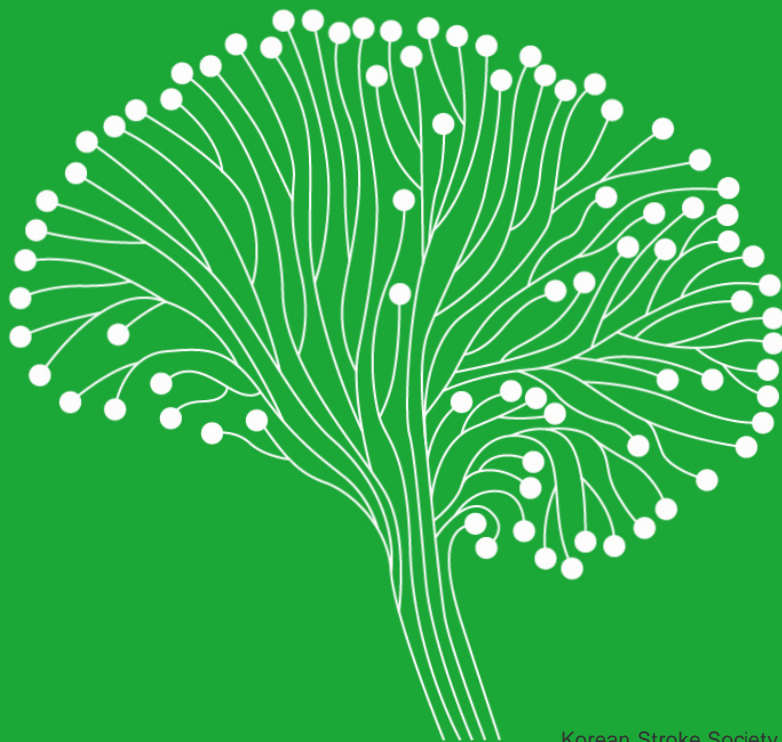


1 뇌졸중 일차예방 Primary prevention of stroke

1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자 Well-documented and modifiable risk factors

1.2.7. 무증상 경동맥협착 Asymptomatic carotid stenosis



1.2. 입증된 조절 가능한 위험인자

Well-documented and modifiable risk factors

1.2.7. 무증상 경동맥협착 Asymptomatic carotid stenosis

서론

개정: 2011.10

무증상 경동맥협착은 연구마다 차이가 있지만 최근에는 6개월 이내 협착 영역에 허혈뇌졸중 증상이 없었던 경우를 무증상 경동맥협착으로 고려하고 있다.¹⁻³ 진단기술의 발전으로 무증상 경동맥협착의 발견이 증가하고 있는데, 65세 이상에서 50% 이상의 협착은 5-10%, 80% 이상의 협착은 약 1% 정도로 보고되고 있다.^{4,5} 50-99%의 무증상 경동맥 협착을 가지고 있는 경우 매년 뇌졸중 발생률은 약 1-3.4%로 알려져 있다.⁶ 무증상 경동맥협착의 치료에 있어 내과적 치료와 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy)을 비교한 임상시험 결과가 1990년대와 2000년대 초반에 발표된 이후, 내과적 치료와 경동맥 혈관성형/스텐트 설치술(carotid angioplasty and stenting)의 발전이 있었으며, 수술방법도 또한 발전하였다. 따라서 환자와 임상외사는 선택의 폭이 넓어졌지만, 한편으로는 어떤 치료법이 최선의 선택인지를 고민해야 한다.

