съдовите инциденти (в това число и остър коронарен синдром) могат да възникват и без наличие на руптура. Тромбоза може да възникне при три различни причини: руптура на плаката, ерозия на плаката и по – рядко калцифициран нодул [64]. Ерозията се характеризира с липса на ендотел в мястото на увреда, съдържа гладкомускулни клетки и протеогликани, с типично малка възпалителна реакция. Морфологично главните разлики между ерозията и руптурата се намират в състава на лезиите – за разлика от

руптурите, ерозиите съдържат малко макрофаги и Т – лимфоцити. Калцификацията също така е по - рядко срещана при ерозията, отколкото при руптурата. Съобразно Фремингамското проучване за рисковите фактори за развитието на екстракраниална каротидна артериална болест са били взети данни от 1116 души на възраст между 66 и 93 години. Установено е наличието на сигнификантна каротидна стеноза (ултразвукова установена стеноза, по – голяма от 50 %) при 7 % от жените и 9 % от мъжете. Честотата нараства при тези пациенти, които имат периферна артериална болест (11 %), подлежащо сърдечно заболяване (18 %) и които се представят с исхемичен инсулт (60 %). Ясно е, че годините и наличието на рисковите фактори за атеросклероза потенцират заболяването

Интима – медиа слой (ИМТ).

Измерването на дебелината на интима – медиа слоя е широко използван метод и представлява един от начините за идентификация на тежестта на атеросклерозата. Измерването се провежда в 2Д изображението в сивата скала. Оптималната картина при лонгитудинално измерване на каротидната артерия преминава през центъра на артерията, показва две светли повърхности през стената – горната повърхност показва границата между кръвотока и интимата, а долната повърхност границата между медията и адвентицията. Разстоянието между горната и долната повърхност представлява интима – медиа слоя. Той се измерва най – добре в дисталната част на общата, отколкото във вътрешната каротидна артерия ^[65]. Успехът при измерването корелира около 89 % за общата каротидна артерия и 38 % за вътрешната. Нужно е измерването да се осъществява в зони без атеросклеротични лезии. При каротидния интима – медиа слой (КИМС) > 0.95 mm сигнификантността на плаките е 80 %. При здрави лица на средна възраст КИМС варира между 0.6 и 0.7 mm, което се смята за нормални стойности, докато КИМС > 1 се асоциира със сигнификантно увеличен абсолютен риск за ССЗ. Високите резултати от правилното измерване представляват непосредствен и независим рисков фактор за развитието на сърдечно – съдови инциденти. Каротидният интима – медиа слой представя субклинично и асимптоматично атеросклеротичната болест. Степента на разрастване на слоя колерира пряко с прогресията на атеросклерозата в другите области в човешкото тяло ^[66].

Няколко големи клинични проучвания (включително ARIC, CHS, Rotterdam Study) показват корелация между повишените стойности на КИМС и на рискът за ССЗ. Тези проучвания включват дългогодишно проследяване на пациенти с известни ССЗ, включително и млади лица и такива на средна възраст без подобни заболявания. Например ARIC е обхващало 7289 жени и 5552 мъже на възраст между 45 и 70 години, без история за ССЗ. Проследяването е продължило между 4 и 7 години. Честотата на сърдечно – съдови инциденти (смърт) при тези с КИМС >1 е било 6.69 в сравнение с 2.88. CHS проучването е включвало 5858 участници на възраст над 65 години без

история за ССЗ. Проследяването продължило около 6 години. Пациентите с висок КИМС са имали с 3.87 по голям риск за МИ и инсулт, отколкото тези с нисък КИМС.

През 2002 г се разглежда ценността на каротидния интима – медиа слой като скринингов метод за подлежаща ИБС. Установява се почти 100 % сензитивност за детекция на съпътстваща коронарна болест при повишени стойности на слоя. Две години по – късно се докладва за корелация между КИМС и коронарна болест при 558 пациента на възраст около 59 години ^[67]. Доказва се прогресия на коронарната болест – над 94 % - при пациенти със стойности на КИМС > 1.15 мм. Всеки 0.1 мм покачване на КИМС увеличава рискът от миокарден инфаркт със 11 % През 2008 г Жанг и сътр. ^[68] демонстрират повишен риск за исхемичен инсулт при пациенти без традиционните рискови фактори – те са били с нормални стойности на АН, без диабет и тютюнопушене, но с каротидна атеросклеротична болест (КИМД > 0.81 мм).

Може да се заключи, че КИМС има силни предсказващи стойности за развитието на ССЗ, на фона на ризлични видове рискови фактори ^[69]. Според последните гайдлайни на ESC КИМС > 0.9 мм се доказва като маркер за асимптоматично органно увреждане. Основата за стратификация на каротидната патология при доплер – сонографията е точното измерване на скоростта на кръвния поток и визуализиране на стенозата. Важно е да се измерят и сравнят артериите и от двете страни включително и вертебралните разклонения.

Скорости

Препоръчва се рутинното измерване и записване на пикова систолна (PSV) и крайна диастолна (EDV) скорост на дисталната обща каротидна артерия и вътрешната каротидна артерия двустранно. Известно е, че PSV измерено в общата каротидна артерия може да варира в зависимост от нейната дължина, поради което е нужно измерване на около два сантиметра от бифуркацията за най – добър резултат. Най – високият PSV на засегнатата артерия се наблюдава на мястото с най – голяма стеноза, или няколко сантиметра дистално от стенозата, докато при нормална артерия най – високият PSV е дистално от булбуса ^[70]. Всички измервания е редно да се правят на снимки на съда лонгитудинално, по възможност с цялостно изобразяване на стените. В случай на нерегулярен пулс измерването на кръвните скорости може да бъде нарушено, поради което за оптимален резултат е нужно изчисляване по време на втория удар на относително регулярен сърдечен цикъл ^[71].

Пикова систолна скорост

Исторически представлява основен диагностичен критерий за каротидна патология. Предпочитат се стойности <125 см/с за < 50 % стенози, >230 см/с за >70 % стенози и > 400 см/с за > 90 % стенози.

Обаче, има няколко потенциални източника на отклонения на PSB във вътрешната каротидна артерия:

- вариации в геометрията на бифуркацията и размера на разширението (булб);
- колатерален кръвоток;

- вариации в размера на съда съобразно телесната повърхност;
- промяна на кръвотока с възрастта и артериалното налягане;
- промяна на кръвотока по време на менструален цикъл;
- физически параметри на ултразвуковата техника;

Критерии	Степен на стенозата					Оклузия
	<50%	50%–69%	70%–79%	80%–89%	≥90%	
<i>Директни знаци</i>						
PSV	<125	125–230	>230	>300	вариабилна	липсва
EDV	<40	40–100	≥100	вариабилна	вариабилна	липсва
<i>Индиректни знаци</i>						
Постстенотична PSV във АСІ	нормална	Нормална	≥50	<50	<30	Липсва
Колатерален кръвоток	Не	Не	не/наличен	наличен	Наличен	Няличен

Веднъж локализирана артериалната стеноза се измерва чрез директни и индиректни методи, не се разчита изключително на намаляване на диаметъра на артерията в зоната на лезията (на В – мод ултразвук) [72]. Стенозите се определят чрез PSV и EDV на мястото на максималното стеснение и винаги трябва да се измерват и на общата каротидна артерия. При пациенти със съмнение за стенози > 50 % е редно да се определят (ако е възможно) и хемодинамичните характеристики на следстенотичните сегменти на вътрешната каротидна артерия, артерия офталмика и интракраниалните артерии [73].

Хемодинамични параметри за определяне на стенози

Все още възникват дебати относно кой хемодинамичен параметър за определяне на стесненията е най – удачен, но повечето от изследователите определят PSV като най – верен. Въпреки това, определяне на кръвотока в постстенотичните участъци (вътречерепни артерии, а. офталмика) е също удачен (за стенози >70 %). Там, където кръвотокът е екстремно снижен или липсващ (например оклузия, причинена от хипоехогенен интралуминален материал, каквато се наблюдава при дисекация или емболичен инцидент), изледването на каротидната артерия може да изглежда фалшиво нормално. Въпреки това, транскраниалното Доплер – дуплекс изследване ще установи присъствие на сигнификантна стеноза [74].

Най – често използваните параметри за измерване на степента на стенозата са пиковата систолна скорост (PSV) и крайната диастолна скорост (EDV). Промени в тях на мястото на най – голямо стеснение са известни като директни показатели. Индиректните показатели са хемодинамичните изменения в резултат на каротидната стеноза и се наблюдават в общата каротидна артерия и интракраниалните артерии. Тези изменения показват, че се касае за хемодинамично сигнификантна стеноза и/или оклузия [75]. Систолните и диастолните индекси (серия от индекси, включващи директни и индиректни показатели) се използват от своя страна за по – точно измерване и при особени ситуации. Дуплекс – сонографията комбинира В – мод сонографията и пулс – доплера (PW). В – мод представя информация за структурата и морфологията, докато с PW – Доплер се измерват скоростите на кръвотока. Калкулация на процента на стеноза и диаметъра ѝ се основават на два различни подхода, които произлизат от ангиографични изчисления [76]. NASCET сравнява диаметъра на остатъчния лумен при стенозата с нормалната „здрава“ вътрешна каротидна артерия дистално на стенозата. ECST сравнява остатъчния лумен в стенозата с диаметъра на самата стеноза. ECST типично определя по – висок процент за стенозите, отколкото NASCET. В днешно време NASCET е по – често използваният метод за независимо определяне на степента на стенозата. Повечето

от съвременните гайдлайни (включително европейските за диагностика и лечение на периферна артериална болест) използват стенози, чиито процент е определен чрез NASCET.

Стеноза на вътрешната каротидна артерия по – малка от 50 %: при такъв тип стенози липсват хемодинамични изменения, затова кръвните скорости са нормални. Може да има малки плаки, но PSV е по – малък от 125 cm/s и EDV е по – малък от 40 cm/s за всички изследвани сегменти. Систолният индекс (PSV ICA/PSV CCA) във вътрешната и общата каротидна артерия е по – малък от 2. Плаките, локализиращи в каротидния синус могат да предизвикват турбулентен кръвоток и са типични за това ниво на лезията. Индиректни данни: стенози < 50% не причиняват намаление на мозъчната перфузия. Проучванията на а. офталмика и интракраниалните артерии за такъв процент стеснения показват сходни резултати с артериите без стенози [77].

Стеноза на каротидната артерия от 50 % до 65 %: при такъв тип лезии ще започнат да се отбелязват известни хемодинамични нарушения. Скоростта на кръвотока ще се покачва на мястото на максимално стеснение, също както и риска от руптура на плаката (при вулнерабилна плака с емболизация). Обичайно PSV е 125 – 230 cm/s, а EDV – 40 – 100 cm/s. Систолният индекс е по – голям от 2 (2 – 4) При някои пациенти със стенози около 69 % PSV може да е повече от 230 cm/s. При такъв тип стенози може да не се наблюдава понижаване на церебралната перфузия и отклонение в транскраниалния доплер [78].

Стенози от 70 % до 79 %: най – важната клинична граница при стесненията е 70 %, тъй като това е отпавната точка, при която е необходима реваскуларизация. Повечето лаборатории имат свои собствени стойности, но се смята, че PSV >230 cm/s кореспондира на стеноза > 70 %. Акустичният прозорец на доплеровата вълна намалява или изчезва при EDV > 100 cm/s. Индиректни знаци могат да включват дискретно увеличение на пулсатилния индекс на срещуположната обща каротидна артерия. Също е възможно да се установят промени на следстенотичния сегмент на вътрешната каротидна артерия със скорости > 50 cm/s. Систолният индекс на вътрешната и общата каротидна артерия надминава 4. При 70 % стенози все още може да се установи

нормална церебрална перфузия. Обичайно кръвотокът през а. офталмика е нормален. Сумарно при случаи на 70 % стеснения могат да се наблюдават промени при дисталните хемодинамични параметри и наличие на колатерален кръвоток през предната или задната комуникантни артерии [79].

Стенози от 80 % до 90 %: най – важната находка е $PSV > 300$ cm/s. В контраст EDV може да варира с тенденция да намалява при увеличение на степента на стенозата. Индиректни данни се регистрират на ипсилатералната обща каротидна артерия с редукция на PSV и EDV. Смущенията на кръвотока постстенотично на вътрешната каротидна артерия също са на лице с $PSV < 50$ cm/s. В някои случаи (при наличие на турбулентен кръвоток след стенозата) се наблюдават характерна форма на вълната и звук (като от изстрел). Снимки с цветен доплер показват „феномен на конфети“. Систоличният индекс на вътрешната и общата каротидна артерия е по – голям от 4. Друг параметър, който може да се използва, е индексът на съпротивление (по – голям от 0.15). Ако изследването на директните хемодинамични параметри е незадоволително, диагноза за стеноза > 80 % може да се приеме при най – малко при два от следните индиректни знаци: индекс на съпротивление > 0.15 , инверсия на кръвотока на ипсилатералната а. офталмика или инверсия на кръвотока на церебрална артерия [80].

Стенози над 80 % се асоциират със спад на перфузионното церебрално налягане ипсилатерално. Средната скорост и тоталният кръвоток през средната мозъчна артерия може все още да е нормален, зависещ най – вече от колатералната циркулация през предната и задната мозъчна артерия. Кръвотокът през ипсилатералната предна церебрална артерия ще е обърнат, докато кръвотокът на контралатералната предна церебрална артерия ще е усилен, типично с нормален или нисък систолен индекс. В зависимост от съпротивлението на предната церебрална артерия (дължина, дебелина) компенсацията може да бъде много или малко ефективна. Обичайно шумова находка може да се установи на нивото на предната церебрална артерия. Характерно е присъствието на артериален шум, нискочестотен систоличен турбулентен, понякога асоцииран с високочестотен диастолен шум, демонстриращ слаба колатерална циркулация (това показва невъзможността на предната церебрална артерия да осигури необходимата перфузия на ипсилатералната хемисфера след каротидната стеноза) [81].

Повишението на скоростта на кръвотока е право пропорционално на степента на стеснение до достигане на 90 % - при над 90 % стенози съпротивлението на кръвотока е толкова голямо, че скоростта намалява на мястото на стенозата и достига до нула при оклузия. Ясно е, че при случаи на преоклузия, промени в PSV имат ниска диагностична стойност и диагнозата се базира предимно на индиректни знаци. Церебралният кръвоток намалява дистално, а съпротивлението се увеличава проксимално от точката на най – голямо стеснение. Цветният доплер е практически полезен при преоклузивни процеси, като е редно да се прилага на лонгитудинални и аксиални слайдове, успоредно с измерване на скорост на кръвотока и power Doppler ^[82].

Оклузия на вътрешната каротидна артерия: хемодинамичните промени при оклузия са сходни с тези при стенози > 90 %, като индиректните знаци трябва да се проследят внимателно. Най – често срещаният проблем са предизвиканите сенки от калцифицираните плаки в каротидния синус, което води до неточен образ на мястото на най – голямо стеснение, най – вече на цветния, или спектрален Доплер. Когато подозираме оклузия е необходимо да се изследват иналичието на колатерали и хемодинамични изменения в а. офталмика, въпреки че понякога такива изменения могат да се наблюдават и при стенози между 50 % и 70 %. Понякога трудности в измерването могат се предизвикат и от т. нар „неудобен врат“ (анатомични особености, висока каротидна бируфкация, белези, след операции и т.н) ^[83]. Фактори, водещи до подценяване на степента на стеноза могат да бъдат: напреднала възраст, изразена артериална ригидност и тандемни стенози. Фактори, водещи до надценяване на степена на стеноза са: млади пациенти, хипердинамични състояния, водещи до увеличение на обема на кръвотока (нисък хематокрит, фистули, артериовенозни малформации) ^[84].

Морфологията на плаката, ехогенността (изоехогенна, хетерогенна), повърхността (гладка, неравна, улцерирана), наличието на улцерация, както и наличието на стеноза са важни фактори за развитието на сърдечно – съдови събития. Препоръчва се описание на морфологията на плаката посредством образ на сивата скала по време на изследването. Въпреки това, понякога е трудно да се установи улцерация - при не всички улцерации се наблюдава депресия на плаката с повече от два милиметра, в зависимост от техниката на изследване и от опита на оператора специфичността варира от 30 % до 80 %.

Влизайки в детайли относно ехогенността е уместно да се спомене, че симптоматичните лезии типично се асоциират повече с хипоехогенни плаки ^[85].

Индикации за провеждане на доплер – сонография на каротидни артерии:

- каротиден шум
- синкоп
- световъртеж, причерняване
- субклавиа стийл синдром
- доказана мозъчно – съдова болест чрез други методи
- преживян ИМИ
- периферна артериална болест
- оклузия на а. централис ретине
- смущения в зрението (внезапна загуба)
- нараняване на шията

При липса на атеросклеротична плака обикновено се измерва дебелината на интима – медиа (ИМТ) за оценка на риска. Каротидния ИМТ е строго свързан с възникването на инсулт и исхемична болест на сърцето, въпреки че някои големи мета – анализи, изпозващи резултати от 14 популационни кохорти предлагат, че клиничната използваемост на ИМТ може да бъде ограничена. Сензитивността на каротидното ултразвуково изследване (според Jahromi) е 98 % за PSV 130 cm/s за > 50 % стенози и 90 % за PSV 200 cm/s за > 70 % стенози.

Каротидна ангиопластика: показания, видове стентове и усложнения.

През последните години каротидната перкутанна ангиопластика се наложи като успешна алтернатива на хирургичната ендартеректомия, като в доста случаи тя е техника на първи избор за лечение ^[86]. Според препоръките на европейското кардиологично дружество (ЕКД) за периферна артериална болест от 2017 г. каротидното стентирание може да се обмисли като алтернатива при асимптоматични пациенти с умерен риск от хирургия и стеноза между 60 и 99 % и да се предприеме при асимптоматични болни и стеноза 60 – 99 %, но с висок хирургичен риск (клас IIa) ^[87]. По отношение на симптоматичните пациенти със стенози 50 – 99% каротидно стентирание може да се обмисли при пациенти с висок хирургичен риск (клас IIa) и такива с умерен (клас II б), с изчислен риск от перипроцедурна смърт или ИМИ < 6%. Реваскуларизации не се препоръчват при стенози < 50 % (клас III). Понякога въпреки селекцията на пациенти и опита на оператора, ефикасността на процедурата е под въпрос и има риск за дистална емболизация. За да се намали този риск са изработени системи за дистална протекция, които се наложиха през последните години като неотменна част от интервенцията, (през 2017 г ЕКД ги препоръча като Клас IIa). Процентът рестенози след каротидно стентирание варира от 6.4 до 11.1% ^[88] в зависимост от вида на проучването, мястото на рестеноза и продължителността на проследяването.

В CREST проучването (Каротидно Изпитване при Реваскуларизация/Стентирание срещу Ендартеректомия) процентът рестеноза (дефиниран като редукция на диаметъра > 70 % установено чрез сонография) две години след стентирание също се движи между 6 и 7 %. Рестенозите след каротидна ангиопластика се независим фактор за повторни исхемични инсулти ^[89, 90]. В днешно време при каротидна ангиопластика се цели особено минимализиране на усилията за елиминиране на атеросклеротичната плака (особено при непротектирани процедури). Поради тази причина в рутинната практика операторите се стремят да избегнат, ако е възможно, предилатацията на стенозата. Постдилатацията от своя страна на селектирани пациенти с меки плаки се е доказала сравнително безопасна с малък риск от рестенози ^[91]. Статистически инстенг – рестенозите след такава процедура процентно варират доста – от 1% до 21 % при 12 – 18

месечно проследяване. Лечението на ин – стент рестенозите с конвенционалната ангиопластика (балонна дилатация) може да бъде трудно, поради неадекватно раздуване на балона, дисекация или голяма остатъчна стеноза. За да се преодолеят тези пречки се опитва внедряване на т.нар. остри или балони с режеща повърхност, които се дилатират при ниско налягане в рестенозирания участък, но рискът за локална руптура и дисекация при тях е голям. Понякога, въпреки селекцията на пациенти и опита на оператора, ефикасността на процедурата е под въпрос и има риск от дистална емболизация ^[92]. За да се намали този риск са изработени системите за дистална протекция, които се наложиха последните години като неизменна част от процедурата, като през 2017 г европейското дружество на кардиолозите ги препоръча като Клас Па. Основните протективни системи за дистална емболизация са тези, които са изградени на принципа на филтъра – пропускат през мембраните си определен кръвоток, но не и части от плаките. Тези системи са с нисък профил и могат да минат през високостепенни стенози дори без предходна предилатация. Също така структурата им позволява да бъдат уловени големи части от плаките (макроемболи). Ограниченията на устройствата се свързват най – вече с риска от дистална емболизация в момента на преминаването им през стенозата, възможността за непълното им разгъване и покриване на лумена на артерията, рисковете за спазъм сегмента на съда или дисекация на мястото на разполагане на филтъра ^[93]. В зависимост от дизайна на стента и неговите клетки, той може да бъде с малък брой клетки, отворени с голямо разстояние между тях, или затворени. При дизайна с отворени клетки по дефиниция стентът по – добре покрива плаката при имплантацията му, въпреки че и двата вида стентове имат своите предимства и недостатъци, но най – вече резултатът от интервенцията се решава от опита на оператора ^[94]. Логично е да се предположи, че идеалният стент трябва да е едновременно флексибилен и с възможност за по – добро покриване, като да не допуска части от атеросклеротичната плака да минат през отворите му, въпреки че дори и при наличие на късна дистална емболизация с малки фрагменти някои пациенти остават на практика асимптоматични. Затова концепцията за „перфектен стент“ все още остава неясна. В последните години хибридните стентове (затворен дизайн на клетките в средната част и отворен по периферията) дават добро предимство, въпреки че фокусът постепенно се измества към стентовете с двойна повърхност. Тяхната структура се

характеризира с микроскопична част за покритие на плаката, а върху нея има саморазгъващ се нитинол, даващ възможност за подвижност като при стентовете с отворена клетка. Анализите през следващите години ще покажат дали наистина този тип устройства ще повишат безопасността при каротидното стентирание [95].

Сравнение на основните видове стентове

Стентове	Предимства	Недостатъци	Данни
BMS(Stainless steel)	Висока здравина и биотолерантност	Малка подвижност и захващане, риск от корозия	Клинични
Кобалтово покритие	Висока здравина и защита от корозия, добра биотолерантност	Рестенози	Клинични
Нитинол	Супереластичност и биотолерантност	Малка здравина, риск от фрагментиране	Клинични
Радиоактивни	Предотвратява рестенози	Късни тромбози	Експерименти животни
Медикамент излъчващи	– Намаляват степента на рестеноза	Късни тромбози, остават постоянно тяло	Клинични
Биорезорбируеми			
Полимерни	Изчезват след по малко от година	– ниска здравина, локално възпаление и рестеноза	Експерименти животни
Магнезиево	Изчезват след	Твърде бързо	Няма данни за

покрытие	няколко месеца	деградира	приложение	върху
			каротидни артерии	
Желязно	Изчезват след около	Твърде	бавно	Няма данни за
покрытие	година	деградира		приложение върху
				каротидни артерии

Хемодинамичният срив е най – често срещаното събитие след каротидно стентирание. Оказва се, че най – вероятно причината е разпъване на барорецепторите в каротидния синус и стимулация на вагалните рецептори. Хипотонията и брадикардията са често срещани прояви, появяващи се най – често по време на раздуване на балона и след имплантация на стента, като в повечето случаи те не водят до внезапна смърт, инсулт или миокарден инфаркт и обикновено са временен феномен ^[96]. Наличието на хипотония и брадикардия варира от 25 % до 84 %. Скорошен метаанализ на 27 рандомизирани проучвания, включващи над 4000 пациенти показва 39 % симптоматика, но без дългосрочни нежелани събития – смърт, ИМИ или ТИА, което показва, че временната хемодинамична нестабилност няма особена прогностична стойност. Най – често хипотонията възниква в първите шест часа постпроцедурно до осмия, или десетия. При едва 8 % от процедурите оплакванията са продължили и след този период ^[97]. При пациенти, получаващи подобни оплаквания след шестия час от каротидната ангиопластика най – вероятно се касае за повторен епизод, въпреки че това е рядкост (някои инвазивни лаборатории съобщават и за симптоматика след осмия час при липса на предходни прояви, с пълен AV – блок и фатален миокарден инфаркт). Друг по – сериозен проблем е вътремозъчната хеморагия поради хиперперфузионен синдром – известна като сериозно усложнение след каротидна реваскуларизация. Слабата мозъчно – съдова реактивност, поради продължителната хипоперфузия и високостепенни каротидни стенози се явяват като рисков фактор ^[98]. Етапната ангиопластика, която позволява палиативна балонна дилатация, последвана от стентирание през 1 – 2 месечен интервал е ефикасна процедура за предотвратяване на хиперперфузионния синдром,

въпреки че ефекта от такъв тип стажирана процедура при тежко хемодинамично разстроени пациенти е дискутабилен ^[99].

Процентът рестенози след каротидно стентирание варира от 6.4 до 11.1%, в зависимост от вида на проучването, мястото на рестеноза и продължителността на проследяването. В CREST проучването ^[100] рестенозите (дефинирани като редукция на диаметъра > 70 % установени чрез сонография) две години след стентирането също се движат между 6 и 7 %. Рестенозите след каротидна ангиопластика се оказват независим фактор за продължаващи исхемични инсулти.

По отношение на етнически различия е интересно да се отбележи, че рестенозите в азиатската популация са повече, с по – висок процент на мозъчно - съдови инциденти сравнено със западно – европейската, въпреки че статистическите данни са малко.

Като цяло рестенозите след каротидно стентирание са сравнително редки. Хобсън и сътр. ^[101] проследяват 114 процедури през шест месечни интервали до две години и идентифицират 80 % редукция на диаметъра на съда при едва четири пациента (3.8 %). Лайър и сътр установяват 4.7 % от процедурите (в BEACH проучването) ^[102], при които има сигнификантна рестеноза, налагаща последваща интервенция. Гърм и сътр. докладват за 2.4 % рестенози от процедурите (в SAPHIRE проучването), които налагат отново реваскуларизация в следващите три години. Каротидното стентирание се наложи в последните години като успешна алтернатива на каротидната ендартеректомия за реваскуларизация при периферна артериална болест на екстракраниалните кръвоносни съдове. В продължително проследяване на стентирани пациенти в повечето проучвания докладват данни за инстент рестеноза > 80 % около 6.4 % за период от пет години. В SAPHIRE 19.7 % ^[103] от пациентите са имали инстентрестеноза > 50 % при едногодишно проследяване. Тези данни не са напълно задоволителни, тъй като рестенозите са с вариращ процент и не е установена значима корелация на причините, водещи до този тип събития, поради което е редно едно по – интензивно и обстойно проследяване на пациентите за по – дълъг период от време ^[104].

Лабораторни маркери, предиктори за съдови заболявания, оценка на мозъчната перфузия и ефекта от артериалната реваскуларизация.

Проследяването на измененията на определени лабораторни маркери преди и след ендоваскуларни процедури на екстракраниалните съдове (каротидно стентирание) е нужно за по - обстойна оценка на мозъчната перфузия и хемодинамика, неврологичните усложнения, както и на локалния съдов отговор към имплантирания стент ^[105]. При установяване на значими корелации и динамика на изследваните показатели преди и след каротидно стентирание могат да се направят важни изводи и да се вземат мерки за подобряване вторичната профилактика на пациентите след интервенционални процедури, както и да се предотвратят късните неврологични и локално – съдови усложнения ^[106]. По този начин се очаква да се понижат социално – икономическите разходи и да се повиши качеството на живот на болните.

Хомоцистеин: Деградационният продукт на съдържащите сяра аминокиселини в последните десетилетия се доказва като независим рисков фактор за развитието на сърдечно – съдови заболявания, въпреки многото спекулации от времето на неговото откриване през 1932 г досега. Важността на това откритие се проявява най – вече през 1955 г, когато Vincent du Vigneaud взема Нобелова награда за химия при синтезата на полипептиден хормон с биохимично важни серни компоненти. Впоследствие се доказва значима корелация между нивата на хомоцистеин и наличието на сърдечно – съдова патология ^[107]. Връзката на хомоцистеина с механизмите на артериална увреда, включващи ендотелна дисфункция, пролиферация на гладкомускулни клетки, увеличението на оксидативния стрес и синтезата на колаген, са безспорни ^[108]. Теоретично, сърдечно – съдовите клетки не могат да метаболизират излишъка на натрупан хомоцистеин и се стига до преминаване през различни метаболитни пътища ^[109]. При повишен капацитет на преработка на хомоцистеин, молекулните комплекси се изнасят в екстрацелуларното пространство, за да се постигне равновесна концентрация в кръвообращението ^[110, 111]. Предполага се, че базов биомеханизъм е отговорен за първичната хиперхомоцистеинемия, въпреки че хомоцистеинът впоследствие може да се подложи на окисление (което е и доказано от няколко проучвания) ^[112, 113].

Множество фактори влияят върху концентрациите на HCY в кръвта. За тях е от значение както възрастта и пола, така и начина на живот – определени диетични навици, тютюнопушене, алкохол, физическа активност. Също така някои медикаменти могат да забавят метаболизирането на хомоцистеиновата молекула, а други (като например суплементация с Vit.B) намаляват концентрациите ^[114]. Лабораторно измерените концентрации всъщност е сума от всички фракции в човешкото тяло. Флукуациите в плазмените му концентрации са свързани с някои разпространени дефицити – напр. може да се увеличи многократно при недохранване, дефицит на фол. киселина, вит. B12, или при бъбречна патология (ХБЗ) ^[115]. Повишената хомоцистеинова концентрация води до нарушение в окислението на съдовите клетки и индуцирана намаляване на вазоактивните субстанции – главно азотен оксид. Той също така увеличава съдовата ригидност, усилвайки раграждането на еластин. По вторичен път се намалява диметил – аргинин диметиламинохидролазата, предизвиквайка излишъка на асиметричен – диметиларгинин (ADMA) и отново редуция на продукцията на азотен оксид ^[116]. Взаимовръзката между ADMA и хомоцистеин е обект на засилен интерес, тъй като двете молекули се потенцират взаимно ^[117]. Впоследствие се доказват първоначалните хипотези, че тези две молекули не само инхибират синтезата на NO, но и увреждат директно съдовия ендотел чрез индуцирана апоптоза на ендотелните клетки ^[118]. Допълнително оксидативният стрес може да усилва вътресъдовото възпаление, ангажиращо атеросклеротичната плака и потенциращо дисбалансът между вазодилатативни и вазоконстриктивни субстанции, както и между протромбозни и антитромбози фактори ^[119]. Освен това хиперхомоцистеинемията играе роля и в повишена реактивност на тромбоцитите и засилване на тромбогенезата по друг път ^[120]. Ин – витро е доказано, че молекулата на хомоцистеинът индуцира производството на проинфламаторни цитокини, упражняващи действие върху ендотелните клетки, като предизвикват ускорен растеж и повишено натрупване на колаген (практически токсично за самите ендотелни клетки) ^[121, 122].

Друго негативно действие на хомоцистеиновата молекула е свързано с въздействието ѝ върху липидната обмяна. Както е известно, основните липидни фракции са общия холестерол, триглицеридите, липидите с ниска и висока плътност ^[123]. Тук идва и негативният ефект на HCY. Смята се, че той влияе и на чернодробния синтез

на холестерол, намалявайки нивата на HDL (респективно увеличение на LDL), което е допълнителен фактор за натрупване на липидни комплекси във вътресъдовите клетки и катализиране на атеросклеротичния процес ^[124]. Какво обаче се случва при пациентите с придружаващи сърдечно – съдови заболявания и персистираща хиперхолестеролемия е по – важният въпрос, на който някои автори са дали категоричен отговор. Доказано е, че плазмените нива на HCY е един от най – силните предиктори за рехоспитализации и смъртност при пациенти с известна исхемична болест на сърцето с, или без коронарни интервенции, като рискът за смърт при тези пациенти е повишен между 3 и 5 пъти. Споряд някои автори стойности > 15 Mmol/l са достатъчни, според други > 9 Mmol/l за повишаване на риска за неблагоприятни сърдечно – съдови събития ^[125, 126]. Въпреки това съществуват разнопосочени мнения относно сензитивността на HCY като маркер за сърдечно – съдов риск и при някои популации повишените нива не корелират със сърдечно – съдово събитие. Някои европейски автори, обаче, доказват ползата от тестването нивата на HCY при коронарно болни пациенти, тъй като са изчислили, че няколко Mmol по – висока концентрация повишава риска от бъдещ миокарден инфаркт два пъти, както и е свързан с по – тежка и генерализирана атеросклероза ^[127].

Витамин В 12 (VB12): неотдавна бе доказана неразривната връзка между витамин В12 и нивата на хомоцистеина. VB12 (също известен като кобаламин) служи като кофактор на два различни ензима – метилмалонил синтаза и метионин синтаза, които са отговорни за синтезата на метионин и нуклеотиди. VB12 е водоразтворимият витамин с най - голямата и най - сложна молекулярна структура от всички витамини. През 1920 година Джордж Уипъл прави експерименти с животни, болни от пернициозна анемия, като търси подходящо лечение на заболяването. Медикът открива, че след прием на големи количества черен дроб се наблюдава значително подобрение в състоянието им, като в продължение на няколко години този метод на терапия е бил единственият наличен за болните от пернициозна анемия. Няколко години по-късно в резултат на задълбочени проучвания в областта се открива водноразтворимата субстанция, продукт на бактериален растеж. Подробностите около структурата на витамина се разясняват през 1956 година от Dorothy Crowfoot Hodgkin и нейния екип, а след това започва масовото и мащабно производство на субстанцията. Той играе изключително важна роля по време на формирането на червените кръвни клетки,

клетъчния метаболизъм, функцията на нервната система, производството на ДНК. При дефицит на VB12 се натрупват излишни метаболитни субстрати, сред които и HCY. Това води до косвено тригериране на атеросклеротичната генеза [128]. Само по себе си ниските нива на VB12 са свързани с по – високи концентрации на липиди с ниска плътност, което е достатъчен атерогенен фактор. Въпреки целенасоченото лечение и суплементация на пациенти с доказан дефицит на VB12 все още данните от клиничните изпитвания не са убедителни в доказателство на тезата, че високи дози на VB12 намаляват нивата на HCY и атеросклеротичната прогресия. В едно голямо проучване са изследвани 5039 участника с доказани ниски стойности на VB12. Впоследствие са приложени суплементиращи дози и са проследени за няколкогодишен период. По отношение на исхемична болест на сърцето и бъдещи сърдечно – съдови инциденти, както и калцификати по аортата и коронарните артерии двете групи (суплементираща и контролна) не са показали статистически значима разлика. В контекста на дебелината на ИМТ, обаче, групата с по – високи нива на VB12 е имала значително редуцирана дебелина на ИМТ. Доказва се, че високи дози суплементация с VB12 сигнификантно редуцира прогресията на субклиничната атеросклероза в ранна фаза при пациенти с нисък сърдечно – съдов риск. [129].

ADMA и S100 B – протеин: Правилното разбирането на физиологичните и патогенетични механизми на изследваните биомаркери полага основата за оценка на риска и последващия терапевтичен подход. Метиларгинините са семейство от биологично активни метаболити, състоящи се от монометиларгинин (MMA), симетричен диметил аргинин (SDMA) и асиметричен диметиларгинин (ADMA). След като те претърпят няколко биохимични процеса (включително претеолиза), те биват освободени във вътреклетъчното пространство, впоследствие и в интерстициума, където те проявяват своя афинитет към молекулите на NO. ADMA и SDMA активно се конкурират с L - аргинина за място в ензимния комплекс, инхибирайки синтеза на NO [130]. Редно е да се подчертае, че ADMA и SDMA инхибират синтезата на NO, блокирайки и трите му изоформи. ADMA и SDMA проявяват своето действие не само върху крайния продукт, но и върху неговите прекурсори (практически намаляват субстрата за производство на NO) [131]. Липсата на синтез на NO е само един от проблемите на микроциркулацията. При отсъствието на субстрата си, азотният оксид

взаимодействия с кислород, вместо аргинин, което води до образуването на супероксид и свободни радикали локално в интравазалното пространство. Ендотелната дисфункция е добре проучена като един от основните патологични механизми в ранните етапи на атеросклеротичните сърдечно – съдови заболявания ^[132]. Азотният оксид (NO) е една от най - важните вазоактивни субстанции, участващи в ендотелната хомеостаза, като ниските нива на NO се асоциират с наличие на ендотелна дисфункция ^[133]. През 1992 г се описва също асиметричен диметиларгинин (АДМА) като естествен ендегенен инхибитор на NO. АДМА, аналог на L – аргинина, е естествен продукт от метаболизма на човека ^[134]. Установено е, че повишени нива на АДМА инхибират синтезата на азотен оксид и ускоряват развитието на атеросклероза. Големи концентрации на АДМА се откриват при хора с хиперхолестеролемия, артериална хипертония, хронична сърдечна недостатъчност, захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност. В последните проучвания се изтъква, че АДМА може да се окаже нов рисков маркер за развитие на сърдечно – съдови заболявания. От друга страна повишените нива на АДМА са по – значим рисков показател в сравнение с традиционните лабораторни маркери при пациенти с исхемична болест на сърцето ^[135]. До каква степен синтезата на АДМА ще повлияе на ендотелната дисфункция и вътресъдовото възпаление зависи не само от локалните вазоактивни фактори, но и от самата концентрация на биомаркера. Установено е, че АДМА има сравнително тесен диапазон на плазмени концентрации в общата популация. Дори малко увеличение на стойностите води до сигнификантно повишаване на сърдечно – съдовия риск.

Един от най – използваните методи за измерване на нивата на АДМА е високоефективната хроматография, като се смята, че границите за плазмени концентрации нормално трябва да са между 0.3 и 1.0 $\mu\text{cm}/\text{l}$ ^[136]. Нормалния метаболизъм на АДМА е тясно свързан с бъбречната екскреция. Биомаркерът може да бъде елиминиран както през бъбреците, така и по обходни катаболни пътища. Една малка част от АДМА се метаболизира и в следствие попада в урината, докато SDMA се елиминира в по – голям обем неметаболизиран ^[137]. Ензимът, който катализира разграждането на АДМА и SDMA, е от семейството на аминоксидази, като крайният продукт е диметил и монометиламин.

Rainer H. Böger et al ^[138] изследват ендотелната функция чрез измерване на кръвотока на брахиалната артерия, серумните стойности на АДМА и тези на L – аргинин, като група пациенти с високи холестеролови нива е сравнена с такива с нормален холестерол. При изследваните болни с хиперхолестеролемия се установяват ендотелна дисфункция, повишени нива на АДМА и понижени концентрации на L – аргинин. Установено е, че интравенозна инфузия с L – аргинин нормализира не само неговите плазмени нива, но също така и ендотелната функция, въпреки че нивата на АДМА са останали високи. В друго проучване Shibali et al. изследват серумните нива на АДМА и ендотелната функция при пациенти с есенциална хипертония и изтъкват, че по – високи стойности на АН се асоциират с по – високи нива на АДМА. Melikian and colleagues също потвърждават тези изводи. Повишението на каротид интима – медия (ИМТ) също корелира с АДМА нивата ^[139].

В PREVENCIÓN проучването при 922 изследвани пациенти се установява повишаване на стойностите на АДМА успоредно с нарастване на дебелината на интима – медия (ИМТ) при различни придружаващи заболявания – от асимптомни пациенти до такива с тежък ко-морбидитет ^[140]. АДМА по природа е естествен инхибитор на синтеза на NO. Колкото нивата на АДМА в кръвта са по – високи, толкова продукцията на NO е по – малка, което, респективно е тригер за развитие на ендотелна дисфункция ^[141]. АДМА се екстретира главно през бъбреците, което е причина за повишени количества на биомаркера при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Има някои данни, че повишеното количество на АДМА уврежда косвено гломерулната мембрана ^[142].

Друг важен аспект във физиологичната функция като биологично активен метаболит (също както и при HCY), е влиянието му върху холестероловите нива. Повишени нива на АДМА водят до хиперхолестеролемия (за сметка на липидите с ниска плътност), което може би е свързано с нивата на NO и по – добрата пенетрация на холестероловите молекули в ендотела ^[143]. Приемът на по – голямо количество холестерол е пряко свързан и с повишаване на концентрацията на АДМА в организма ^[144]. При болни с сърдечно – съдови заболявания, например исхемична болест на сърцето, също се наблюдава повишение на количеството на АДМА. Знаейки инхибиторната природа

на биомаркера може да се предположи, че той инхибира вазоактивните субстанции в коронарните съдове, допринасяйки за по – агресивно развитие на атеросклеротичния процес и по – тежка форма на коронарна болест. Това е и една от причините тези пациенти да са с повишен риск от бъдещи сърдечни инциденти (включващи стенокардия, миокарден инфаркт, или внезапна сърдечна смърт) [145]. Изхождайки от същата логика можем да докажем, че ADMA има отношение и към каротидната атеросклероза, както към коронарната. Връзката пак е обратно – пропорционална: колкото концентрацията на ADMA в каротидния басейн е по – голяма, толкова и прогресията на локалната атеросклероза ще бъде по – изявена. Освен това ADMA може да бъде и предиктор за повишена ИМТ. Връзката може да бъде и обратна – при установена повишена ИМТ изледван ADMA почти винаги е бил с висока концентрация [146].

Установено е, че ADMA може да бъде сензитивен маркер за честота на възникване на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) при предразположени индивиди. Поради тази причина някои автори го предлагат като част от клинично – лабораторен алгоритъм за оценка на риска от съдови – инциденти при пациенти с известна каротидна артериална болест, или преживян ИМИ [147].

Поради причините, изложени по – горе, можем да предположим, че една от терапевтичните опции за съдова протекция и инхибиране на ендотелната дисфункция е чрез намаляване на концентрациите на ADMA в плазмата. Един от начините е чрез диета, богата на аргинин. Въпреки че няма много данни за този подход, все пак е установено, че това повлиява вторично холестероловите нива, както и симптоматиката при пациенти с хронична артериална недостатъчност на крайниците. Съществува и ново медикаментозно лечение, насочено директно срещу молекулата на ADMA. Имуносупресиращите и имуномодулиращи агенти (DMARDs) (метотрексат, лефлуномид, сулфалазин) оказват влияние чрез потискане синтеза на ADMA. Лечението с този тип медикаменти в някои проучвания води до понижаване на стойностите на ADMA. Някои медикаменти като анти – TNF в определени групи от болни също показват задоволителен ефект, въпреки че анти – TNF действат комплексно, не само върху концентрациите на ADMA, но и чрез инхибиция върху цялостното персистиране

на атеросклеротичния възпалителен процес. Друг тип медикаменти, които е с доказани съдово – протективни свойства са ACE – инхибиторите. При тях, обаче, понижението на ADMA се дължи по – скоро на вторични, отколкото на директни фармакодинамични свойства.

Друг нов чувствителен маркер, който си струва да споменем е S100 B – протеин, който допринася за оценка на индивидуалния риск при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, както и за мозъчната перфузия. Пълното му наименование е S100 калций свързващ протеин B. Този протеин е първият открит от семейството на S100 – протеините и играе роля за екстра - и интрацелуларната регулация на калциевия метаболизъм [148]. Освен това членовете на S100 – семейството са отговорни за широк спектър на други клетъчни процеси. Поради все още дискутабилните патофизиологични механизми обаче, са нужни допълнителни проучвания с проследяване на динамиката на лабораторните маркери, свързани със системните възпалителни процеси, артериалната стена и мозъчната перфузия след интервенционални процедури.

Дотук можем да обобщим новостите и установени правила при диагностиката и лечение на каротидната артериална болест:

1. започвайки от добре известното клинично разделение по отношение на симптоматиката – симптоматични/асимптоматични каротидни стенози, което е изключително полезно за последващия терапевтичен подход. Дали пациентът има оплаквания, или не, е универсален критерии, който е доказан през годините, и който може да се използва не само за пациенти с каротидна артериална болест.

2. по отношение на методите на лечение: конвенционално (терапия), или интервенционално (хирургия/стентирание). Важно е да се отбележи, че в последните години консервативният, както и мини – инвазивният подход се наложиха като метод на избор при повечето пациенти, въпреки безспорните предимства на хирургията при определен контингент пациенти. Възможно е в следващите години (а и необходимо) с оглед бързото развитие на интервенционалните техники да се инициират нови мултицентрови рандомизирани клинични изпитвания, включващи по – широк кръг от пациенти, като основна цел трябва да бъде директно проследяване и сравнение на

ефективността на интервенционалните процедури срещу хирургичните по отношение на последващи рехоспитализации и смъртност.

3. ADMA/S100 В – протеин – в световен мащаб все повече се залага на профилактиката като основен диагностичен метод, и въпреки, че тези маркери се явяват краеъгълен камък в ранната диагностика на каротидната атеросклеротичната болест – основно поради недостатъчната популярност, голяма цена на изследването, както и неубедителните данни от реалната клинична практика - дават допълнителна оценка за ефекта на реваскуларизацията върху мозъчната перфузия, и спомагат за по – точна оценка на риска от бъдещи сърдечно – съдови събития.^[149] В бъдеще би било уместно, ако този тип изследвания навлязат масово (както впрочем се получи с натриуретичния пептид NTproBNP), тъй като те дават допълнителен поглед на клиницистите върху състоянието на пациентите и определят качествено проследяване във времето.

Цел

Да се анализира прогностичната роля на рисковите фактори, коморбидностите и нивата на специфичните биомаркери: асиметричен диметиларгинин (ADMA), хомоцистеин и витамин В12 за развитие на неблагоприятни сърдечно – съдови събития (исхемичен мозъчен инсулт, микарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност) при пациенти с каротидна артериална болест след стентирание.

Задачи

1. Да се анализират демографските показатели, честотата на основните рискови фактори и на съпътстващите сърдечно – съдови заболявания (ИБС, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, периферна артериална болест) при пациенти с каротидна артериална болест.
2. Да се проследят пациентите със сигнификантна каротидна артериална болест и стентиране за неблагоприятни сърдечно – съдови събития – мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност.
3. Да се направи количествена оценка на специфичните биомаркери – ADMA, HCY, VitB12 при пациенти със сигнификантна каротидна болест спрямо здрави контроли.
4. Да се потърсят cut – off – стойности на изследваните биомаркери, специфични за българска популация.
5. Да се потърсят прогностични модели, включващи рискови фактори, коморбидности и биомаркери, за настъпване на големи неблагоприятни сърдечно – съдови събития при пациенти със сигнификантна каротидна болест след стентиране.

Материали и методи

Изследвани са 98 пациенти със значима каротидна артериална болест на средна възраст 67,46 години, хоспитализирани в Клиника по кардиология на УМБАЛ „Александровска” в периода 2014 – 2020 г. От изследваните пациенти 24 (25 %) са жени, 74 (75 %) мъже. При 84 е имплантиран каротиден стент, а 14 са преценени за консервативно лечение (без интервенционална процедура със стентирание). Те са разделени на две групи в зависимост от това дали имат преживян инсулт, или не (56 с и 52 без преживян мозъчен инсулт). Всички пациенти с КАБ имат симптоматични прояви на заболяването, а тези с интервенция са имали високостепенна стеноза на едната или двете вътрешни каротидни артерии. Анализирани са основните рискови фактори в изследваната популация - артериална хипертония (АХ), дислипидемия, затлъстяване, захарен диабет тип 2 (ЗД) и тютюнопушене, както и съпътстваща (ако има такава) сърдечно - съдова патология: периферна артериална болест (ПАБ), както и исхемична болест на сърцето (ИБС), с или без интервенции. Допълнителните данни за всички пациенти са получени чрез телефонен контакт или от болничната информационна база. След подписване на информирано съгласие, на 31 пациенти взехме кръвни проби за биомаркери: асиметричен диметиларгинин (ADMA), хомоцистеин (НСУ) и витамин В12. За средно 6,1 години пациентите от цялата група бяха проследени за появата на MACE - повторни хоспитализации, смъртност, поява на инсулт/миокарден инфаркт (МИ), както и последващи интервенции/оперативни процедури на сърдечно - съдовата система.