기존의 국내의 권고사항

1. 무증상 경동맥협착 환자에서 뇌졸중의 다른 치료 가능한 위험인자가 있는지를 선별하고 발견된 위험인자에 대하여 집중적인 치료를 해야 한다. (GPP)
2. 50% 이상의 무증상 경동맥협착 환자에서 금기사항이 없는 한 항혈소판제제 치료가 권장된다. (근거수준 IIa, 권고수준 B) 50% 미만인 경우, 환자의 상황에 따라 항혈소판제제 치료 유무를 결정하는 것이 바람직하다. (GPP)
3. 60-99% 무증상 경동맥협착에서 수술 관련 이환율 및 사망률이 3% 미만인 경우 예방적 경동맥 내막 절제술이 추천된다. 수술 대상 환자의 선택에 있어 동반된 질환, 기대 여명, 환자의 선호도와 기타 개인별 요인들을 신중하게 고려하는 것이 필요하다. (근거수준 Ia, 권고수준 A)
4. 중증의 무증상 경동맥협착 환자에서 수술 위험성을 높이는 동반질환이 있는 경우 경동맥 혈관성형술 및 스텐트 설치술이 경동맥 내막절제술의 대안으로 추천될 수 있다. (근거수준 IIa, 권고수준 B)

최근 개정된 외국의 권고사항

1. 2008 European Stroke Organization Guidelines⁷
 - 1) Carotid surgery is not recommended for asymptomatic individuals with significant carotid stenosis (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - NASCET 60-99%), except in those at high risk of stroke (Class I, Level C)
 - 2) Carotid angioplasty, with or without stenting, is not recommended for patients with asymptomatic carotid stenosis (Class IV, GCP)
 - 3) It is recommended that patients should take aspirin before and after surgery (Class I, Level A)
2. 2010 ASA/AHA Primary Stroke Prevention Guidelines⁶
 - 1) Patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be screened for other treatable risk factors for stroke with institution of appropriate lifestyle changes and medical therapy (Class I, Level of Evidence C).
 - 2) Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions and life expectancy, as well as other individual factors, and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences (Class I, Level of Evidence C).
 - 3) The use of aspirin in conjunction with CEA is recommended unless contraindicated because aspirin was used in all of the cited trials of CEA as an antiplatelet drug (Class I, Level of Evidence C).

- 4) Prophylactic CEA performed with <3% morbidity and mortality can be useful in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound) (Class IIa, Level of Evidence A). It should be noted that the benefit of surgery may now be lower than anticipated based on randomized trial results, and the cited 3% threshold for complication rates may be high because of interim advances in medical therapy.
- 5) Prophylactic carotid artery stenting might be considered in highly selected patients with an asymptomatic carotid stenosis (> 60% on angiography, > 70% on validated Doppler ultrasonography, or > 80% on computed tomographic angiography or MRA if the stenosis on ultrasonography was 50% to 69%). The advantage of revascularization over current medical therapy alone is not well established (Class IIb, Level of Evidence B).
- 6) The usefulness of CAS as an alternative to CEA in asymptomatic patients at high risk for the surgical procedure is uncertain (Class IIb, Level of Evidence C).
- 7) Population screening for asymptomatic carotid artery stenosis is not recommended (Class III, Level of Evidence B).

3. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease⁸

진단

- 1) In asymptomatic patients with known or suspected carotid stenosis, duplex ultrasonography, performed by a qualified technologist in a certified laboratory, is recommended as the initial diagnostic test to detect hemodynamically significant carotid stenosis. (Class I, Level of Evidence C)
- 2) It is reasonable to perform duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis in asymptomatic patients with carotid bruit. (Class IIa, Level of Evidence C)
- 3) It is reasonable to repeat duplex ultrasonography annually by a qualified technologist in a certified laboratory to assess the progression or regression of disease and response to therapeutic interventions in patients with atherosclerosis who have had stenosis greater than 50% detected previously. Once stability has been established over an extended period or the patient's candidacy for further intervention has changed, longer intervals or termination of surveillance may be appropriate. (Class IIa, Level of Evidence C)
- 4) Duplex ultrasonography to detect hemodynamically significant carotid stenosis may be considered in asymptomatic patients with symptomatic PAD, coronary artery disease (CAD), or atherosclerotic aortic aneurysm, but because such patients already have an indication for medical therapy to prevent ischemic symptoms, it is unclear whether establishing the additional diagnosis of ECVD in those without carotid bruit would justify actions that affect clinical outcomes. (Class IIb, Level of Evidence C)