За оценка на разликите в качествените променливи са използвани непараметрични методи (χ^2 – квадрат тест), а за количествените параметри – ANOVA. За оценка на корелациите между появата на MACE и нивата на ADMA, НСУ, витамин В12, както и на тяхната прогностична стойност, са използвани единични и многовариантни Cox – регресионни анализи. Приложен е ROC анализ за определяне на cut-off стойности на изследваните маркери и оценка на чувствителността и специфичността на теста.

Резултати

Изследвайки цялата група, започнахме оценка на възрастово – половата характеристика

[Таблица 1, 2, 3]:

Таб. 1, 2, 3: Възрастово – полова характеристика на изследваната популация:

Таб.1:

Пол	N	Mean	SD	Min	Max
Мъже	73	68,84	8,67	50,00	87,00
Жени	25	63,44	12,33	38,00	83,00
Общо	98	67,46	9,95	38,00	87,00

Таб.2:

Пол	N	%
Мъже	73	74,5
Жени	25	25,5

Общо	98	100,0
------	----	-------

Таб.3:

Възрастова група	N	%
≤ 65 години	38	38,8
> 65 години	60	61,2
Общо	98	100,0

Честотата на рисковите фактори в цялата изследвана популация е както следва: 78.4 % имат артериална хипертония, 58.8 % дислипидемия, 30.9 % са пушачи, 20.6 % са със ЗД тип 2, 16.5 % са със затлъстяване [Фигура 1].

Фиг 1: Честотата на рисковите фактори в цялата изследвана група:



Направихме разпределение на рисковите фактори по пол и години [Таблица 4 и 5]:

Таб. 4: Разпределение на рисковите фактори по пол:

Показател			Мъже	Жени	Общо	χ^2	Df	P
артериална хипертония	Не	N	15	6	21	0.11	1	0.740
		%	20,8%	24,0%	21,6%			
	Да	N	57	19	76			
		%	79,2%	76,0%	78,4%			
дислипидемия	Не	N	27	13	40	1.61	1	0.204
		%	37,5%	52,0%	41,2%			
	Да	N	45	12	57			
		%	62,5%	48,0%	58,8%			
обезитет	Не	N	58	23	81	1.77	1	0.184
		%	80,6%	92,0%	83,5%			
	Да	N	14	2	16			
		%	19,4%	8,0%	16,5%			
Диабет	Не	N	55	22	77	1.53	1	0.216
		%	76,4%	88,0%	79,4%			
	Да	N	17	3	20			
		%	23,6%	12,0%	20,6%			
тютюнопушене	Не	N	47	20	67	1.88	1	0.170
		%	65,3%	80,0%	69,1%			
	Да	N	25	5	30			
		%	34,7%	20,0%	30,9%			

Таб. 5: Разпределение на рисковите фактори по възраст:

Показател			≤ 65 години	> 65 години	Общо	χ ²	df	P
артериална хипертония	Не	N	12	9	21	3.63	1	0.057
		%	31,6%	15,3%	21,6%			
	Да	N	26	50	76			
		%	68,4%	84,7%	78,4%			
дислипидемия	Не	N	16	24	40	0.02	1	0.889
		%	42,1%	40,7%	41,2%			
	Да	N	22	35	57			
		%	57,9%	59,3%	58,8%			
обезитет	Не	N	32	49	81	0.02	1	0.081
		%	84,2%	83,1%	83,5%			
	Да	N	6	10	16			
		%	15,8%	16,9%	16,5%			
Диабет	Не	N	29	48	77	0.36	1	0.549
		%	76,3%	81,4%	79,4%			
	Да	N	9	11	20			
		%	23,7%	18,6%	20,6%			
тютюнопушене	Не	N	23	44	67	2.14	1	0.144
		%	60,5%	74,6%	69,1%			
	Да	N	15	15	30			
		%	39,5%	25,4%	30,9%			

От всички изследвани пациенти (с или без коронарен стент), по отношение на рисковия профил, установихме следното: при мъжете честотата на дислипидемия е по-висока (62,5 %) в сравнение с жените (48,0 %), както и затлъстяването (19,4 % спрямо 8 %), но за MACE полът не е статистически значим РФ. Пациентите на възраст > 65 години имат по – висока честота на артериална хипертония, дислипидемия, обезитет, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези под 65 години.

По отношение на възрастта, пациентите над 69,5 години са с повишен риск от MACE (чувствителност 61 %, специфичност 73 % AUC 0,63, $p < 0,05$).

Пациентите с преживян ИМИ и ОМИ са съответно 50.5 % и 12.4 % [Фигура 2, 3]:

Фиг. 2: Процентно съотношение на пациентите с преживян ИМИ в изследваната популация:

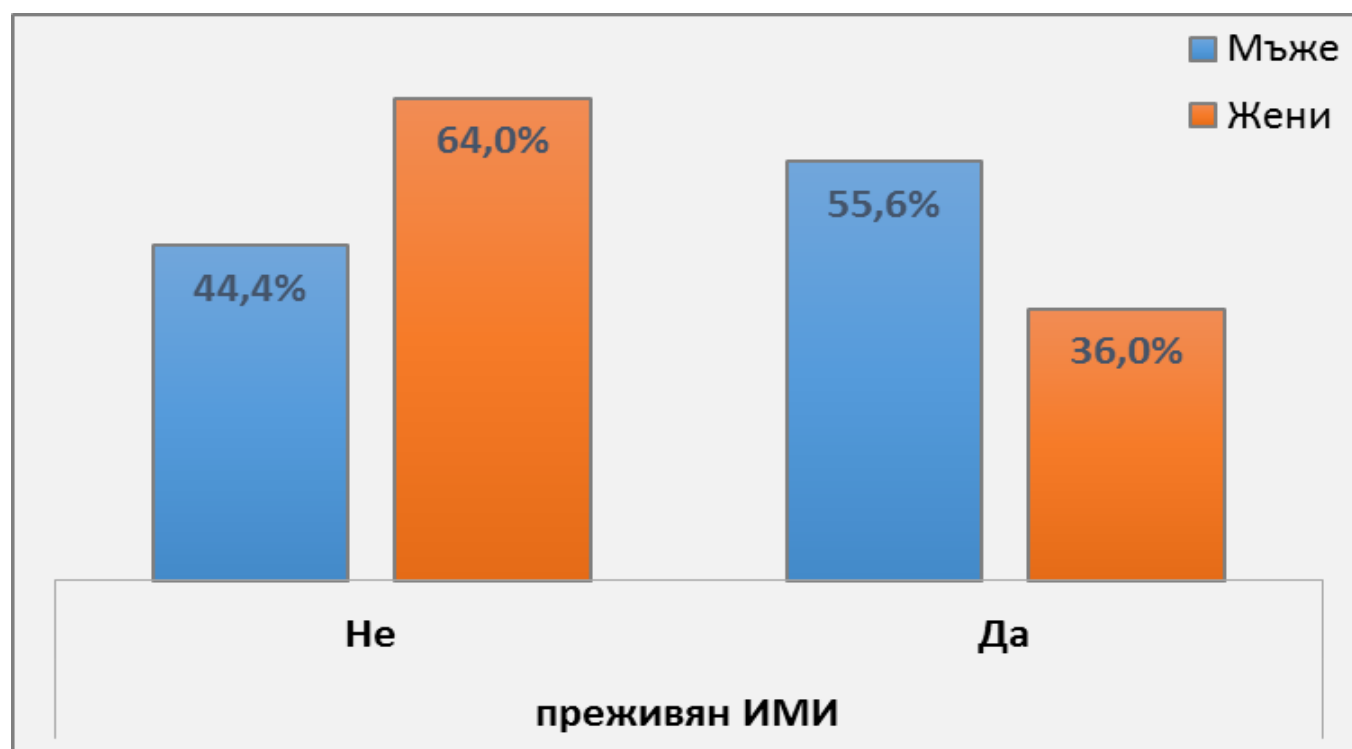


Фиг. 3: Процентно съотношение на пациентите с преживян ОМИ в изследваната популация:

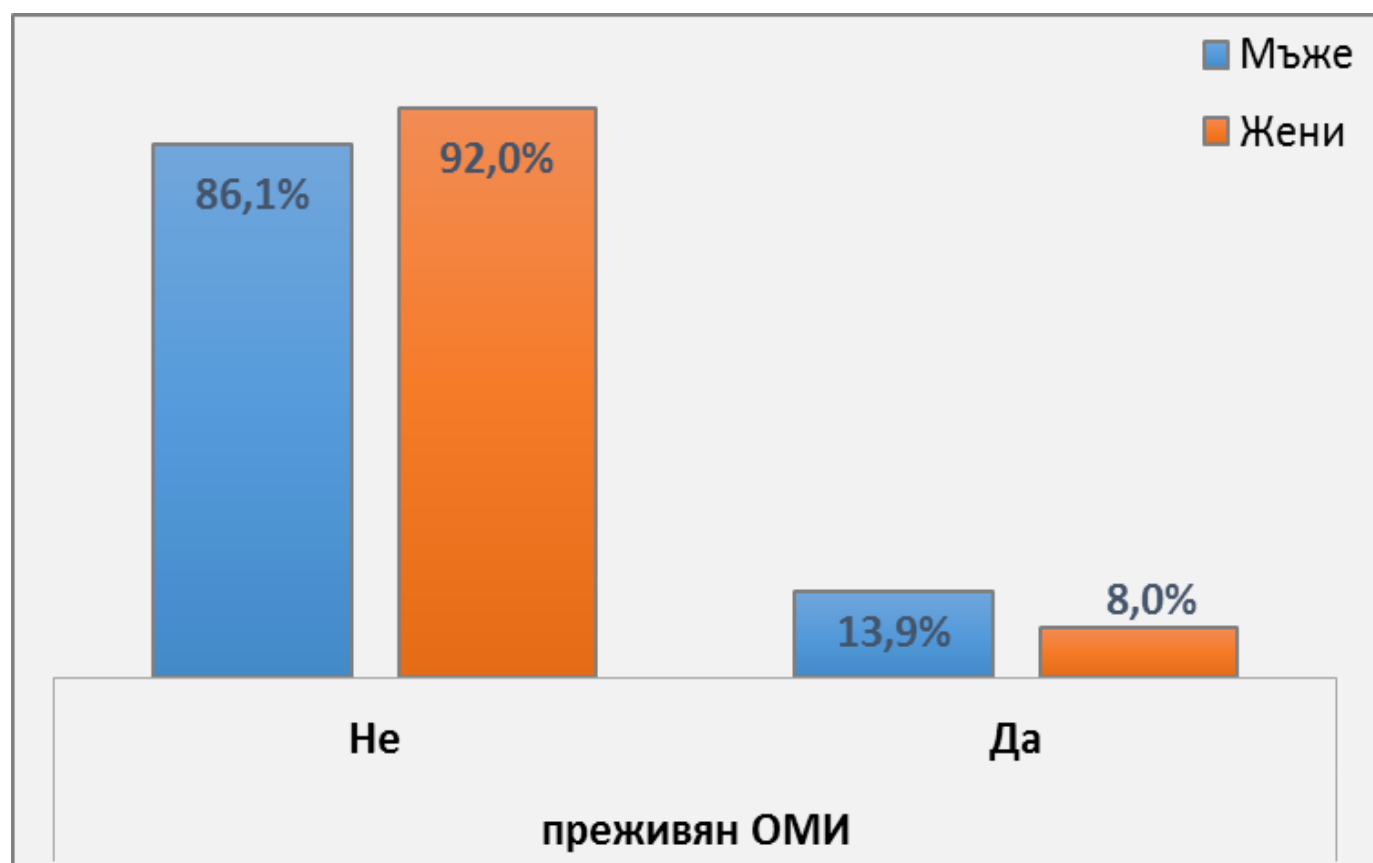


Разделихме пациентите с преживян ИМИ и ОМИ съответно спрямо пол [Фиг. 4 и 5]:

Фиг. 4: Процентно съотношение на пациентите с преживян ИМИ спрямо пол:



Фиг. 5: Процентно съотношение на пациентите с преживян ОМИ спрямо пол:



Таб. 6: Сравнителен анализ на пациентите с преживявн ИМИ и ОМИ под и над 65 години:

Показател			≤ 65 години	> 65 години	Общо	χ ²	Df	p
преживявн ИМИ	Не	N	19	29	48	0,01	1	0,935
		%	50,0%	49,2%	49,5%			
	Да	N	19	30	49			
		%	50,0%	50,8%	50,5%			
преживявн ОМИ	Не	N	35	50	85	1,16	1	0,283
		%	92,1%	84,7%	87,6%			
	Да	N	3	9	12			
		%	7,9%	15,3%	12,4%			

Изследвахме и процентно частта от пациенти в общата популация с преминали коронарни и периферни интервенции, както и тези с ХАНК [Фигура 6,7, 8]:

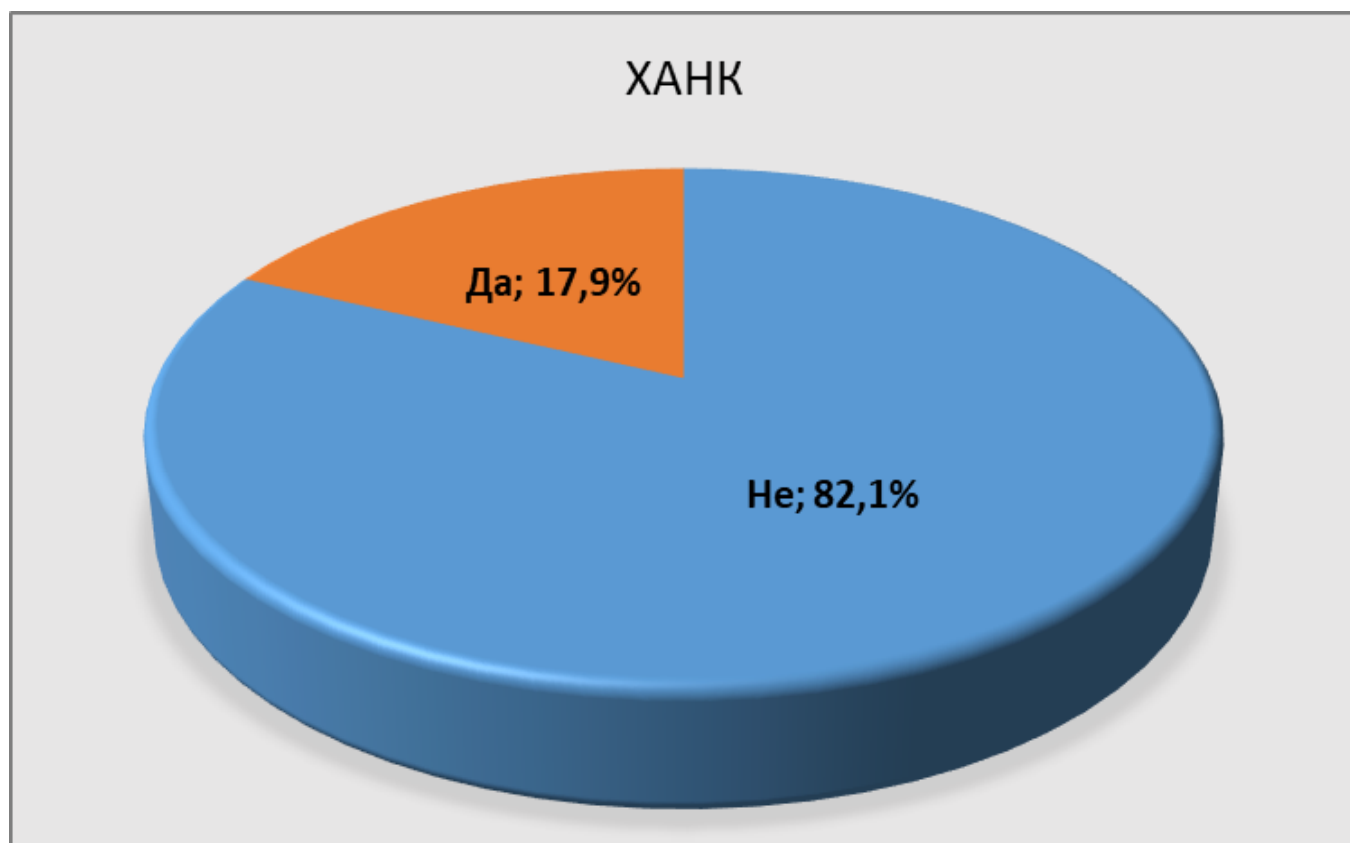
Фиг. 5: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, претърпели коронарни интервенции:



Фиг. 6: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, претърпели периферни интервенции:



Фиг. 7: Процентно съотношение на пациентите с КАБ, които имат и ХАНК:



Пациентите с инсулт имат значително по-висока честота на АХ (87,1 %, $p < 0,009$), ЗД тип 2 (29,0 % $p < 0,028$) и тютюнопушене (38,7 %, $p < 0,042$) в сравнение с тези без инсулт. Процентите на дислипидемия и затлъстяване не показват статистически значими разлики между тези две изследвани групи. [Таблица. 7]

Таб. 7: Сравнителен анализ на рисковите фактори при пациенти с и без мозъчен инсулт:

Рискови фактори			Мозъчен инсулт		Общо	X ²	Df	P
			Не	Да				
АХ	Не	N	15	4	19	6,78	1	0,009
		%	41,7%	12,9%	28,4%			
	Да	N	21	27	48			
		%	58,3%	87,1%	71,6%			
Дислипидемия	Не	N	22	12	34	3,34	1	0,067
		%	61,1%	38,7%	50,7%			
	Да	N	14	19	33			
		%	38,9%	61,3%	49,3%			
Затлъстяване	Не	N	33	25	58	1,74	1	0,187
		%	91,7%	80,6%	86,6%			
	Да	N	3	6	9			
		%	8,3%	19,4%	13,4%			
ЗД	Не	N	33	22	55	4,85	1	0,028
		%	91,7%	71,0%	82,1%			
	Да	N	3	9	12			
		%	8,3%	29,0%	17,9%			
Тютюнопушене	Не	N	30	19	49	4,12	1	0,042
		%	83,3%	61,3%	73,1%			
	Да	N	6	12	18			
		%	16,7%	38,7%	26,9%			

Регресионният анализ показва, че АН е най-значимият рисков фактор за възникване на инсулт (OR 3.99, $p < 0.04$). $X^2 = 4.65$.

За оценка на факторната зависимост използвахме многофакторна бинарна логистична регресия. Резултатите са представени в [Таблица 8]:

Таб.8: Многофакторна бинарна логистична регресия на рисковите фактори при пациенти с ИМИ:

Показател	PE	SE	OR	95% CI		P
артериална хипертония	1.386	0.654	3.99	1.109	14.421	0.034
Дислипидемия	0.118	0.502	1.126	0.421	3.012	0.813
Диабет	1.132	0.635	3.102	0.894	10.762	0.074
Тютюнопушене	0.801	0.520	2.227	0.803	6.175	0.124

PE - parameter estimate; SE - standard error; OR - odds ratio; CI - confidence interval.

Проведохме и анализ на факторите за преживян ОМИ и ХАНК при цялата популация. Самостоятелно не идентифицирахме статистически значими фактори [Таблица 9 и 10].

Таб. 9: Анализ на рисковите фактори при пациенти с преживян ОМИ:

Chi-square test

Показател			преживян ОМИ		Общо	P
			Не	Да		
артериална хипертония	Не	N	21	0	21	0,052
		%	24,7%	0,0%	21,6%	
	Да	N	64	12	76	
		%	75,3%	100,0%	78,4%	
дислипидемия	Не	N	36	4	40	0,552
		%	42,4%	33,3%	41,2%	
	Да	N	49	8	57	
		%	57,6%	66,7%	58,8%	
Обезитет	Не	N	71	10	81	0,986
		%	83,5%	83,3%	83,5%	
	Да	N	14	2	16	
		%	16,5%	16,7%	16,5%	
Диабет	Не	N	67	10	77	0,718
		%	78,8%	83,3%	79,4%	
	Да	N	18	2	20	
		%	21,2%	16,7%	20,6%	
тютюнопушене	Не	N	59	8	67	0,847
		%	69,4%	66,7%	69,1%	
	Да	N	26	4	30	
		%	30,6%	33,3%	30,9%	

Таб. 10: Анализ на рисковите фактори при всички пациенти с ХАНК:

Chi-square test

Показател			ХАНК		Общо	P
			Не	Да		
артериална хипертония	Не	N	19	2	21	0,229
		%	24,1%	11,1%	21,6%	
	Да	N	60	16	76	
		%	75,9%	88,9%	78,4%	
дислипидемия	Не	N	34	6	40	0,450
		%	43,0%	33,3%	41,2%	
	Да	N	45	12	57	
		%	57,0%	66,7%	58,8%	
Обезитет	Не	N	64	17	81	0,166
		%	81,0%	94,4%	83,5%	
	Да	N	15	1	16	
		%	19,0%	5,6%	16,5%	
Диабет	Не	N	63	14	77	0,852
		%	79,7%	77,8%	79,4%	
	Да	N	16	4	20	
		%	20,3%	22,2%	20,6%	
тютюнопушене	Не	N	58	9	67	0,052
		%	73,4%	50,0%	69,1%	
	Да	N	21	9	30	
		%	26,6%	50,0%	30,9%	

По отношение на рисковите фактори самостоятелно при всички стентирани пациенти не открихме статистическа значимост за настъпване на рехоспитализации. По отношение на смъртността, обаче, имаме потенциални статистически значими фактори: предходен инсулт ($p < 0.017$) и МИ ($p < 0.047$), като наличието на инсулт повишава риска от смърт почти 4 пъти ($OR=3.765$).[Таблица 11 и 12]:

Таб. 11: Множествен регресионен анализ по отношение на рискови фактори, пол и възраст.

Показател			рехоспитализации относно ССС		Общо	χ^2	Df	P
			Не	Да				
Пол	Мъже	N	30	27	57	0,449	1	0,503
		%	68,2%	75,0%	71,3%			
	Жени	N	14	9	23			
		%	31,8%	25,0%	28,8%			
Възрастова група	≤ 65 години	N	19	14	33	0,151	1	0,698
		%	43,2%	38,9%	41,3%			
	> 65 години	N	25	22	47			
		%	56,8%	61,1%	58,8%			
преживян ИМИ	Не	N	21	17	38	0,002	1	0,964
		%	47,7%	47,2%	47,5%			
	Да	N	23	19	42			
		%	52,3%	52,8%	52,5%			
преживян ОМИ	Не	N	39	31	70	0,115	1	0,734
		%	88,6%	86,1%	87,5%			
	Да	N	5	5	10			
		%	11,4%	13,9%	12,5%			

ХАНК	Не	N	36	29	65	0,021	1	0,886
		%	81,8%	80,6%	81,3%			
	Да	N	8	7	15			
		%	18,2%	19,4%	18,8%			
артериална хипертония	Не	N	8	10	18	1,046	1	0,307
		%	18,2%	27,8%	22,5%			
	Да	N	36	26	62			
		%	81,8%	72,2%	77,5%			
дислипидемия	Не	N	18	17	35	0,321	1	0,571
		%	40,9%	47,2%	43,8%			
	Да	N	26	19	45			
		%	59,1%	52,8%	56,3%			
Обезитет	Не	N	37	32	69	0,384	1	0,535
		%	84,1%	88,9%	86,3%			
	Да	N	7	4	11			
		%	15,9%	11,1%	13,8%			
Диабет	Не	N	33	30	63	0,822	1	0,365
		%	75,0%	83,3%	78,8%			
	Да	N	11	6	17			
		%	25,0%	16,7%	21,3%			
тютюнопушене	Не	N	31	26	57	0,03	1	0,862
		%	70,5%	72,2%	71,3%			
	Да	N	13	10	23			
		%	29,5%	27,8%	28,8%			

Таб. 12: Анализ на пол, възраст, рискови фактори и коморбидности по отношение на смъртност:

Показател			Починал		Общо	χ^2	df	P
			Не	Да				
Пол	Мъже	N	42	16	58	0,921	1	0,337
		%	68,9%	80,0%	71,6%			
	Жени	N	19	4	23			
		%	31,1%	20,0%	28,4%			
Възрастова група	≤ 65 години	N	28	5	33	2,726	1	0,099
		%	45,9%	25,0%	40,7%			
	> 65 години	N	33	15	48			
		%	54,1%	75,0%	59,3%			
преживян ИМИ	Не	N	34	5	39	5,7	1	0,017
		%	55,7%	25,0%	48,1%			
	Да	N	27	15	42			
		%	44,3%	75,0%	51,9%			
преживян ОМИ	Не	N	56	15	71	3,93	1	0,047
		%	91,8%	75,0%	87,7%			
	Да	N	5	5	10			
		%	8,2%	25,0%	12,3%			
ХАНК	Не	N	47	18	65	1,594	1	0,207
		%	77,0%	90,0%	80,2%			
	Да	N	14	2	16			
		%	23,0%	10,0%	19,8%			
артериална	Не	N	14	4	18	0,076	1	0,783

гипертония		%	23,0%	20,0%	22,2%			
	Да	N	47	16	63			
		%	77,0%	80,0%	77,8%			
дислипидемия	Не	N	27	9	36	0,003	1	0,954
		%	44,3%	45,0%	44,4%			
	Да	N	34	11	45			
		%	55,7%	55,0%	55,6%			
Обезитет	Не	N	52	18	70	0,29	1	0,590
		%	85,2%	90,0%	86,4%			
	Да	N	9	2	11			
		%	14,8%	10,0%	13,6%			
Диабет	Не	N	49	15	64	0,258	1	0,612
		%	80,3%	75,0%	79,0%			
	Да	N	12	5	17			
		%	19,7%	25,0%	21,0%			
тютюнопушене	Не	N	43	15	58	0,151	1	0,698
		%	70,5%	75,0%	71,6%			
	Да	N	18	5	23			
		%	29,5%	25,0%	28,4%			

За да оценим факторната зависимост приложихме и многофакторна бинарна логистична, регресия, резултатите от която са представени в [Таблица 13]:

Таб. 13: многофакторна бинарна логистична, регресия при пациенти с преживявн ИМИ и ОМИ:

Показател	PE	SE	OR	95% CI		p
преживявн ИМИ	1,326	0,590	3,765	1,185	11,968	0,025
преживявн ОМИ	1,311	0,732	3,710	0,884	15,566	0,073

PE - parameter estimate; SE - standard error; OR - odds ratio; CI - confidence interval

Каротидната артериална болест в изследваната популация обхваща както десния, така и левия каротиден басейн, което обаче няма статистически значима зависимост по отношение на честота на предишен инсулт и/или МИ, както и по отношение на повторни хоспитализации и смъртност [Таблица 14].

Таб. 14: Корелация между локализацията на каротидни стенози (ляво/дясно) и появата на сърдечно - съдови инциденти:

Показател			преживян ИМИ		Общо	χ^2	df	P
			Не	Да				
стеноза на дясна АСС	Не	N	31	29	60			0,321 ^F
		%	86,1%	93,5%	89,6%			
	Да	N	5	2	7			
		%	13,9%	6,5%	10,4%			
стеноза на дясна АСЕ	Не	N	33	30	63			0,379 ^F
		%	91,7%	96,8%	94,0%			
	Да	N	3	1	4			
		%	8,3%	3,2%	6,0%			
стеноза на дясна АСІ	Не	N	14	9	23	0,72	1	0,397
		%	38,9%	29,0%	34,3%			

	Да	N	22	22	44			
		%	61,1%	71,0%	65,7%			
стеноза на лява АСС	Не	N	34	30	64	0,646 ^F		
		%	94,4%	96,8%	95,5%			
	Да	N	2	1	3			
		%	5,6%	3,2%	4,5%			
стеноза на лява АСЕ	Не	N	35	30	65	0,914 ^F		
		%	97,2%	96,8%	97,0%			
	Да	N	1	1	2			
		%	2,8%	3,2%	3,0%			
стеноза на лява АСІ	Не	N	13	9	22	0,38	1	0,538
		%	36,1%	29,0%	32,8%			
	Да	N	23	22	45			
		%	63,9%	71,0%	67,2%			

F - Fisher's Exact Test

Показател			преживян ОМИ		Общо	χ^2	df	p
			Не	Да				
стеноза на дясна АСС	Не	N	52	8	60	1,14	1	0,284
		%	91,2%	80,0%	89,6%			
	Да	N	5	2	7			
		%	8,8%	20,0%	10,4%			
стеноза на дясна АСЕ	Не	N	53	10	63			0,388 ^F
		%	93,0%	100,0%	94,0%			
	Да	N	4	0	4			
		%	7,0%	0,0%	6,0%			
стеноза на дясна АСІ	Не	N	18	5	23	1,28	1	0,258
		%	31,6%	50,0%	34,3%			
	Да	N	39	5	44			
		%	68,4%	50,0%	65,7%			
стеноза на лява АСС	Не	N	55	9	64			0,360 ^F
		%	96,5%	90,0%	95,5%			
	Да	N	2	1	3			
		%	3,5%	10,0%	4,5%			
стеноза на лява АСЕ	Не	N	56	9	65			0,158 ^F
		%	98,2%	90,0%	97,0%			
	Да	N	1	1	2			
		%	1,8%	10,0%	3,0%			
стеноза на лява АСІ	Не	N	21	1	22	2,78	1	0,095
		%	36,8%	10,0%	32,8%			
	Да	N	36	9	45			
		%	63,2%	90,0%	67,2%			

Наличието на съпътстваща атеросклеротична съдова патология (ИБС с/без коронарни интервенции, ПАБ с/без периферни интервенции) не корелира с по - висока честота на повторни хоспитализации. Въпреки това, пациентите с инсулт са с по - висока смъртност ($p < 0.01$), както и тези с предходна коронарна интервенция ($p < 0.023$).

Не всички пациенти от изследваната популация бяха със сигнификантна и/или високостепенна стеноза, позволяваща интервенционална намеса. Някои от тях бяха с оклузия на едната вътрешна каротидна артерия [Таблица 15 и 16]:

Таб. 15: Разпределение на пациентите от изследваната популация по брой/процент на оклудирана АСІ:

Оклузия	N	%
Не	86	87,8
Да	12	12,2
Общо	98	100,0

Таб. 16: Разпределение на пациентите от изследваната популация по брой/процент на високостепенни стенози:

високостепенна стеноза	N	%
Не	30	30,6
Да	68	69,4
Общо	98	100,0

От особен интерес беше оценката на концентрациите на биомаркерите ADMA, HCY и вит. В12. Сравнителният анализ показва, че плазмените нива на ADMA и HCY при пациенти с КАБ са значително повишени в сравнение с контролната група. За стойностите на вит. В12 не се установи сигнификантна разлика [Таблица 17]:

Таб. 17: Сравнителен анализ на изследваните биомаркери при пациенти с КАБ и контролна група:

Маркери	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Вит. В 12 (pg/mL)	Контролна	22	513,55	619,00	187,98	150,00	747,00	0,312
	КАБ	31	480,48	459,00	270,37	150,00	1200,00	
HCY (umol/L)	Контролна	22	11,87	8,81	9,99	7,42	50,00	<0,001
	КАБ	31	25,87	23,80	10,30	13,10	50,00	
ADMA (umol/L)	Контролна	22	0,72	0,68	0,19	0,50	1,30	<0,001
	КАБ	31	1,16	1,19	0,08	1,00	1,29	

Освен това проведохме анализ на биомаркерите при цялата популация пациенти като потенциални фактори за преживян ИМИ [Таблица 18]:

Таб . 18: Анализ на vB12, HCY и ADMA като потенциални фактори при пациенти с преживян ИМИ:

Mann-Whitney test

Показател	преживян ИМИ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
В 12 (pg/mL)	Не	12	493,08	467,00	287,08	150,00	1200,00	0,916
	Да	18	490,11	437,50	263,20	176,00	1200,00	
НСУ (umol/L)	Не	12	30,03	29,40	11,23	13,10	50,00	0,062
	Да	18	23,41	20,65	9,23	13,10	50,00	
ADMA (umol/L)	Не	12	1,18	1,21	0,09	1,00	1,29	0,202
	Да	18	1,15	1,12	0,07	1,07	1,29	

Използвайки ROC анализ, ние установихме стойностите на ADMA и HCY, над които рискът от MACE в изследваната група пациенти значително нараства: 0,91 $\mu\text{mol/L}$ за ADMA и $> 12,25 \mu\text{mol/L}$ за HCY [табл. 19, 20], [Фигури 8, 9]:

Таб. 19: ROC анализ на стойностите на ADMA и HCY:

Маркери	AUC	SE	P	95% CI	
B 12 (pg/mL)	0,582	0,082	0,312	0,422	0,742
HCY (umol/L)	0,923	0,053	<0,001	0,820	1,000
ADMA (umol/L)	0,922	0,053	<0,001	0,817	1,000

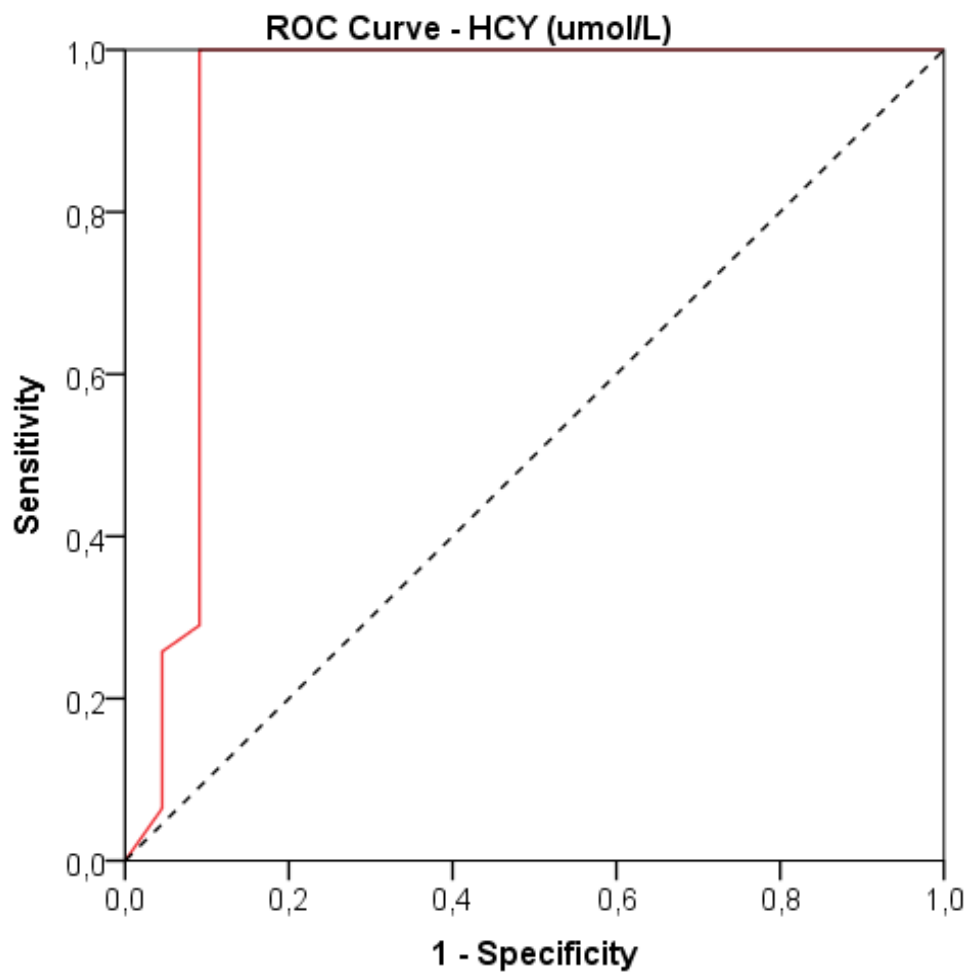
Таб 20: Cut – off стойности на ADMA и HCY:

AUC - Area Under the Curve

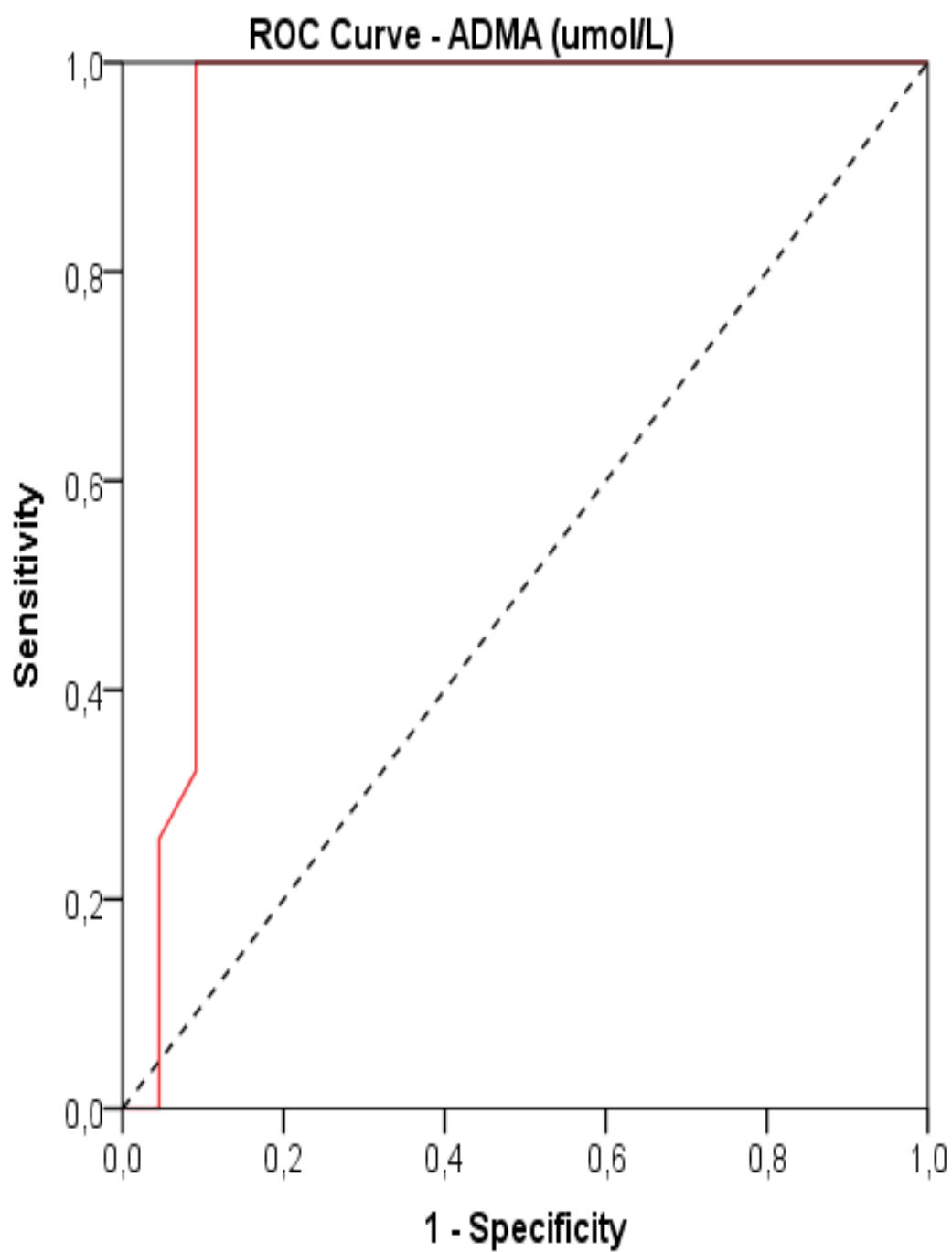
Маркери	Cut-off	Sensitivity	Specificity
HCY (umol/L)	12,25	1,000	0,909
ADMA (umol/L)	0,91	1,000	0,909

Фигура 8 и 9: ROC криви на стойностите на ADMA и HCY:

Фиг. 8:

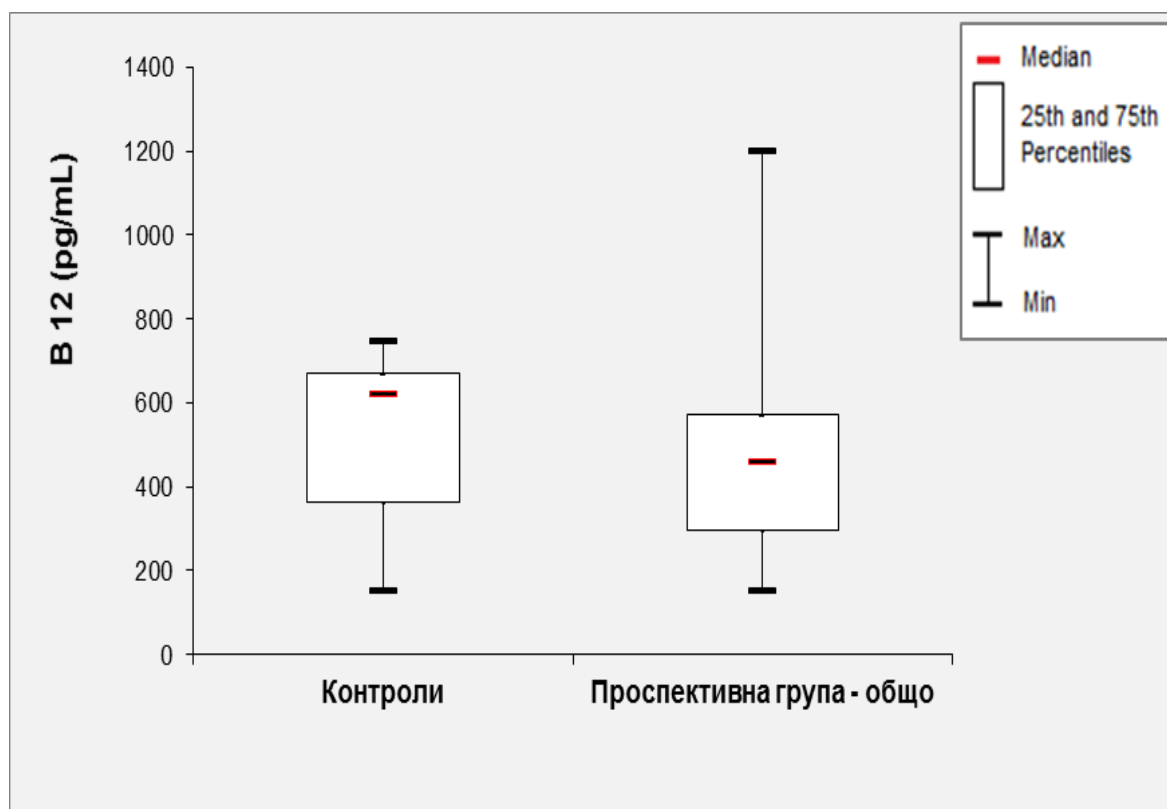


Фиг. 9:

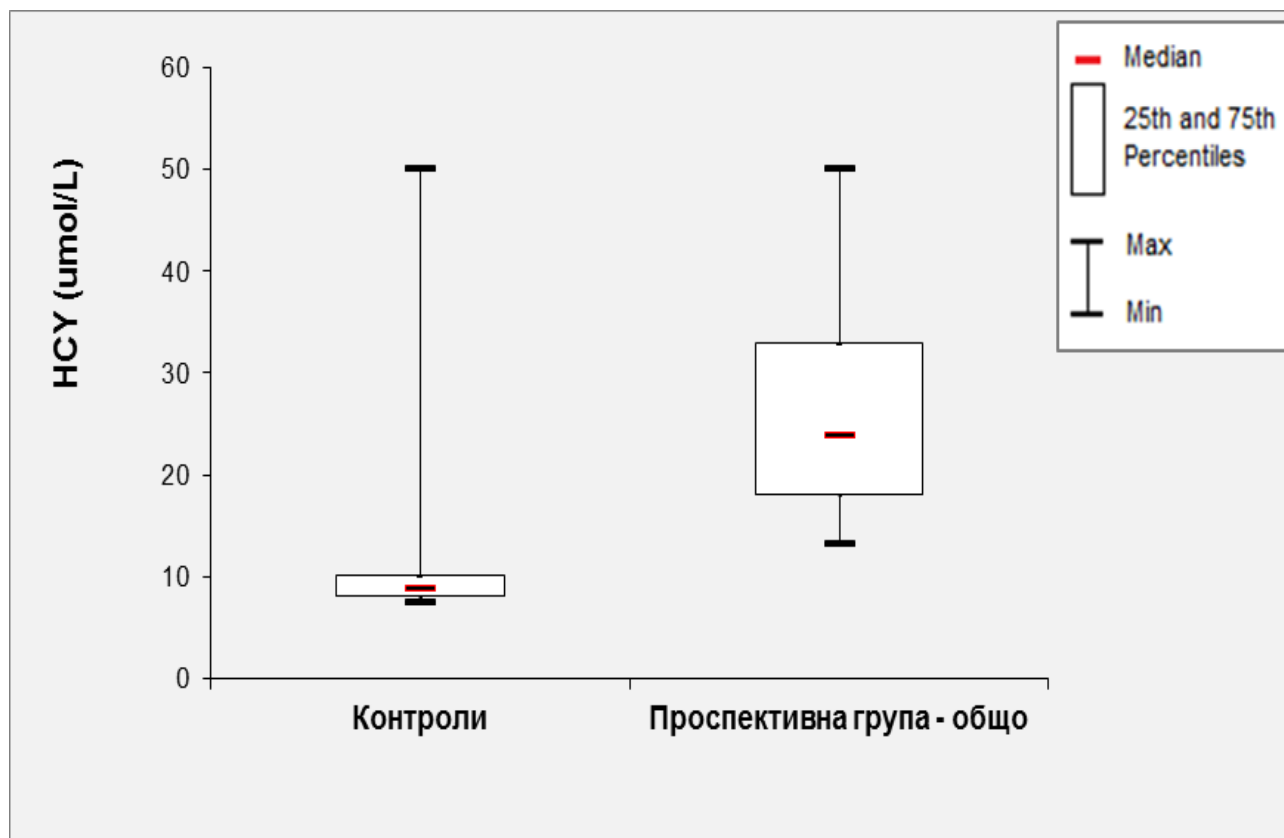


Допълнителна визуализация на стойностите на 25 и 75 перцентил на ADMA, HCY и VB12 [Фигура 10, 11, 12, 13, 14, 15]:

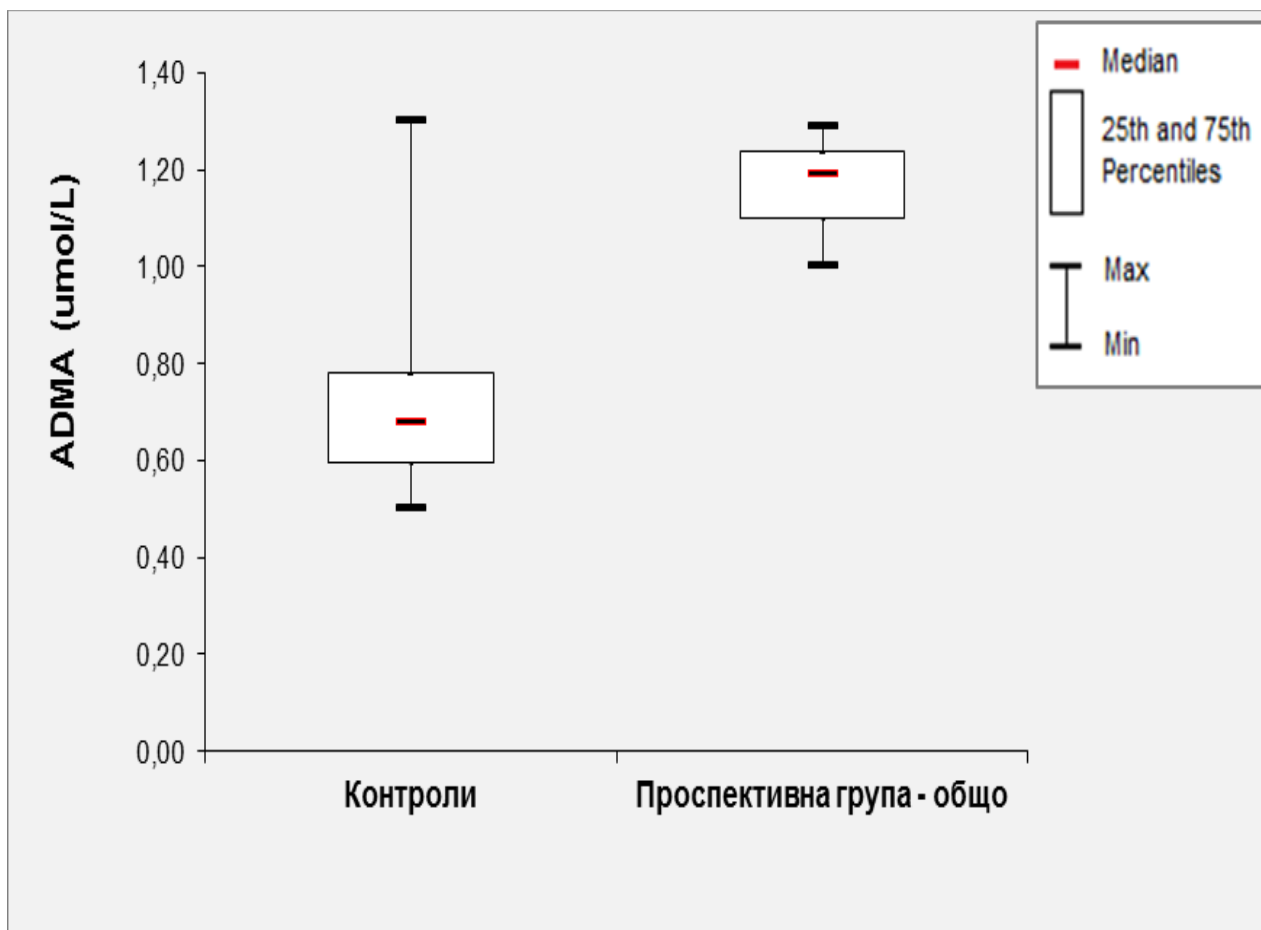
Фиг 10:



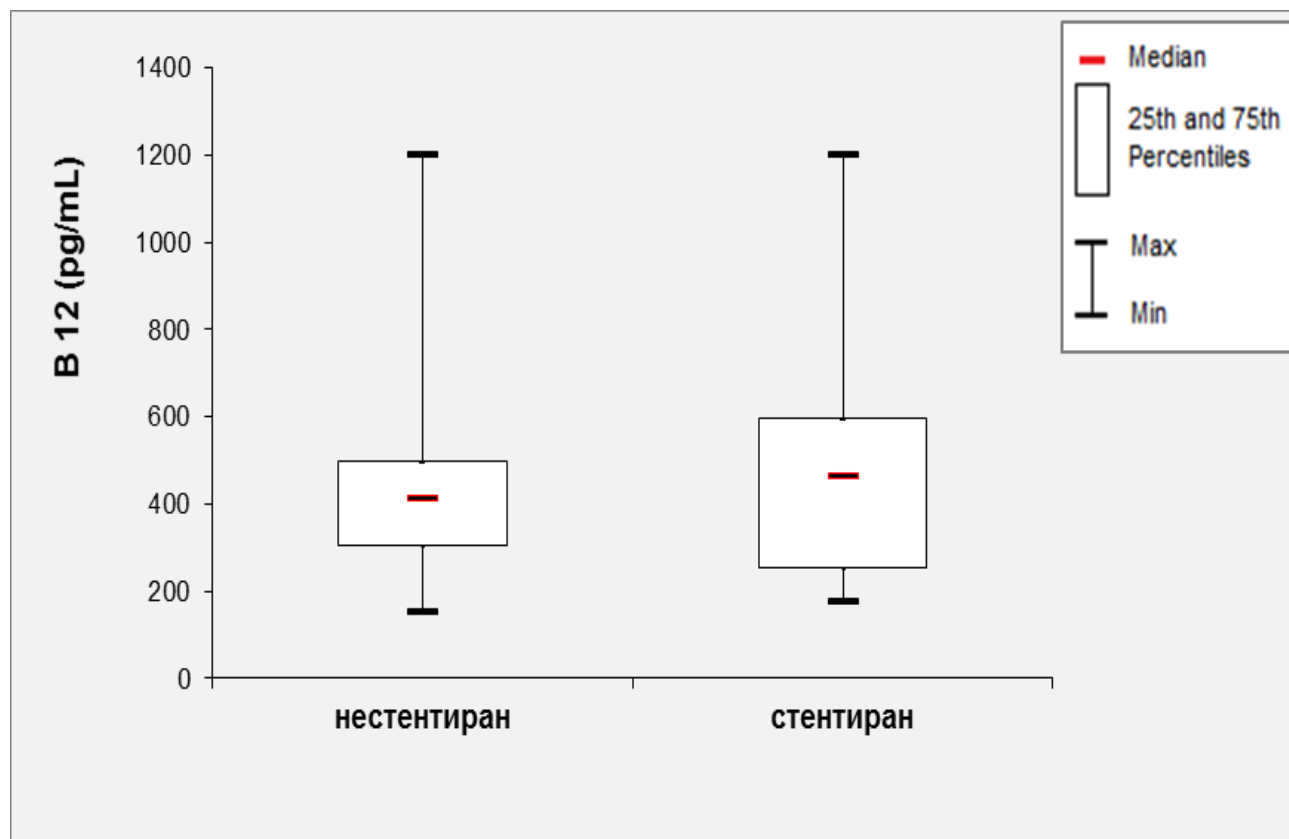
Фиг 11:



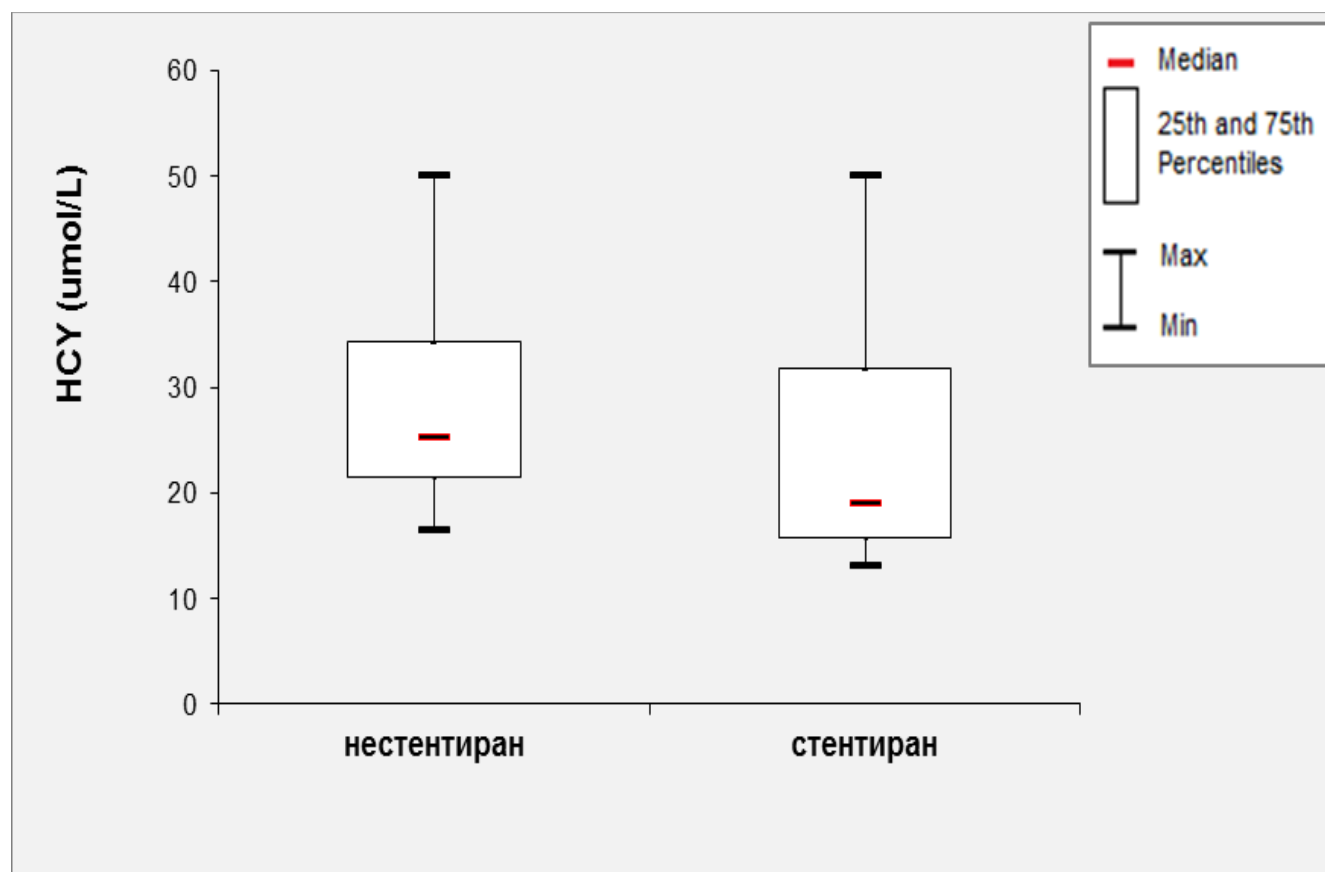
Фиг. 12:



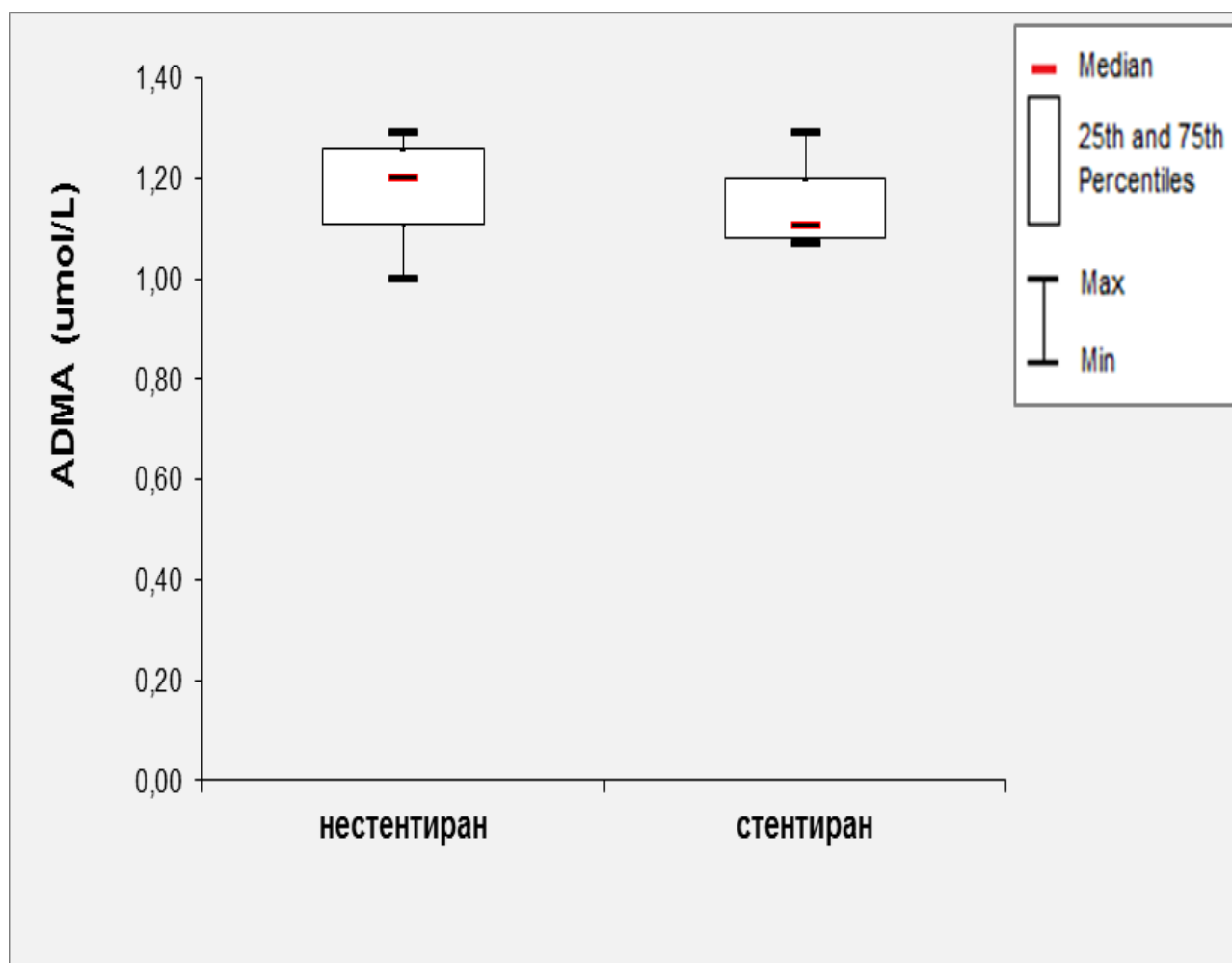
Фиг. 13:



Фиг. 14:



Фиг. 15:



Обсъждане

Проведохме едноцентрово проучване на български пациенти със значима каротидна артериална болест. Изследвана беше българска популация от пациенти, състояща се от мъже и жени в различно числово съотношение, както и в различна възрастова група. Всеки един болен от таргетната група имаше сигнификантна каротидна артериална болест (КАБ) на едната, или двете каротидни артерии, като атеросклеротичното засягане бе както на общата при някои болни, така и на външната и вътрешна сънни артерии. Поради клиничния интерес и с оглед резултатите от статистическите анализи ние акцентуирахме върху пациентите с атеросклеротично засягане на едната, или двете вътрешни сънни артерии. Някои пациенти от групата бяха и с оклузия на една от вътрешните сънни артерии. Повечето изследвани имаха различни придружаващи заболявания, като за целта на изследването отделихме внимание на рисковите фактори и коморбидностите, имащи отношение към сърдечно – съдовата система и към рехоспитализациите и смъртността. Болните бяха оценени спрямо здрави контроли и по друг критерии – изследвани бяха биомаркери, при които имаше убедителни данни, че могат да бъдат предиктор за бъдещи неблагоприятни сърдечно – съдови събития (МАСЕ). Нашата главна цел беше да анализираме прогностичната роля на рисковите фактори и нивата на специфични биомаркери за появата на големи нежелани сърдечно - съдови събития.

Започвайки от демографските и възрастови характеристики е уместно да се спомене, че по – голяма част от пациентите бяха на възраст на 65 г., което според повечето автори покачва рискът за МАСЕ. Ние оценихме, че средната възраст, над която честотата на МАСЕ се покачва сигнификантно е 69.5 г.

Относно етническите и географски различия нашето изследване е съсредоточено върху българска популация, което може да доведе до известни колебания в сравнение с данни, предоставени от други автори, изследвали други етноси, населяващи други

континенти. Редно е да се подчертае, че честотата на сърдечно – съдови заболявания в изследваната популация с последващи МАСЕ е типично изходно висока, поради характерни особености на болните в източна европа (практически регионът е лидер по честота на сърдечно – съдова заболеваемост и на дефицит в профилактиката на ССЗ на европейския континент). Това се дължи не само на генетични, но и на фактори от околната средна, социално – битови условия и манталитет, като някои от особеностите бяха включени като класически рискови фактори (напр. тютюнопушене) в проведеното изследване.

Анализът на РФ показва, че честотата на АХ, ЗД тип 2 и тютюнопушенето е сигнификантно повишена при пациенти с преживян исхемичен мозъчен инсулт, а артериалната хипертония е най – важният рисков фактор за инсулт в нашата изследвана популация. Говорейки за рискови фактори си струва да отбележим и сравним някои важни изследвания на чуждестранни автори в тази насока. Catena C. et al ^[150]. изследват 486 пациента с есенциална хипертония и суспектна субклинична каротидна артериална болест, като установяват, че 34 % от тях имат действително сигнификантни стенози по едната, или двете каротидни артерии, независимо в кой сегмент (най – често вътрешна сънна артерия). При нас установихме, че този процент е по – голям – 78.4 %, което отчасти може би е свързано с етнически и географски различия - по – голямо разпространение на рискови фактори за сърдечно – съдови заболявания и по – голям процент на рехоспитализации и смъртност поради същите причини при страни от балканския полуостров. В друго проследяване са включени 493 пациента с КАБ и преживян лакунарен инсулт, като статистически е изчислено, че дислипидемията и диабетът са били по – значими рисков фактори за мозъчна исхемия, отколкото артериалната хипертония ^[151]. В нашият анализ артериалната хипертония е най – разпространеният и важен рисков фактор за настъпването на МАСЕ. Miura Y et al ^[152] разглежат по – обстойно въпроса за взаимовръзката между дислипидемията и атеросклеротичната болест. Установява се, че при болните с дислипидемия прогресията на КАБ е по – изявена, като нараства и честотата на ИМИ. Според тях това е пряко свързано с повишената концентрация на нивата на LDL и намалена на HDL. Авторите препоръчват освен контрол на нивата на LDL и HDL, така и на триглицериди в референтни граници, тъй като хипертриглицеридемията нерядко се пропуска като важен

фактор за повишаване на сърдечно – съдовия риск. Поради тази причина тя също трябва да е първа цел при приложение на статиновата терапия. Ние също доказахме, че честотата на дислипидемия е значителна – 58.8 % от пациентите с КАБ имат дисбаланс в липидната обмяна, като въпреки че не е сред основните рискови фактори в нашата популация за МАСЕ, тя играе роля за персистиране на вътресъдовото възпаление и морфологична промяна на атеросклеротичната плака. При дислипидемици се наблюдават повече нестабилни атеросклеротични комплекси, отколкото при индивиди с нормални холестеролови нива. Това е свързано впоследствие с повишение на честотата на сърдечно – съдови инциденти. При пациентите със ЗД тип 2 увреждането на съдовата стена се случва по по – различен механизъм, като някои автори изследват серумната miR-16, която е с понижени нива при тези пациенти ^[153]. Различни видове miR са търсен предиктор за бъдещи МАСЕ, което се доказва и от нашето изследване. Тук е уместно да отбележим, че дискусиата и сравненията на всеки рисков фактор поотделно не биха били акуратни, ако не приемем и факта, че РФ взаимно се потенцират – както патогенетично, така и патофизиологично, и водят до не просто аритметична съвкупност от проценти, но до по – ярка изява в клиничен аспект. Поради тази причина за нас беше важно да изследваме взаимовръзката между отделните РФ и появата на МАСЕ. Например, от всички пациенти с КАБ, ние установихме, че 20.6 % са със ЗД тип 2, който заедно с артериалната хипертония и тютюнопушенето повишава честотата на МАСЕ.

По отношение на коморбидностите диабетиците имат повишена честота на исхемична болест на сърцето, в сравнение с пациентите с нормални нива на кръвната захар, като рискът за развитие на генерализирана атеросклероза, обхващаща каротидните артерии при този тип болни нараства ^[154]. Всъщност, говорейки за захарен диабет тип 2, е уместно да се подчертае, че това заболяване не трябва да се разглежда в контекста на тригер само на „локална“ каротидна патология. Освен прякото увреждане на съдовата стена от хипергликемията при диабетици се установяват и някои макроскопски промени по вътрешните органи – натрупване на интра и периорганна мастна тъкан и липидни депозити. Едновременното наличие на тези две патологични отклонения повишават честотата за МАСЕ. Тези болни имат и по – ниска преживяемост, независимо дали е извършено каротидно стентирание, или не ^[155]. Към това трябва да се спомене и повишените нива на липопротеин А, който допълнително увеличава

атеросклеротичната прогресия. Поради тази причина една част от съвременните терапии на това нарушение са PCSK9 – медикаментите.

Честота на захарен диабет тип 2 и артериална хипертония сред пациентите с наднормено тегло, или обезитет е висока. Взаимовръзката между тези две състояние е добре проучена, като по – голяма част от пациентите са с метаболитен синдром. Това е една от причините в нашата популация пациентите с обезитет да са 16.5 %. Някои автори са проследили ефекта на затлъстяването и отлагането на липидни депозити при пациенти с КАБ и метаболитен синдром. Haberka M. et al. ^[156] изследват 391 пациента със суспектна каротидна артериална болест, от които 100 % са имали дислипидемия, 78 % артериална хипертония, 47 % обезитет, 39 % ЗД тип 2 и 66 % са били пушачи. Установено е, че 82 % от пациентите са били със сигнификантна каротидна артериална болест, като възрастта на тези болни пряко корелира със степента на стенозите, локализацията и честотата на нестабилни плаки. Данните показват, че пациенти на средна възраст 61.8 г +/- 8 години са във висок риск от МАСЕ (както и нашите данни доказват, че болни с КАБ > 69.5 г са с повишен риск за сърдечно – съдови инциденти). Според авторите това донякъде е свързано и с локализацията на атеросклеротичната лезия – при по – възрастните пациенти тя е разположена във вътрешната каротидна артерия, което е субстрат за бъдещ ИМИ.

Взаимовръзката между интима – медия дебелината, коморбидностите и метаболитния синдром е разгледана и от Talavera – Garcia et al ^[157]. Пациентите с исхемична болест на сърцето и метаболитен синдром показват по – големи стойности на ИМТ. ИМТ не бе обект на изследване на настоящия труд, но в интерес на изчерпателността е уместно да отбележим важноста на изследването на този показател, тъй като той е самостоятелен маркер за субклинична атеросклероза и свързаните с това сърдечно – съдови усложнения.

Важен рисков фактор за нас бе тютюнопушенето, тъй като особено в българската популация този вреден навик потенциира допълнително вътреплаковото възпаление. Mast H. et al. ^[158] разглеждат въпроса за тютюнопушенето отделно като самостоятелен тригер за развитие на високостепенна каротидна стеноза. Установява се, че пациенти, пушещи повече от 20 цигари дневно имат сигнификантно по – тежка атеросклероза в

каротидния басейн в сравнение с непущачите (OR, 2.2; 95% CI, 1.6 to 3.1). Някои от наблюдаваните девиации в резултатите авторите свързват с различни етнически и географски различия. Това до каква степен изследваната популация има зависимост към тютюнопушене също е доста вариабилно и зависещо не само от географско положение, но и от възраст, пол и социално – битови условия. В нашата популация този процент бе 30.9. По отношение на анатомичните зони на засегнатите от атеросклеротичния процес каротидни артерии би било добре да отбележим, че обект на клиничен интерес в настоящия труд са лезиите, ангажиращи основно вътрешната сънна артерия в левия, или десен каротиден басейн. Предвид турболентната природа на кръвотока, преминаващ в бифукацията и булбуса, както и поради някои локални фактори, тези зони са най – рискови за възникването на плаки. Това, заедно и с факта, че вътрешната сънна артерия има главно отношение към мозъчната перфузия, са основание интервенционалните процедури да са насочени основно в тези части на а. каротис. Поради тази причина някои автори ^[159] са изследвали различни части на а. каротис при пациенти с реализиран исхемичен инсулт (2656 души) и транзиторна исхемична атака (208 души), като са установили, че процентът на сигнификантни стенози по външната каротидна артерия са едва 4.9 %, докато тези на вътрешната – 37.5 %. Пушачите в тази група са дали значително по – висока честота на стенози по външната каротидна артерия. Не е намерена статистическа значимост, обаче, за броя на цигарите и степента на засягане на вътрешната каротидна артерия.

В изследваната популация пациенти с КАБ след стентирание бе важно да оценим наличието на атеросклеротично засягане в други съдови басейни, тъй като генерализираната атеросклеротична болест е с по – висока честота за МАСЕ. В нашето изследване установихме, че близо половината от пациентите с известна КАБ са имали исхемична болест на сърцето, а около 12 % - периферна артериална болест. Известно е, че генерализираната атеросклероза увеличава не само честотата на МАСЕ, но и намалява драстично качеството на живот на болните. Поради тази причина за нас беше важно да сравним и тези данни с данните на други автори. Според Jung H et al. ^[160] от 231 пациента с периферна артериална болест 72.7 % са били с нискостепенна стеноза на част/части от а. каротис, 12,1 % са били със сигнификантни стенози, а 11.3 % с високостепенни. Авторите, обаче, не са посочили честота на МАСЕ, но според тяхното

изследване двете заболявания се потенцират взаимно. Ние установихме, че пациенти с КАБ и с преживян сърдечно – съдов инцидент (ОМИ и/или ИМИ) имат сигнификантно по – висока честота на рехоспитализации и смъртност при нашето проследяване, в сравнение със здрави контроли. Същото се потвърждава и от Shore S. et al. ^[161], които правят едногодишно проследяване на пациенти след ОМИ, като 4.3 – 4.7 % от пациентите биват рехоспитализирани по повод същите усложнения. Това води до последващо влошаване на качеството на живот, както и покачване на смъртността в изследваната група.

Както вече споменахме пациентите на възраст > 69.5 г. са с повишен риск от МАСЕ, но за нашият анализ полът не е статистически значим РФ за МАСЕ. Въпреки противоречивите резултати някои автори акцентуират своите изследвания върху половите особености при пациенти с генерализирана атеросклероза. Gao Z et al. ^[162] описват, че рискът при женската популация за исхемичен мозъчен инсулт нараства на 85 г., докато при мъжете тази граница е по – ниска. Също така мъжете са по – склонни да страдат от лакунарни ИМИ. При каротидната артериална болест тенденцията се запазва – повече мъже страдат от това състояние, но жените са по – склонни за емболични инциденти вследствие на КАБ. Авторите не представят данни за МАСЕ при изследвана група от болни. Предходни изследвания (Williams J et al ^[163]) също доказват хипотезата, че жените са по – предразположеният пол за ИМИ вследствие на КАБ, както и свързаните с това рехоспитализации и смъртност. Както в нашия анализ, Woo S.Y. и сътр.^[164] показват също, че възрастта, хипертонията и тютюнопушенето са независими рискови фактори за каротидно атеросклеротично заболяване. Контролът на рисковите фактори тук е от есенциално значение, поради факта, че по този начин се осъществява стопирането или поне драстичното намаление на атеросклеротичния процес. Това е доказано от доста рандомизирани изпитвания, като дори изолираната систолна АХ (нещо характерно за пациенти над 70 г) е свързана с повишена честота на КАБ - каротидна стеноза е открита при 25% от хипертоничните пациенти, но само при 7% от нормотензивните ($p < 0,001$) [Trell KS. и сътр.^[165]].

Допълвайки тезата за навременния и системен контрол на рисковите фактори, като допълнение на анализа на дислипидемията си струва да покажем един

систематичен преглед на 18 проспективни проучвания, изследващи връзките между нивата на HDL-C и рисковете от инсулт - всяко увеличение с 10 mg/dL на стойностите на HDL-C намалява риска от поява на исхемични инсулти (между 11% - 15%). Освен това високото ниво на серумен общ холестерол (TC) и LDL-C са добре известни основни рискови фактори за исхемичен инсулт ^[166]. Това е и една от причините в съвременните кардиологични гайдлайни да е заложена агресивната статинова терапия като основен терапевтичен подход за редукция на LDL – C и общ холестерол. В зависимост от изчисления риск пациентите имат различен таргет за LDL – C. Контрол на рискови фактори за КАБ означава непременно и контрол на кръвна захар. В друго изпитване, тежка каротидна стеноза е регистрирана при 17/143 пациенти с КАБ (12%); 12 от тях са били диабетици (70%) и 5 – недиабетици (30%). Пациентите със ЗД тип 2 са три пъти по-склонни да развият каротидна стеноза, отколкото тези без ЗД тип 2 (OR 3.152, 95% CI, 2.032-4.889) ^[167].

В нашето проследяване не откриваме връзка между локализацията на каротидната плака – на лявата, или дясна вътрешна каротидна артерия, и честотата на MACE. Въпреки това някои автори коментират по – високата честота на вътреплакови хеморагии в басейна на лявата вътрешна каротидна артерия, което при проследяване на изследваните пациенти е показало по – висока честота на ипсилатерални мозъчни инсулти ^[168].

При изследваната ни група пациенти една малка част бяха с оклузия на едната вътрешна каротидна артерия, без проведено интервенционално лечение. Ние не намерихме статистическа значимост при тези пациенти за поява на MACE. Joseph J et al. ^[169] изследват влиянието на оклузията на вътрешна каротидна артерия при пациенти, преминали през каротидна ендартеректомия или стентирание. При тези пациенти честотата на MACE нараства при извършване на ендартеректомия или ангиопластика. Не са проследени, обаче, пациентите, които са били оставени само на медикаментозна терапия. Някои автори са проследили пациенти с КАБ за едногодишен период, като са ги разделили на две групи – с транзиторна исхемична атака и с исхемичен мозъчен инсулт. След проследяването рискът от смърт е изчислен като почти равен и при двете групи. Взема се предвид необходимостта от вторична превенция на MACE – основно

медикаментозно и чрез подходящ хигиенно – диетичен режим, практика, която и ние препоръчваме ^[170]. Едно от твърденията, които успяхме да докажем бе, че при всички пациенти с КАБ от изследваната група, преживели ОМИ и/или ИМИ рискът за МАСЕ нараства. Това е валидно поради няколко причини. Част от рехоспитализациите при тази група болни са свързани с мозъчно – съдови инциденти и последващото инвалидизиране на болните. Доста често се наблюдават такива инциденти в същата зона на исхемия. Друга част от рехоспитализациите или смърността се дължат на поява на миокарден инфаркт – с, или без ST – елевация при пациенти с доказана коронарна болест. Herlitz J. et al. ^[171] проследяват 921 пациента след преживян остър миокарден инфаркт за едногодишен период, като установяват, че при 16 % от пациентите се наблюдава реинфаркт в същата зона, а 54 % са били рехоспитализирани.

Дотук дискутирахме рисковите фактори и коморбидностите при пациенти с КАБ, като фактор за развитие на МАСЕ. Въпреки, че резултатите по отделно за различните фактори, както и дисонансът с някои автори относно степента на влияние на тези фактори за МАСЕ е голям, общите положения са останали неизменни – когато рисковия профил на пациента е висок, това неизменно води до по – висока честота на МАСЕ, като рискът е кумулативен. Как, обаче стои въпросът за настъпване на МАСЕ при пациенти с повишено количество на изследвани лабораторни маркери (ADMA, HCY, Vb12), и може ли да се направи прогностичен модел, обединяващ рискови фактори за КАБ + лабораторни маркери, участващи в образуване на атеросклеротичната плака и взаимнопотенциращи се? Поради този въпрос прогностичната роля на биомаркерите ADMA и HCY за развитието на МАСЕ също беше изследвана. Асоциацията между прогресията на каротидната артериална болест и стойностите на ADMA вече бе демонстрирана от Zinellu A. и сътр. ^[172]. Нашите данни потвърждават, че нивата на ADMA ясно корелират с наличието на каротидно атеросклеротично заболяване. Agi H. et al ^[173] разглеждат въпроса за настъпването на МАСЕ от гледна точка на няколко биомаркера, сред които и ADMA. След взети проби от 105 пациента с КАБ се установява, че единствено повишените нива на ADMA са доказани чрез многовариантен Cox анализ, като сигнификантен предиктор за МАСЕ. ADMA – нивата също са сигнификантно повишени и при пациенти с ин – стент рестеноза след каротидна ангиопластика.

Интерес предизвиква теорията, че самостоятелното изследване на ADMA може да бъде предиктор за ОМИ и ИМИ при женския пол. Leong T et al: ^[174] проследяват 880 жени за 24 годишен период с наличие на традиционни рискови фактори за атеросклеротична болест. Установява се, че покачване на плазмените концентрации на ADMA само с 0.15 mmol/l повишават с 30 % шанса за настъпване на бъдещи ОМИ и/или ИМИ. Авторите дефинират и тяхната cut – off стойност, над които рискът нараства значително – 0.71 micromol/l. В сравнение с нашите данни тези концентрации са по – ниски с около 0.20 micromol/l. Като обяснение за малката разлика можем да включим различни географски и етнически характеристики в скандинавския регион (проследяването е включвало жители на гр. Гьотенборг).

Една от причините, поради които изследването на ADMA при пациенти с подлежаща ИБС бе особено ценно за нас, е разбирането за уникалната природа на този биомаркер и взаимосвързаността между концентрациите му, ендотелната дисфункция и персистиране на атеросклеротичното възпаление. Почивайки на същата логика и други изследователи развиват теорията за повишен сърдечно – съдов риск при повишени нива на ADMA, като се фокусират върху взаимосвързката между ADMA и изолирана ИБС. Cavisoglu et al. ^[175] изследват 170 високорискови пациента със ЗД 2 тип и ИБС. При проследяването по време на хоспитализацията се установява статистическа значимост на концентрациите на ADMA и взаимосвързката им с появата на ИБС и миокарден инфаркт (STEMI или NSTEMI), като тази взаимосвързка авторите определят като силно сензитивна, включваща и рехоспитализации и смъртност.

Наличието на МСБ на фона на подлежаща КАБ и корелацията с ADMA е един от другите обекти на клиничен и изследователски интерес. Petrova J et al. ^[176] установяват взаимосвързка между стойностите на ADMA и честота на поява на ИМИ при пациенти с КАБ, като се отделя внимание и на терапевтичните стратегии за намаляване на ADMA и риска от последващи съдови инциденти. Изследвани са други маркери при тази група болни (D – dimer, hsCRP), но без установена статистическа значимост. Въпреки, че в близкото минало някои автори са изказвали предположения за корелация между маркерите за възпаление и субклиничния атеросклеротичен процес, впоследствие това не е било напълно доказано. Това бе и една от причините те да не бяха включени в

настоящия труд. Corrado E et al. ^[177] изследват този проблем, като установяват, че има силна връзка между hsCRP и ИМТ, но това не определя по – висок риск за пациенти с КАБ за последващи MACE.

Концентрациите на ADMA при пациенти с генерализирана атеросклероза имат най – голяма сензитивност като предиктор за MACE при пациенти с установена КАБ. Освен това, някои автори изследват и зависимостта на ADMA с атеросклеротични промени в мозъчните малки съдове.

Както и в нашето изследване, Janes F et al. ^[178] определят ADMA като ключов фактор за ендотелна дисфункция и атеросклероза не само на големите съдове, но и на мозъчната микроциркулация. Те изследват 35 пациента със спорадична болест на малките съдове. При тези пациенти концентрациите на биомаркера са били по – високи в сравнени с контролна група, като авторите определят cut – off стойности от 46 ng/ml, над които сензитивността на маркера като предиктор за субклинична атеросклероза нараства над 80 %.

В интерес на изчерпателността би било правилно да подчертаем, че семейството на метиларгинините не се състои само от ADMA. Тъй като и монометиларгинин (ММА) и симетричен диметиларгинин (SDMA) имат сходни ефекти като ADMA (взаимодействие с молекулата на NO, което води до инхибиция на NO синтаза) можем да предположим, че тези аналози на ADMA също биха могли да се използват като предиктори за MACE. Върху тази теза се фокусират Schulze F. et al ^[179]. Те са изследвали метиларгининовите нива при 394 пациента, преживели ИМИ за период от 7.4 години. Авторите установяват, че SDMA е независим предиктор за смъртност след ИМИ. Освен това SDMA има ефект и върху честотата на поява на предсърдно мъждене, както и успоредно с това повишава тромбоцитната агрегация по стените на артериолите, което допълнително определя водещата роля на този биомаркер като предиктор за ИМИ. Въпреки тези и други обнадеждаващи данни за ролята на метиларгинините като предиктор за MACE ние решихме да се фокусираме само върху изследване на ADMA, тъй като ADMA е универсален биомаркер, използван за оценка на ендотелната дисфункция в различни етнически групи. За съжаление авторите, изследвали SDMA и ММА не са посочили cut – off стойности, над които статистически рискът за поява на

ИМИ нараства, поради което ние не можем да сравним концентрациите на изследваните биомаркери от различните аргининови групи.

Hsu C. et al ^[180] разглеждат теорията за ADMA като предиктор за MACE от друг аспект. Те изследват биомаркера при диабетици, установявайки вероятността той да е независим рисков фактор за MACE. ADMA не корелира пряко със стойностите на гликиран хемоглобин, но при нива под 6.5 % повишените ADMA концентрации не се свързват вече с повишаване на честотата на MACE. Авторите изказват предположение, че прогностичната стойност на ADMA при пациенти със ЗД 2 тип може да бъде модифицирана от гликемичните нива. Изследвана е и възможна връзка на ADMA с ИМТ ^[181]. При 712 пациента със средна възраст 62.6 години са установени повишени нива на ADMA (по – високи при мъже, отколкото при жени), като корелацията с дебелината на ИМТ също е право пропорционална. Повишените плазмени концентрации на ADMA не само корелират с прогресията на плаките, особено в каротидната артерия, но също така предсказват и риск от развитие на бъдещи стенотични лезии, миокарден инфаркт и инсулт [Dowsett L. и сътр.] ^[182]. В нашето проучване ние също установихме, както и Selhub J. и сътр. ^[183] връзката между повишените плазмени нива на хомоцистеин и развитието на каротидна атеросклеротична плака. Spense J. ^[184] разглежда проблема с нивата на хомоцистеина и хранителните навици. Воденето на здравословно хранене всекидневно (предимно средиземноморска диета с храни, богати на фибри, зехтин, плодове и зеленчуци, риба) може да намали честотата на поява на инсулт с около 40 % при високорискови пациенти. Това се обяснява и с факта, че ролята на чревната микрофлора е от есенциално значение за преработването на метаболитно токсичните радикали, отделяни в следствие на консумация на обилно количество червено месо и млечни продукти. При този тип пациенти съответно се наблюдава ексцесивно покачване на нивата на хомоцистеин и поддържане на сравнително ниски на VB12.

Моделът на повишени нива на HCY при сравнително ниски на VB12 се доказва и от други автори. Yuan Sh. Et al. ^[185] проучват генетичната предизпозиция при пациенти с повишена експресия на гените, кодиращи плазмените концентрации на витамини от групата „В“, относно количеството на HCY и последващи сърдечно – съдови инциденти. Статистически те доказват, че тази група болни са с по – нисък сърдечно – съдов риск, а

при заместителната терапия с VB12 и съответно намаляването на HCY се наблюдава редукция на риска от инсулт, особено субарахноидална хеморагия.

Обект на интерес не само в нашето проследяване, но и в голям брой международни изпитвания е корелацията между хомоцистеиновите концентрации и рискът от настъпването на инсулт. Ние установихме, че при пациенти с КАБ и преживян ИМИ стойностите на HCY са сигнификантно повишени, спрямо контролната ни група. Ming MS et al. ^[186] изследват 1810 пациента с инсулт, обхващащ голяма церебрална артерия. В тази група всички са имали два или повече рискови фактори – ЗД 2 тип, дислипидемия, артериална хипертония, тютюнопушене и системна алкохолна консумация. Статистически значими са били концентрациите на HCY, изследвани при тази група болни.

Zhang J et al ^[187] също доказват това. Те описват 212 пациента с преживян ИМИ, като изследват гените, отговорни за метаболизма на хомоцистеиновата молекула. Те доказват, че при 81 пациента, развили депресия след мозъчно – съдовия инцидент, HCY нива са значително повишени. Авторите определят като важна част от лечението и превенцията на бъдещи инциденти намаляването на HCY концентрации, като се изказват предположения за целенасочена генна терапия върху геномите, кодиращи определени метаболитни пътища на HCY. Въпреки това тези нови терапевтични методи все още остават дискутабилни и неприложими в клиничната практика. Ние доказахме, че пациенти на средна възраст над 69.5 г. са с повишен риск от МАСЕ. Корелацията между възрастта, рисковите фактори и хомоцистеиновите нива е разгледана и от Sultan M. et al ^[188]. Те проследяват пациенти и от двата пола на възраст между 40 и 75 години за 6 месеца. Изследваната група болни са били хоспитализирани поради исхемичен мозъчен инсулт в различна част на а. церебри, като разпределението на рисковите фактори е било 53.90 % за АХ, 32.60 % за ЗД 2 тип и 29.80 % за тютюнопушене. Установено е, че с нарастване на възрастта на пациентите нарастват и нивата на HCY, като се изказва хипотезата, че при тези пациенти количествата на този маркер може да е в пряка връзка с честотата на поява на исхемичен мозъчен инсулт с последващи хоспитализации. Авторите, обаче, имат нужда от повече изследвания в насока HCY, мозъчен инсулт и сърдечно – съдов (СС) риск, за да докажат, че контрол на рисковите

фактори заедно със суплементацията с витамини от група „В“ може да намали рехоспитализациите поради ИБС, МСБ и последващи сърдечно – съдови инциденти.

В някои други клинични проследявания, осъществени от невролози, се дискутира генерално дали има полза от изследване на НСУ при болни с повишен СС риск и дали тази молекула може да предскаже поява на МАСЕ. Moretti R et al. ^[189] определят важноста на хомоцистеиновата молекула за ендотелната дисфункция и оксидативния стрес, както и ролята ѝ в атеросклеротичната генеза. Те подчертават и важноста на комбинираната терапия с фолиева киселина, Vit. В6 и В12 за намаляване на концентрациите на НСУ, въпреки че остава неясно точно при какъв контингент болни (с каква честота на експресия на рискови фактори) това лечение има най – голяма полза. Съществуват данни, че терапията с определен вид храни и суплементи намаляват хроничното възпаление и атеросклеротичната прогресия. Това е най – вече свързано с факта, че ендотелната дисфункция започва в ранна фаза при подрастващи с установен дефицит на VB12. Те имат повишени нива на циркулиращ плазмен ADMA ^[190].

Говорейки за конкретни атеросклеротични зони, можем да отбележим, че коронарните артерии са едни от първите засегнати. Siri P et al. ^[191] изследват 131 пациента с доказани ангиографски атеросклеротични лезии. Предходните изследвания на авторите са показали повишени нива на НСУ при тези пациенти. Всички те са имали поне един модифицируем рисков фактор, както и ниски нива на VB12. Siri et al. доказват в тяхната популация, че ниските нива на VB12 са свързани с повишен риск от наличие на коронарна атеросклероза, независимо от концентрациите на НСУ.

Пациентите с исхемична болест на сърцето са само една малка част от засегнатите от генерализираната атеросклеротична болест. Поради тази причина някои автори се фокусират върху наличието на екстракардиални усложнения и тяхната взаимовръзка с изследвани биомаркери. Ние успяхме да докажем, както и Vjoklund et al. ^[192] взаимовръзката между повишените нива на НСУ и настъпването на ИМИ. Vjoklund et al. разглеждат тази корелация и от гледна точка на концентрациите на VB12, въпреки липсата на явна статистическа значимост на пациентите с дефицит на VB12 и последващ ИМИ. Въпреки, че тези и други автори доказват корелация между намалените нива на VB12 и появата на МАСЕ, ние не успяхме да докажем статистическа значимост на

пациентите ни (въпреки явния рисков профил и коморбидности) по отношение на дефицит на VB12 спрямо контролната ни група, както и повишената честота на изява на MACE. Редно е да се подчертае, че изследваните пациенти с КАБ след каротидно стентирание са с различна атеросклеротична изява и съдови инциденти, като стойностите на HCY и ADMA са сигнификантно повишени независимо от VB12, като концентрациите на VB12 се доближават до тези в контролната група. Поради този факт ние не можем да препоръчаме категорично суплементация с фолиева киселина и VB12 при пациенти с КАБ и известни рискови фактори като първична профилактика срещу последващи рехоспитализации и смъртност. Още повече, че тази терапия не се доказва като ефективна и безопасна при някои контингенти болни. Campbell N et al. ^[193] показват данни, че при пациенти на терапия с фолиева киселина и VB12 могат да възникват забавяне във фармакодинамичните и кинетични свойства на някои медикаменти, намаляване на абсорбцията на цинк, хиперсензитивни реакции, както и повишен афинитет към заразяване с някои тропически болести (малария). Не е за пренебрегване и факта, че повишените концентрации на суплементи могат да маскират някои хематологични заболявания.

Обсъждайки терапията с Vit B12 е необходимо да се подчертае, че по отношение на стойностите на Vit B 12 не открихме статистически значима разлика между групата пациенти с тежка каротидна артериална болест и контролната група. Въпреки това, някои други автори са показали, че високата доза витамин В 12 може да забави атеросклеротичната прогресия. ^{[194], [195], [196]}. Robertson J et al. ^[197] разглеждат 421 пациента (215 мъже и 206 жени) на средна възраст 66 години, повечето от които с изявени рискови фактори за сърдечно – съдови заболявания. Установява се, че при 17 % има дефицит в плазмените концентрации на VB12. При тази група пациенти също се регистрират по – големи участъци от каротидна атеросклероза, респективно стенозите са по – голям процент. Dundar M. et al ^[198] правят връзка с високите стойности на ADMA с дефицитът на вит B12. Според тях ендотелната дисфункция, нарастването на ИМТ и началото на атеросклеротичната прогресия започват с намалена плазмена концентрация на VB12. При високи дози заместваща терапия с VB12 би могло да се повлияе на плазмената концентрация на ADMA и да се забави атеросклеротичния процес.

Ние опитахме да намерим определени стойности на биомаркерите ADMA и HCY, над които рискът от MACE нараства значително. Нашите статистически анализи показаха, концентрациите са съответно за ADMA > 0,91 $\mu\text{mol/L}$, а за HCY > 12.25 $\mu\text{mol/L}$. Yucel H et al. [199] анализират също тези стойности при пациенти с исхемична болест на сърцето. Според тях плазмените концентрации на ADMA са 0.9 +- 3. 0.7 +- 3 (p = 0.01), а на HCY 12.4 +- 5, 9.8 +- 2 (p = 0.03), което кореспондира и с нашето изследване. Те доказват, че количеството на ADMA и HCY са повишени при пациенти с исхемична болест на сърцето и представляват независим рисков фактори за настъпването ѝ.

Особено ценни според нас са резултатите от проведения ROC анализ, чрез който установихме специфични cut – off стойности за ADMA и HCY в българска популация, над които рискът от MACE нараства значително (някои други автори, дискутирайки КАБ определят 0.66 $\mu\text{mol/L}$ [200], и >1.2 $\mu\text{mol/L}$ [201] като cut – off стойности за ADMA). Тези твърдения се доказват от повечето изследователи, анализирали ADMA и HCY при пациенти с каротидна артериална болест, или генерализирана атеросклероза, като някои от тях установяват убедително, че по – високите нива на ADMA са свързани с по – висок риск от MACE [202].

Въз основа на получените данни можем да обобщим:

1. Пациенти с КАБ (с или без каротиден стент) на възраст над 69,5 години (чувствителност 61 %, специфичност 73 %, AUC 0,63, p <0,05) с ADMA > 0,91 $\mu\text{mol/L}$ и HCY > 12,25 $\mu\text{mol/L}$ имат по-висока честота на MACE - 31,6 % в сравнение с 20,4 % за тези под 69,5 години (p < 0,001). От друга страна, пациентите с предшестващ инсулт са с повишена честота на MACE (OR 3,503, CI 1,564 - 4,751), както и тези с преживян МИ (OR 4,289, CI 2,347 - 5,782, p <0.05).
2. Пациенти с КАБ (с или без каротиден стент) на възраст над 69,5 години с известна АХ и тютюнопушене и ADMA > 0,91 $\mu\text{mol/L}$ и HCY > 12,25 $\mu\text{mol/L}$ са с повишен риск от MACE (OR 3,377, CI 2,015 - 5.127).

Заклучение

От направения обстоен анализ при изследваната група от пациенти разгледахме основните рискови фактори за каротидна артериална болест, като обърнахме внимание както на модифицируемите, така и на немодифицируемите. Изследването бе проведено при пациенти както подложени на интервенционално, така и на конвенционално лечение. Установихме като основен рисков фактор за възникването на неблагоприятни сърдечно – съдови събития артериалната хипертония. Основните коморбидности, които включихме в изследваната група бяха тези, които в най голяма степен са свързани със сърдечно – съдово страдание и са най – разпространени в тази част на света – исхемична болест на сърцето, миокарден инфаркт, исхемичен мозъчен инсулт и хронична артериална недостатъчност на долните крайници.

Установихме, че при пациенти с каротидна артериална болест, преживели миокарден инфаркт и исхемичен инсулт, честотата на рехоспитализации и смъртност нараства. Това е свързано и с факта, че пациентите с преживян инсулт имат сигнификантно по – голяма честота на придружаваща артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет тип 2 или тютюнопушене, което се доказва и от нашите статистически анализи. Въпреки това някои рискови фактори изолирано не показаха убедително влияние върху рехоспитализациите и смъртността – като дилипидемията и обезитетът. Полът също не оказва влияние върху бъдещи неблагоприятни събития, за разлика от годините, които доказахме като самостоятелен рисков фактор. Не намерихме статистическа разлика за повишаване на честотата на събитията, зависеща от локализацията на каротидните стенози – вляво, или вдясно.

Изследваните биомаркери показаха, че е възможно да се оцени рискът за настъпване на неблагоприятни сърдечно – съдови събития в колаборация с рисковите

фактори и коморбидностите и да се изгради устойчив клиничко – лабораторен модел. В нашето изследване установихме, че повишени концентрации на ADMA и HCY са свързани с по – висок риск от рехоспитализации и смъртност при изследваната група пациенти. Успяхме да предложим cut – off стойности, над които рискът нараства – съответно > 0.91 Mmol/l за ADMA и > 12.5 Mmol/l за HCY. Не открихме, обаче, такава корелация с концентрациите на VB12, въпреки данните, предоставени от други автори.

Изследвайки взаимовръзката между рисковите фактори и лабораторните маркери изградихме прогностичен модел, който може да помогне на клиничните специалисти за прецизиране на диагностично – терапевтичния план. В заключение можем да синтезираме моделът така:

- пациентите с известна стеноза на каротидна артерия с или без интервенционално лечение, на възраст над 69,5 години, с наличие на АХ, ЗД тип 2 и тютюнопушене, и стойности на ADMA / HCY съответно над 0,91/12,25 $\mu\text{mol/L}$, са с повишен риск от MACE. Рискът значително нараства, ако тези пациенти имат предходен мозъчен инсулт и/или инфаркт на миокарда.

Изводи

1. В изследваната популация артериалната хипертония е най – значимият рисков фактор за възникване на мозъчен инсулт.
2. В изследваната група пациенти с каротидна артериална болест потенциалните рискови фактори за неблагоприятни сърдечно – съдови събития са предишен мозъчен инсулт и предшестващ миокарден инфаркт. Наличието на инсулт увеличава почти четири пъти рискът от смърт.
3. Установява се, че пациентите с преживян мозъчен инсулт имат сигнификантно по – висока честота на артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези без инсулт.
4. Честотата на дислипидемии и обезитет не показва статистически сигнификантна разлика между групите пациенти с и без преживян инсулт.
5. При пациентите със сигнификантна каротидна артериална болест, независимо от това дали са с или без имплантиран стент, нивата на ADMA и HCY са статистически значимо по – високи спрямо контролната група – здрави доброволци без каротидна патология.
6. По отношение на стойностите на вит. В 12 не се установи статистическа значима разлика при пациентите с каротидна артериална болест към контролната група.

7. Чрез ROC – анализ се установиха cut – off стойности на изследваните биомаркери за повишен риск от MACE - > 0.91 Mmol/l. за ADMA и > 12.5 Mmol/l за HCY.
8. На базата на получените данни могат да се предложат следните прогностични модели:
- 8.1. Пациентите с каротидна артериална болест (с или без каротиден стент) на възраст > 69.5 г.години със стойности на ADMA > 0.91 Mmol/l и HCY > 12.5 Mmol/l имат сигнификантно по – висока честота на MACE (мозъчен инсулт, миокарден инфаркт, рехоспитализации и смъртност) в сравнение с тези на възраст < 69.5 години.
- 8.2. Пациентите с каротидна артериална болест (с или без каротиден стент) на възраст > 69.5 години с известна артериална хипертония, тютюнопушене, ADMA > 0.91 Mmol/l и HCY > 12.5 Mmol/l са със статистически значим по – висок риск от MACE при проследяването, средно 6.1 години

Приноси

Оригинални:

1. За пръв път у нас е проведено комплексно проучване на прогностичната роля на рисковите фактори и коморбидностите по отношение на сърдечно – съдови събития при пациенти със сигнификантна каротидна болест за 6.1 годишен период.
2. За пръв път в България е оценена прогностичната роля на специфичните биомаркери (ADMA и HCY) за настъпване на неблагоприятни сърдечно – съдови събития, като са дефинирани техните стойности, асоциирани с повишен риск.

Потвърдителни:

1. Установява се, че пациентите с преживян инсулт имат значително по – висока честота на артериална хипертония, захарен диабет тип 2 и тютюнопушене в сравнение с тези без инсулт.
2. Потвърждава се, че артериалната хипертония е най–значимият рисков фактор за възникването на мозъчен инсулт. Наличието на артериална хипертония повишава почти четири пъти риска от инсулт.

3. Потвърждава се, че нивата на биомаркерите ADMA и HCY са сигнификантно по – високи при пациенти с каротидна артериална болест с или без стент, спрямо здрави лица.

4. Потвърждава се ролята на възрастта, артериалната хипертония и тютюнопушенето като основни прогностични фактори в дългосрочен план при пациенти с каротидна артериална болест

Ограничения

Нашето проучване има няколко важни ограничения:

- 1: Това е едноцентрично проучване и резултатите не могат да бъдат екстраполирани за цялата популация с КАБ в нашата страна.
- 2: Някои данни (т.е. вид на имплантирания стент, ангиографски характеристики на каротидна плака) не са представени в това проучване.
- 3: Някои данни при проследяването на пациентите не са директно записани, а взети от епикризи от последващи хоспитализации.

Списък на статиите, свързани с дисертационния труд:

1. Garev A, Runev N, Petrova J, Manov E, Pancheva R, Pencheva V: ARE WE ABLE TO PREDICT MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN BULGARIAN PATIENTS WITH SIGNIFICANT CAROTID ARTERIAL DISEASE? ARCHIVE 2023 MEDICA 1 PAG 267, DOI: 10.19193/0393-6384_2023_1_41.
2. A. Garev¹, N. Runev¹, Yu. Petrova², E. Manov¹, R. Pancheva¹, V. Pencheva. Carotid artery disease – is there anything new in diagnosis and treatment? – General Medicine, 24, 2022, № 5, 53-58.
3. Garev A, Runev N, Petrova J, Manov E, Pancheva R, Pencheva V: Is there biomarkers of prognostic significance in patients with carotid artery disease? Cardiovascular diseases, 2023.

Списък на публикациите във връзка с дисертационния труд:

1. Mortality from heart disease and stroke. In: Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing; 2016.
2. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016; 45: e391–e398.
3. Yannick Béjot¹, Henri Bailly², Jérôme Durier², Maurice Giroud²: Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century, University Hospital and Medical School of Dijon, France.
4. Григоров, Н., Ст Николова, Клинична доплер – ехография, София 1997/Grigorov, N., St. Nikolova, Clinical Doppler - echography, Sofia 1997.
5. Dr C. Miller Fisher and the History of Carotid Artery Disease, *AHA journals*, 1Mar 1996 <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.3.559> *Stroke*. 1996;27:559–566.
6. Eds: J. Bogousslavski, L. Caplan: Uncommon causes of stroke. Cambridge university press, 2001.
7. Wang X, Ishimori N, Korstanje R et al. Identifying novel genes for atherosclerosis through mouse – human comparative genetics. *Sci* 2011; 121; 501 – 7.
8. Fernandez AZ, Siebel AL, El – Osta A. Atherogenic factors and their epigenetic relationship. *Int J. Vasc Med*. 2010. 437809.
9. П. Шотеков, Т. Захариев, В. Хаджидеков, В. Петров, С. Чернинкова, И. Димитров, И. Петров, И. Стайков, Р. Петков, 2008 г. Патология на каротидната артерия – ултразвукова диагноза и лечение *Pathology of the carotid artery - ultrasound diagnosis and treatment* - P. Shotekov, T. Zahariev, V. Hadzydekov, V. Petrov, S. Cherninkova, I. Dimitrov, I. Petrov, I. Staykov, R. Petkov, 2008;
10. Libby P, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis, a progress report. *Tex Heart Inst J*. 2010; 37; 324.
11. Libby P, Paolillo A, Pietrosanto A. An automatic measurement system for the evaluation of carotid intima – media thickness. *IEEE Trabsaction on Instrumentation and Measurement* 2001; 50 1684 – 1691.
12. Hennerici, M.G., M. Daffetshofer. Carotid imaging: Use of ultrasound. In: carotid artery stenosis. Currect and emergering treatment. (Eds. S. Chaturverdi, P. Rothwell). Tylor and Francic group, Boca Raton, London, New York, 2005
13. Petrova J., Marinchev A., Staykov I. IMT review – possibility of early diagnosis of atherosclerosis. *Medical Review* 2004.
14. Манчев, Ив: Епидемиология на рисковите фактори за мозъчно – съдова болест, Ст. Загора 2005 г/Manchev, Iv: Epidemiology of risk factors for cerebrovascular disease, St. Zagora 2005

15. Arasu R, Arasu A, Muller J: Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2021 Nov;50(11):821-825. doi: 10.31128/AJGP-10-20-5664.
16. Farnier M. et al. Future Lipid – altering therapeutic options targeting residual cardiovascular risk. *Curr cardio rep.* 2016, 18:65.
17. Elulu MS, Patiman I, Khaza`ai H et al. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology.* 2016; 24. 1 – 10.
18. Ouweneel AB, Van Eck M. Lipoproteins as modulators of atherothrombosis. From endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vascular Pharmacology.* 2016. 82. 1 – 10.
19. Plakkal Ayyappan J, Paul A, Goo YH. Lipid droplet – associated proteins in atherosclerosis. *Mol med rep.* 2016. 13. 4527 – 34.
20. Uslu B, Cakmak YO, Sehirli U et al. Early Onset of atherosclerosis of the carotid bifurcation in newborn cadavers. *J clin. Diagn. Res.* 2016. 10. AC01 – 5.
21. Christopher J. O'Donnella,b and Roberto Elosuac: Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study, Barcelona, Spain, 2008.
22. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study (ausdiab) – methods and response rates. *Diabetes res clin. Pract.* 2002. 57. 119 – 29.
23. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ res.* 2010. 107. 1058 – 70.
24. Pasquier J, Hoarau – Vechot J, Fakhro K et al. Epigenetics and cardiovascular disease in diabetes. *Curr diab. Rep.* 2015. 15 : 108.
25. Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E et. al. Carotid Plaque, Arterial Stiffness Gradient, and Remodeling in Hypertension. Originally published 8 Sep 2008 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.115972> Hypertension. 2008;52:729–736
26. Sasaki R, Yamano S, Yamamoto Y, Minami S et al. Vascular Remodeling of the Carotid Artery in Patients with Untreated Essential Hypertension Increases with Age. 2002 年 25 卷 3 号 p. 373-379 DOI <https://doi.org/10.1291/hypres.25.373>.
27. Katsiki N, Mikhailidis D. Diabetes and carotid artery disease: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020 Oct; 8(19): 1280. doi: 10.21037/atm.2019.12.153.
28. Henderson, R.D, M. Eliasziw, A.J.Fox, P.M.Rothwell, H.J.Barnett. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid arterial stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) group trial. *Stroke.* 2000.
29. Staikov IN, Arnold M., Mattler HP, Remonda L, Sturzenegger M, Baumgartner RW, Scroth G: Comparison of the ECST, CC and NASCET angiographic methods and ultrasound for the measurements of carotid stenosis. *Journal of Neurology,* 2000

30. Coney Bae, MD,¹ Mauricio Szuchmacher, MD,¹ and John B. Chang, MD: Comparative Review of the Treatment Methodologies of Carotid Stenosis, Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Hofstra North Shore–Long Island Jewish School of Medicine, 215–222, New York, 2015.
31. Hyuk Jae Jung, MD, et al., Redoy Ranjan: Prevalence of carotid artery stenosis in ischaemic heart disease patients in Bangladesh, Department of Cardiac Surgery, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Shahbag, Dhaka 1000, Bangladesh. Published online 2019 Feb 8.
32. Sasaki R, Yamano S, Minami S, Yamamoto J, Hashimoto et al. Vascular Remodeling of the Carotid Artery in Patients with Untreated Essential Hypertension Increases with Age. 2002 p. 373-379 DOI <https://doi.org/10.1291/hypres.25.373>.
33. Reutern G, Goertler M, Bornstein N, Del Sette M et al: Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):916-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
34. Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004 Nov;90(11):1286-90. doi: 10.1136/hrt.2003.025080.
35. Texakalidis P, Gian. S, Tsouknidas I, Song S et al: Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020 May;42(5):1077-1088. doi: 10.1002/hed.26102. Epub 2020 Feb 12.
36. Halliday A et al: Treatment of asymptomatic carotid artery stenosis. *Lancet Neurol*. 2022 Oct;21(10):858-859. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00348-9.
37. Nie J, Hou L, Tan B et al: Correlation between Carotid Stenosis Degree and Blood Pressure Variability in Patients with Carotid Stenosis. *Comput Math Methods Med*. 2022 May 21;2022:4305015. doi: 10.1155/2022/4305015. eCollection 2022.
38. Mortimer R, Nachiappan S, Howlett D et al: Carotid artery stenosis screening: where are we now? *Br J Radiol*. 2018 Oct;91(1090):20170380. doi: 10.1259/bjr.20170380. Epub 2018 Jun 11.
39. Cullen S, Higashida R et al: Endovascular treatment of extracranial carotid artery stenosis: update on carotid angioplasty and stenting. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005 May;15(2):383-95, xi. doi: 10.1016/j.nic.2005.05.004.
40. Kurosaki M, Kurosaki Y, Ikeda H, Yamashita H et al: Clinical features and long-term outcomes of symptomatic low-grade carotid stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Nov;31(11):106779. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106779. Epub 2022 Sep 27.
41. Yoshida K, Miyamoto S et al: Evidence for management of carotid artery stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):230-40. doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0361. Epub 2015 Feb 20.

42. Puccinelli F, Roffi M, Murith N, Sztajzel R et al: Management of carotid artery stenosis. *Rev Med Suisse*. 2017 Apr 26;13(560):894-899.
43. Bogiatzi C, Azarpazhooh M, Sprence J et al: Choosing the right therapy for a patient with asymptomatic carotid stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020 Feb;18(2):53-63. doi: 10.1080/14779072.2020.1729127. Epub 2020 Feb 17.
44. Reiff T, Ringleb P et al: Asymptomatic carotid artery stenosis - treatment recommendations. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 Jun;146(12):793-800. doi: 10.1055/a-1221-7065. Epub 2021 Jun 15.
45. Park S, Rhi S, Chung J, Lee C et al: Rapid Regression of Carotid Artery Stenosis Shortly after Intensive Medical Therapy. *Tomography*. 2022 Feb 21;8(1):543-549. doi: 10.3390/tomography8010044
46. Takai H, Uemura J, Yagita Y, Ogawa Y et al: Plaque Characteristics of Patients with Symptomatic Mild Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1930-1936. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.032. Epub 2018 Mar 20.
47. Praskevas K, Nicolaidis A, Suri J, Saba L et al: Identifying the Vulnerable Carotid Atherosclerotic Plaque in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis. *Angiology*. 2022 Feb;73(2):93-95. doi: 10.1177/00033197211028416. Epub 2021 Jul 2.
48. Kerwin W, Miller Z, Yuan C. et al: Imaging of the high-risk carotid plaque: magnetic resonance imaging. *Semin Vasc Surg*. 2017 Mar;30(1):54-61. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2017.04.009. Epub 2017 Apr 27.
49. Pfister K, Janotta M, Apfelbeck H, Kasprzak P et al: How dangerous is a carotid plaque? *Vasa*. 2013 May;42(3):155-7. doi: 10.1024/0301-1526/a000262.
50. Tan L, Xu Q, Shi R, Zhang G et al: Bioinformatics analysis reveals the landscape of immune cell infiltration and immune-related pathways participating in the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2021 Dec;49(1):96-107. doi: 10.1080/21691401.2021.1873798.
51. Tat J, Psarom I, Daskalopolou S et al: Carotid Atherosclerotic Plaque Alters the Direction of Longitudinal Motion in the Artery Wall. *Ultrasound Med Biol*. 2016 Sep;42(9):2114-22. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.014. Epub 2016 Jun 1.
52. Erlov T, Cinthio M, Edsfeldt A, Segstedt S et al: Determining carotid plaque vulnerability using ultrasound center frequency shifts. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:293-300. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.019. Epub 2016 Jan 15.
53. Sandhold B, Billon A, Entekin R, Sillesen H et al: Inter-Scan Reproducibility of Carotid Plaque Volume Measurements by 3-D Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Mar;44(3):670-676. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.10.018. Epub 2017 Dec 25.

54. Doonan R, Gorgui J, Veinot J, Lai C et al: Plaque echodensity and textural features are associated with histologic carotid plaque instability. *J Vasc Surg.* 2016 Sep;64(3):671-677.e8. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.423. Epub 2016 May 27.
55. Modi N, Kapoor A, Kumar S et al. Utility of carotid intimal medial thickness as a screening tool for evaluation of coronary artery disease in pre-transplant end stage renal disease. *Year : 2006 | Volume : 52 | Issue : 4 | Page : 266-270.*
56. Selwaness M, Hameeteman R, Klooster R et al: Determinants of carotid atherosclerotic plaque burden in a stroke-free population. *Atherosclerosis.* 2016 Dec;255:186-192. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.030. Epub 2016 Oct 14.
57. Bischetti S, Scimeca M, Bonanno E, Federici M et al: Carotid plaque instability is not related to quantity but to elemental composition of calcification. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Sep;27(9):768-774. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.006. Epub 2017 May 31.
58. Gijssen F, Vis B, Barrett H, Zadpoor A et al: Morphometric and Mechanical Analyses of Calcifications and Fibrous Plaque Tissue in Carotid Arteries for Plaque Rupture Risk Assessment. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2021 Apr;68(4):1429-1438. doi: 10.1109/TBME.2020.3038038. Epub 2021 Mar 18.
59. Chicha I, Worner A, Urschel K, Beronov K et al: Carotid plaque vulnerability: a positive feedback between hemodynamic and biochemical mechanisms. *Stroke.* 2011 Dec;42(12):3502-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627265. Epub 2011 Oct 13.
60. Heiland V, Forsell C, Roy J, Hedin U et al: Identification of carotid plaque tissue properties using an experimental-numerical approach. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2013 Nov;27:226-38. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.05.001. Epub 2013 Jun 2.
61. Barrett H, Cunnane E, Kavanagh E, Walsh T et al: Towards the characterisation of carotid plaque tissue toughness: Linking mechanical properties to plaque composition. *Acta Biomater.* 2016 Oct 1;43:88-100. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.042. Epub 2016 Jul 27.
62. Ghasemi M, Nolan D, Lally C et al: Assessment of mechanical indicators of carotid plaque vulnerability: Geometrical curvature metric, plaque stresses and damage in tissue fibres. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020 Mar;103:103573. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.103573. Epub 2019 Dec 17.
63. Smitha B, Joseph P et al: Analysis of Carotid Plaque Using Multifractal method in Ultrasound Images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:943-946. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856759.
64. Abdulsalam M, Feng J et al: The composition of vulnerable plaque and its effect on arterial waveforms. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021 Jul;119:104491. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104491. Epub 2021 Apr 17.

65. Ding S, Zhang M, Zhao Y, Chen W et al: The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *Am J Med Sci*. 2008 Jul;336(1):27-31. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31815b60a1.
66. Kashiwazaki D, Yamamoto S, Akioka N, Hori E et al: Dilated microvessel with endothelial cell proliferation involves intraplaque hemorrhage in unstable carotid plaque. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Jun;163(6):1777-1785. doi: 10.1007/s00701-020-04595-0. Epub 2020 Sep 30.
67. Korte C, Fekkes S, Nederveen A, Manniesing R et al: Review: Mechanical Characterization of Carotid Arteries and Atherosclerotic Plaques. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2016 Oct;63(10):1613-1623. doi: 10.1109/TUFFC.2016.2572260. Epub 2016 May 26.
68. Zhang Y, Galloway J, Welty T et al. Incidence and Risk Factors for Stroke in American Indians. Originally published 22 Sep 2008 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772285> *Circulation*. 2008;118:1577–1584.
69. Akkus Z, Carvalho D, Oord S, Schinkel A et al: Fully automated carotid plaque segmentation in combined contrast-enhanced and B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Feb;41(2):517-31. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.004. Epub 2014 Dec 23.
70. Rimmele D, Borof K, Wenzel J, Jensen M et al: Differential association of flow velocities in the carotid artery with plaques, intima media thickness and cardiac function. *Atheroscler Plus*. 2021 Jul 31;43:18-23. doi: 10.1016/j.athplu.2021.07.020. eCollection 2021 Sep.
71. Morales M, Anacleto A, Filho C, Ledesma S et al: Peak Systolic Velocity for Calcified Plaques Fails to Estimate Carotid Stenosis Degree. *Ann Vasc Surg*. 2019 Aug;59:1-4. doi: 10.1016/j.avsg.2018.12.086. Epub 2019 Feb 22.
72. Park J, Park H et al: Muscle strength and carotid artery flow velocity is associated with increased risk of atherosclerosis in adults. *Cardiol J*. 2017;24(4):385-392. doi: 10.5603/CJ.a2017.0007. Epub 2017 Feb 2.
73. Qiu Y, Dong Y, Mao F, Zhang Q et al: High-Frame Rate Vector Flow Imaging Technique: Initial Application in Evaluating the Hemodynamic Changes of Carotid Stenosis Caused by Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar 8;8:617391. doi: 10.3389/fcvm.2021.617391. eCollection 2021.
74. Haq S, Mathur M, Singh J, Kaur N et al: Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Artery in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Correlation with Various Risk Factors. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):TC01-TC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/25493.9541. Epub 2017 Mar 1.
75. Park J, Park H et al: Muscle strength and carotid artery flow velocity is associated with increased risk of atherosclerosis in adults. *Cardiol J*. 2017;24(4):385-392. doi: 10.5603/CJ.a2017.0007. Epub 2017 Feb 2.

76. Zocalo Y, Bia D et al: Sex- and Age-Related Physiological Profiles for Brachial, Vertebral, Carotid, and Femoral Arteries Blood Flow Velocity Parameters During Growth and Aging (4-76 Years): Comparison With Clinical Cut-Off Levels. *Front Physiol.* 2021 Aug 26;12:729309. doi: 10.3389/fphys.2021.729309. eCollection 2021.
77. Feng X, Ye C, Mu M, Chen H et al: Correlation analysis on retrobulbar vascular hemodynamic characteristics and carotid artery color Doppler ultrasonographic features of amaurosis fugax. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2014 Jun;50(6):421-5.
78. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L et al: Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *J Ultrasound.* 2016 Feb 1;19(2):83-90. doi: 10.1007/s40477-016-0193-6. eCollection 2016.
79. Khan A, Patel J, Desikan S, Chrencik M et al: Asymptomatic carotid artery stenosis is associated with cerebral hypoperfusion. *J Vasc Surg.* 2021 May;73(5):1611-1621.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2020.10.063. Epub 2020 Nov 7.
80. Mazzucco S, Li L, McGurgan I, Tuna M et al: Cerebral hemodynamic effects of early blood pressure lowering after TIA and stroke in patients with carotid stenosis. *Int J Stroke.* 2022 Dec;17(10):1114-1120. doi: 10.1177/17474930211068655. Epub 2022 Jan 7.
81. Iizuka K, Takekawa H, Iwasaki A, Igarashi H et al: Suitable methods of measuring acceleration time in the diagnosis of internal carotid artery stenosis. *J Med Ultrason (2001).* 2020 Apr;47(2):327-333. doi: 10.1007/s10396-019-01000-x. Epub 2020 Jan 7
82. Polak J, Chinetti J, Kremkraf F et al: Doppler Velocity Estimates of Internal Carotid Artery Stenosis: Angle Correction Parallel to the Color Doppler Lumen Versus Parallel to the Artery Wall. *J Ultrasound Med.* 2019 Dec;38(12):3211-3218. doi: 10.1002/jum.15029. Epub 2019 May 23.
83. Lineback C, Stamm B, Sorond F, Caprio F et al: Carotid disease, cognition, and aging: time to redefine asymptomatic disease? *Geroscience.* 2023 Apr;45(2):719-725. doi: 10.1007/s11357-022-00688-z. Epub 2022 Nov 15.
84. Macharzina R, Kocher S, Hoffmann F, Becher H et al: Accuracy of Carotid Artery Stenosis Quantification with 4-D-Supported 3-D Power-Doppler versus Color-Doppler and 2-D Blood Velocity-Based Duplex Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol.* 2020 May;46(5):1082-1091. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.022. Epub 2020 Feb 17.
85. Depmsey R, Varghese T, Jackson D, Wang X et al: Carotid atherosclerotic plaque instability and cognition determined by ultrasound-measured plaque strain in asymptomatic patients with significant stenosis. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):111-119. doi: 10.3171/2016.10.JNS161299. Epub 2017 Mar 10.
86. Victor Aboyans et al.: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS);

87. Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E L Bartelink, Martin Björck, Marianne Brodmann, Tina Cohnert et al. : 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS), August 2017.
88. Brajesh K Lal¹, Robert W Hobson 2nd, Jonathan Goldstein, Madge Geohagan, et al. In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance, *J.Vasc.S.*, Dec 2003.
89. Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). Rutgers, The State University of New Jersey. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) University of Alabama at Birmingham.
90. Hobson R, Lal B, Chaktoura E et al. Carotid artery stenting: analysis of data for 105 patients at high risk. *Journal of Vascular Surgery* Volume 37, Issue 6, June 2003, Pages 1234-1239.
91. Volkers E, Algra A, Kappelle L, Jansen O et al: Prediction Models for Clinical Outcome After a Carotid Revascularization Procedure. *Stroke*. 2018 Aug;49(8):1880-1885. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020486.
92. Hagiwara Y, Takao N, Takada T, Shimizu T et al: Contrast-enhanced carotid ultrasonography and MRI plaque imaging to identify patients developing in-stent intimal hyperplasia after carotid artery stenting. *Med Ultrason*. 2019 May 2;21(2):170-174. doi: 10.11152/mu-1774.
93. Koklu E, Gencer E et al: Plaque morphology effect on periprocedural asymptomatic cerebral embolism in carotid artery stenting using first-generation carotid stents: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Kardiol Pol*. 2022;80(3):307-314. doi: 10.33963/KP.a2022.0014. Epub 2022 Jan 18.
94. Петров, И., Ю. Джоргова, Гроздински Л., Желева, И., Чирков, Ал. Ангиопластика и стентирание на съдове на аортната дъга. *Българска кардиология* 2003/Petrov, I., Yu. Jorgova, Grozdinski L., Zheleva, I., Chirkov, Al. Angioplasty and stenting of vessels of the aortic arch. *Bulgarian Cardiology* 2003.
95. Петров, И., Карамфилов К., Станева, М., Чирков, Ал. Ендоваскуларно лечение на вертебрална артерия. *Ангиология и съдова хирургия*. 2005 г/Petrov, I., Karamfilov K., Staneva, M., Chirkov, Al. Endovascular treatment of vertebral artery. *Angiology and vascular surgery*. 2005
96. Volkov S, Mytsyk S, Naumov S, Korobkov A et al: Intravascular ultrasound-guided internal carotid artery stenting. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(4):41-52. doi: 10.33529/ANGIO2019419.
97. Nishio M, Yano Y, Emura T, Takano K et al: Carotid Artery Stenting in a Tortuous Artery Results: A Case Report. *No Shinkei Geka*. 2020 Jul;48(7):615-620. doi: 10.11477/mf.1436204240.

98. Patel N, Heuser R et al: Which embolic protection device is ideal during carotid artery stenting? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018 Nov 15;92(6):1136-1137. doi: 10.1002/ccd.27963.
99. Ball S, Rogers S, Kanesalingam K, Taylor R et al: Carotid plaque volume in patients undergoing carotid endarterectomy. *Br J Surg.* 2018 Feb;105(3):262-269. doi: 10.1002/bjs.10670. Epub 2018 Jan 8.
100. Staffa R, Novotny T et al: Carotid stenosis--diagnosis and treatment. *Vnitr Lek.* 2015 Dec;61(12):1049-66.
101. Hobson R, Lal B, Chaktoura E, Goldstein J et al: Carotid artery stenting: analysis of data for 105 patients at high risk. *J Vasc surg*, 2003
102. Layer S, White C, Hopkins N et al. Carotid Artery Revascularization in High-Surgical-Risk Patients Using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ: 1-Year Outcomes in the BEACH Pivotal Group. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan, 51 (4) 427–434.
103. Macharzina R, Muller C, Vogt M et al. The SAPPHIRE criteria, history of myocardial infarction and diabetes predict adverse outcomes following carotid endarterectomy similar to stenting. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(5): 589–598. Published online 2019 Sep 25. doi: 10.1007/s00392-019-01546-3.
104. Montorsi P, Mancini E, Galli S, Teruzzi G et al: Intolerance to occlusion during carotid artery stenting with proximal protection: causes, mechanisms, treatment and prevention. *Minerva Cardiol Angiol.* 2022 Dec;70(6):751-764. doi: 10.23736/S2724-5683.22.06246-9.
105. Bae E, Vo T et al: Carotid Artery Angioplasty and Stenting for Atherosclerotic Plaque with Mobile Intimal Flap. *Ann Vasc Surg.* 2018 May;49:310.e1-310.e3. doi: 10.1016/j.avsg.2018.01.071. Epub 2018 Apr 4.
106. Smith S.C, P. Greenland, s.M. Grundy. Prevention conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high – risk patients for primary prevention. *Circulation* 2000
107. Dimitrios Tsikas et al: Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes, *Cardiovascular Diabetology*, 17, 2018.
108. Solovyeva L, Shmonin A, Emanuel Yu, Stolyarov M et al: THE CLINICAL LABORATORY MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOTIC STROKE. *Klin Lab Diagn.* 2015 Oct;60(10):12-6.

109. Loscalzo J, Handy DE. Epigenetic modification: basic mechanism and role in cardiovascular disease. (2013 G.C). *Pulm. Circ.* 2014; 4; 169 – 74.
110. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 87 – 104.
111. Perla – Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H: Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids.* 2015; 213; 747 - 749
112. Emsley AM, Jeremy JV, Gomes GN et al. Investigation of the inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide mediated relaxation of rat isolated aorta. *Brit J pharmacology* 1999; 126; 1034 – 1040.
113. Abdulle AM, Pathan JY, Moussa N et al. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease. *Nutr. Neuroscience* 2010; 13: 2 – 7.
114. Omoike O, Paul T, Ridner S, Awasthi M et al: Association between smoking status and homocysteine levels and possible effect modification by cholesterol and oestradiol. *Biomarkers.* 2020 Mar;25(2):126-130. doi: 10.1080/1354750X.2019.1705395. Epub 2019 Dec 26.
115. Jacobsen, D.W. Practical chemistry of homocysteine and other thiols. In *homocysteine in health and disease*. Eds: Carmel R and Jacobsen D.W. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2001, p: 9 – 20.
116. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvement of endothelial and neuronal nitric oxide. *Pflugers Arch.* 2016 Jul 14.
117. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2001;104: 2570 – 2575.
118. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N English Journal Med.* 2003; 348; 595 – 600.
119. Harker LA, Ross R, Slichter SJ et al. Homocysteine – induce atherosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J clinical inv.* 1996; 58: 733 – 740.
120. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Review Clinical Pharmacology.* 2015; 8; 212 – 219.
121. Zhou J, Werstuck GH, Lhotak S et al. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice. *FASEB J.* 2008; 22; 2570 – 2576.
122. Hayenes WG. Hyperhomocysteinemia. Vascular function and atherosclerosis. Effect of vitamins. *Cardiovascular drugs and therapy* 2002; 16; 393 – 396.
123. Gheflati A, Bashiri R, Anari A, Reza J et al: The effect of apple vinegar consumption on glycemic indices, blood pressure, oxidative stress, and homocysteine in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: A randomized controlled clinical trial.

124. Qujeq D, Omran TS, Hosini L. Correlation between total homocysteine, low – density lipoprotein cholesterol and high – density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction. *Clinical Biochemistry*. 2001; 34; 99 – 101.
125. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiology*. 2006; 48; 915 – 923.
126. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing foliv acid intakes. *JAMA* 1995; 274; 1050 – 1055.
127. Hodis H, Wendy J, Dustin L et al. High – dose B vitamin Supplementation and progression of subclinical atherosclerosis. A randomized controlled trial. *AHA Journals*. 2009.
128. Xia X, Li X, Wang L, Ma J et al: Supplementation of folic acid and vitamin B₁₂ reduces plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2014 Sep;21(9):1586-90. doi: 10.1016/j.jocn.2013.11.043. Epub 2014 May 6.
129. Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *European Heart Journal*. 2009; 30: 1144 – 1150.
130. Molnar T, Pusch G, Papp V, Feher G et al: The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Sep;23(8):2206-2214. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.002. Epub 2014 Jul 10.
131. Szabo P, Lantos J, Nagy L, Keki S: l-Arginine Pathway Metabolites Predict Need for Intra-operative Shunt During Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Dec;52(6):721-728. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008. Epub 2016 Nov 10.
132. Cyr A, Huckaby L, Shiva S, Zuckerbraun B et al: Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
133. Godo S, Shimokawa H et al: Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017 Aug;109:4-10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019. Epub 2016 Dec 14.
134. Zierler E.(Ed.), Strandness's duplex scanning in vascular disorders (4th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2010), pp. 87-100.
135. Luneburg N, Harbaum L, Hennigs J: The endothelial ADMA/NO pathway in hypoxia-related chronic respiratory diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:501612. doi: 10.1155/2014/501612. Epub 2014 Feb 25.
136. GajECKi D, Gawrys J, Wisniewski J, Fortuna P et al: A Cross-Talk between the Erythrocyte L-Arginine/ADMA/Nitric Oxide Metabolic Pathway and the Endothelial Function in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2021 Jul 4;13(7):2306. doi: 10.3390/nu13072306.

137. Triches C, Mayer S, Quinto B, Batista M et al: Association of endothelial dysfunction with cardiovascular risk factors and new-onset diabetes mellitus in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 May;20(5):935-941. doi: 10.1111/jch.13269. Epub 2018 Mar 31.
138. Rainer H. Böger, Stefanie M. Bode-Böger, Andrzej Szuba, et al: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): A Novel Risk Factor for Endothelial Dysfunction 1998.
139. Latika Sibal,¹ Sharad C Agarwal,^{1,*} Philip D Home,¹ and Rainer H Boger² :The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease, · Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; 2Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, 2010, doi: 10.2174/157340310791162659..
140. Julio A Chirinos, Robert David, J. Alexander Bralley, Humberto Zea-Diaz et al: Abstract 1196: Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitors, Arterial Hemodynamics And Subclinical Vascular Disease: A Population-based Study, *AHA Journals*, Originally published 28 Oct 2008.
141. Bouras G, Deferos S, Tousoulis D et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) ⊕: a promising biomarker for cardiovascular disease ? *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13; 185 – 200.
142. Sibal L, Agarwal S.C. Home PD et al. The role of assymetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial disfunction and cardiovascular disease, *Cur. Cardiology R*, 2010; 6; 85 – 90.
143. Jurgens K, Fuchs A, Tsikas D, Kanzelmeyer N et al: Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA) dimethylaminohydrolase (DDAH) activity in childhood hypercholesterolemia type II. *Amino Acids*. 2012 Aug;43(2):805-11. doi: 10.1007/s00726-011-1136-3. Epub 2011 Nov 11.
144. Nishiyama Y, Otsuka T, Ueda M et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle aged Japanese men. *Japanese Neurology Science* 2014; 338; 88 – 91.
145. Sibal L, Agarvaw SC, Home PD. Carotid IMT as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrom*. 2011; 25 – 30.
146. Furuki K, Adachi H, Enomoto M et al. Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima – media thickness progression: six – year prospective srudy using carotid ultrasonography. *Hypertension R*. 2008; 31; 1189.
147. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K et al. Assymetric dimethiylarginine is related yo the predicted stroke risk in middle – aged Japanese men. *Japanese neurology science*. 2014; 338; 88 – 90.

148. Lenka Hajduková, Ondřej Sobek, Darina Prchalová, Zuzana Bílková, Martina Koudelková, Jiřina Lukášková and Inka Matuchová: Biomarkers of Brain Function and Injury: Biological and Clinical Significance: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid—A Normative Study, Volume 2015 | Article ID 379071 | <https://doi.org/10.1155/2015/379071> Czech Republic.
149. Magenta A, Sileno S, Agostino M, Persiani F et al: Atherosclerotic plaque instability in carotid arteries: miR-200c as a promising biomarker. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Nov 21;132(22):2423-2436. doi: 10.1042/CS20180684. Print 2018 Nov 30.
150. Catena C, Collusi G, Url M, Nait F, Senchi L. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* Volume 9, Issue 3, March 2015, Pages 167-175.
151. Inzitari D, Iliasz M, Sharpe B L, Fox A J, Barnett H. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group First published February 8, 2000, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.54.3.660>.
152. Miura Y, Suzuki H. Dyslipidemia and atherosclerotic carotid artery stenosis. Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan. *Vessel Plus* 2019;3:1.10.20517/2574-1209.2018.69© The Author(s) 2019.
153. Badacz R, Przewlocki T et al. MicroRNA-134-5p and the Extent of Arterial Occlusive Disease Are Associated with Risk of Future Adverse Cardiac and Cerebral Events in Diabetic Patients Undergoing Carotid Artery Stenting for Symptomatic Carotid Artery Disease. *Molecules* 2022, 27(8), 2472; <https://doi.org/10.3390/molecules27082472>
154. Kasami R, Kaneto H, Katakami N et al. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and the Presence and Extent of Coronary Stenosis in Type 2 Diabetic Patients With Carotid Atherosclerosis but Without History of Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2011;34(2):468–470. <https://doi.org/10.2337/dc10-1222>.
155. Gabrielli R, Castrucci T, Siani A, Smedile G et al: Common Carotid Artery Endovascular Clamping Associated to Flow Inversion for Neuroprotection Improves the Carotid Stenting Outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2022 Jul;83:e3-e5. doi: 10.1016/j.avsg.2022.03.005. Epub 2022 Mar 22.
156. Haberka M, Skilton M, Biedron M et al. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. Volume 33, Issue 4, April 2019, Pages 302-306.
157. Garcia E, Lista J, Rios A et al. Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study). Published: April 11, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153096>.

158. Mast H, Thompson J, Lin F et al. Cigarette Smoking as a Determinant of High-Grade Carotid Artery Stenosis in Hispanic, Black, and White Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. Originally published 1 May 1998 <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.5.908> Stroke. 1998;29:908–912.
159. Ji R, Pan Y, Yan H et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. BMC Neurology volume 17, Article number: 120 (2017).
160. Jung H, Lee S, Kim H et al. Association between carotid artery stenosis and peripheral artery disease. Medicine (Baltimore). 2019 Feb; 98(6): e14163. Published online 2019 Feb 8. doi: 10.1097/MD.00000000000014163.
161. Shore S, Smolderen K, Kennedy K et al. Health Status Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction After Rehospitalization. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002883> Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2016;9:777–784.
162. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. Medicine in Novel Technology and Devices Volume 4, December 2019, 100025.
163. Williams J, Chimowitz M, Cotsonis G et al. Gender Differences in Outcomes Among Patients With Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. Originally published 31 May 2007 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.482240> Stroke. 2007;38:2055–2062.
164. Woo Y, Joh H, Han A. et al.: Prevalence of the risk factors in carotid arterial disease, Vascular Center, Heart Vascular and Stroke Institute, Samsung Medical Center Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea. 2017. PMID: 28121957, PMCID: PMC5287981, DOI 10.1097/MD.
165. Tyrrell S, Alcorn G, Wolfson K Jr, et al.: Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh. 1993. PA 15261. PMID: 8446969, DOI: 10.1161/01.str.24.3.355.
166. Miura Y, Suzuki H: Dyslipidemia and atherosclerotic carotid artery stenosis, Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, 2019, Japan.
167. De Angelis M, Scrucca L, Leandri M et al: Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease. PMID: 12848305.
168. Larson A et al. Left-sided carotid arteries have a higher prevalence of intraplaque hemorrhage than right-sided: An asymmetric conundrum. Neuroradiol J. 2020 Dec; 33(6): 494–500. Published online 2020 Dec 5. doi: 10.1177/1971400920970920.
169. Joseph J, Ricotta, Gilbert R et al. The influence of contralateral occlusion on results of carotid interventions from the Society for Vascular Surgery Vascular Registry. Journal of vascular surgeon. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.036>.

170. Olson D, Marguette C, Wengin P et al. Death and Rehospitalization after Transient Ischemic Attack or Acute Ischemic Stroke: One-year Outcomes from the Adherence Evaluation of Acute Ischemic Stroke–Longitudinal Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* Volume 22, Issue 7, October 2013, Pages e181-e188.
171. Herlitz J, Bjorn W, Sjolín R et al. Prognosis during one year of follow-up after acute myocardial infarction with emphasis on morbidity. *Clinical Cardiology*. First published: January 1994. <https://doi.org/10.1002/clc.4960170104>.
172. Zinellu A, Sotgia S, Porcu P et al.: Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. 2011. PMID: 21288172. DOI: 10.1515/CCLM.2011.121.
173. Ari H, Ari S, Erdogan E et al. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart and Vessels* volume 25, pages19–26 (2010).
174. Leong T, Zylberstein D, Graham I, Lissner L et al: Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 May;28(5):961-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.156596. Epub 2008 Feb 21.
175. Cavisoglu E, Ruwende C, Chopra V, Poludasu S et al: Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):226-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.034. Epub 2009 Nov 5.
176. Petrova J, Manolov V, Vasilev V, Zlatareva D et al: ADMA--a Possible Marker for Early Therapeutic Outcome in Acute Stroke. *Clin Lab*. 2015;61(11):1653-8. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150402.
177. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K et al: An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Feb;17(1):1-11. doi: 10.5551/jat.2600. Epub 2009 Dec 24.
178. James F, Cifu A, Pessa M, Domenis R et al: ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease. *Sci Rep*. 2019 Oct 2;9(1):14207. doi: 10.1038/s41598-019-50778-w.
179. Schulze F, Carter A, Schwedhelm E, Ajjan R et al: Symmetric dimethylarginine predicts all-cause mortality following ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010 Feb;208(2):518-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.039. Epub 2009 Jul 23.
180. Hsu C, Hsu P, Chung M, Lin S et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. *Cardiovascular Diabetology* volume 13, Article number: 156 (2014).

181. Furuki H, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: An epidemiological study. *Atherosclerosis* Volume 191, Issue 1, March 2007, Pages 206-210.
182. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S et al.: ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, College of Medicine, Veterinary, and Life Sciences, The University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, UK. PMID: PMC7563400. PMID: 32962225. Published online 2020 Sep 20. doi: 10.3390/jcm9093026.
183. Selhub J, Jacques F, Bostom G, et al.: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, MA 1995. 02111. PMID: 7816063 DOI: 10.1056/NEJM199502023320502.
184. Spence J: Nutrition and Risk of Stroke. Divisions of Neurology and Clinical Pharmacology, and Director, Stroke Prevention & Atherosclerosis Research Centre, Robarts Research Institute, Western University, 1400 Western Road, London, ON N6G 2V4, Canada. *Nutrients*. Published online 2019 Mar 17. doi: 10.3390/nu11030647.
185. Yuan S, Mason A, Carter P et al: Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med* 2021 Apr 23;19(1):97. doi: 10.1186/s12916-021-01977-8
186. Jin, Ming MS^a; Wang, Ningning MS^a; Li, Xueyan MBBS^a; Zhang, Hao MS et al.: Relationship between *MTHFR C677T*, homocysteine, and ischemic stroke in a large sample of the Han Chinese population. *Medicine* 101(38):pe30562, September 23, 2022. | DOI: 10.1097/MD.00000000000030562.
187. Zhang J, Zeng Ch, Huang X, Liao Q et al.: Association of homocysteine and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase with early-onset post stroke depression. *Front. Nutr.*, 06 December 2022. *Sec. Nutritional Epidemiology* Volume 9 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1078281>.
188. Sultan M, Farooque U, Javed R, Khan M et al: Correlation of Homocysteine Level and Age in Patients with Ischemic Stroke. Published: April 22, 2020. DOI: 10.7759/cureus.7785.
189. Moretti R, Caruso P: The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan; 20(1): 231. Published online 2019 Jan 8. doi: 10.3390/ijms20010231.
190. Dundar M, Torun Y, Celik S, Tartici E et al: Increased asymmetric dimethylarginine in vitamin B12 deficient adolescents. *Cardiol Young*. 2019 Feb;29(2):190-194. doi: 10.1017/S104795111800207X.

191. Siri P, Verhoev P, Kok P et al: Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1998 Oct;17(5):435-41. doi: 10.1080/07315724.1998.10718790.
192. Bjoklund G, Peana M, Dadar M, Lozynska I et al: The role of B vitamins in stroke prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(20):5462-5475. doi: 10.1080/10408398.2021.1885341. Epub 2021 Mar 16.
193. Campbell N et al: How safe are folic acid supplements? Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Calgary, Alberta. PMID: 8694661. *Arch Intern Med.* 1996 Aug;156(15):1638-44.
194. Hodis N, Mack J, Dustin L et al. High-Dose B-Vitamin Supplementation and Progression of Subclinical Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *University of Southern California.* 40(3): 730–736. Published online 2008 Dec 31. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526798.
195. Mitu O, Cirneala A, Lupsan I, et al.: The Effect of Vitamin Supplementation on Subclinical Atherosclerosis in Patients without Manifest Cardiovascular Diseases: Never-ending Hope or Underestimated Effect?. Department of Cardiology, Clinical Emergency Hospital “Sf. Spiridon”, 700111 Iasi, Romania. Published: 9 April 2020.
196. Sameh Attia Amin*, Reem Ali Ibrahim, Mohsen Mahmoud Mahdy et al. Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine (July 2022) Vol. 88, Page 2643-2647.*
197. Robertson J, Lemolo F, Stabler S et al. Vitamin B₁₂, homocysteine and carotid plaque in the era of folic acid fortification of enriched cereal grain products. *CMAJ.* 2005 Jun 7; 172(12): 1569–1573.doi: 10.1503/cmaj.045055.
198. Dundar D, Torun Y, Celik S, Tartici E et al. Increased asymmetric dimethylarginine in vitamin B12 deficient adolescents. Published online by Cambridge University Press: 20 February 2019.
199. Yucel H, Ozaydin M, Dogan A et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* Volume 72, 2012 - Issue 6.
200. Ishan Pl, Chavi Tl, Hamza Rd et. al: Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus.* 2019 Jul; 11(7): e5280. Published online 2019 Jul 30. doi: 10.7759/cureus.5280
201. Muraga K, Nishiyama Y, Otsuka T et al. The asymmetric dimethylarginine level is associated with the predicted stroke risk in Japanese women. *Japanese ater. Thr.* 2014, 21, 641 – 645.
202. Nushiyama Y, Ueda M, Katsura K et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk marker for ischemic stroke. *Neurology science.* 2010; 290; 12 – 14.