- 5) Duplex ultrasonography might be considered to detect carotid stenosis in asymptomatic patients without clinical evidence of atherosclerosis who have 2 or more of the following risk factors: hypertension, hyperlipidemia, tobacco smoking, a family history in a first degree relative of atherosclerosis manifested before age 60 years, or a family history of ischemic stroke. However, it is unclear whether establishing a diagnosis of ECVD would justify actions that affect clinical outcomes. (Class IIb, Level of Evidence C)
- 6) Carotid duplex ultrasonography is not recommended for routine screening of asymptomatic patients who have no clinical manifestations of or risk factors for atherosclerosis. (Class III, Level of Evidence C)

내과적 치료

- 1) Antihypertensive treatment is recommended for patients with hypertension and asymptomatic extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to maintain blood pressure below 140/90 mm Hg. (Class I, Level of Evidence A)
- 2) Patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis who smoke cigarettes should be advised to quit smoking and offered smoking cessation interventions to reduce the risks of atherosclerosis progression and stroke. (Class I, Level of Evidence B)
- 3) Treatment with a statin medication is recommended for all patients with extracranial carotid or vertebral atherosclerosis to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol below 100 mg/dL. (Class I, Level of Evidence B)
- 4) If treatment with a statin (including trials of higher dose statins and higher-potency statins) does not achieve the goal selected for a patient, intensifying LDL-lowering drug therapy with an additional drug from among those with evidence of improving outcomes (ie, bile acid sequestrants or niacin) can be effective. (Class IIa, Level of Evidence B)
- 5) For patients who do not tolerate statins, LDL-lowering therapy with bile acid sequestrants and/or niacin is reasonable. (Class IIa, Level of Evidence B)
- 6) Diet, exercise, and glucose-lowering drugs can be useful for patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis. The stroke prevention benefit, however, of intensive glucose lowering therapy to a glycosylated hemoglobin A1c level less than 7.0% has not been established. (Class IIa, Level of Evidence A)
- 7) Administration of statin-type lipid-lowering medication at a dosage sufficient to reduce LDL cholesterol to a level near or below 70 mg/dL is reasonable in patients with diabetes mellitus and extracranial carotid or vertebral artery atherosclerosis for prevention of ischemic stroke and other ischemic cardiovascular events. (Class IIa, Level of Evidence B)
- 8) Antiplatelet therapy with aspirin, 75 to 325 mg daily, is recommended for patients with obstructive or nonobstructive atherosclerosis that involves the extracranial carotid and/or vertebral arteries for prevention of MI and other ischemic cardiovascular events, although the benefit has not been established for prevention of

stroke in asymptomatic patients. (Class I, Level of Evidence A)

- 9) Antiplatelet agents are recommended rather than oral anticoagulation for patients with atherosclerosis of the extracranial carotid or vertebral arteries with (Class I, Level of Evidence B) or without (Class I, Level of Evidence C) ischemic symptoms.

수술 또는 시술적 치료

- 1) Selection of asymptomatic patients for carotid revascularization should be guided by an assessment of comorbid conditions, life expectancy, and other individual factors and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences. (Class I, Level of Evidence C)
- 2) It is reasonable to perform CEA in asymptomatic patients who have more than 70% stenosis of the internal carotid artery if the risk of perioperative stroke, MI, and death is low. (Class IIa, Level of Evidence A)
- 3) Prophylactic CAS might be considered in highly selected patients with asymptomatic carotid stenosis (minimum 60% by angiography, 70% by validated Doppler ultrasound), but its effectiveness compared with medical therapy alone in this situation is not well established. (Class IIb, Level of Evidence B)
- 4) In symptomatic or asymptomatic patients at high risk of complications for carotid revascularization by either CEA or CAS because of comorbidities, the effectiveness of revascularization versus medical therapy alone is not well established. (Class IIb, Level of Evidence B)

근거

무증상 경동맥협착에 대한 기존의 근거와 개정의 필요성에 대한 새로운 근거는 다음과 같다.

1. 기존의 근거

50% 이상의 무증상 경동맥 협착증에서 아스피린을 사용하는 내과적 치료와 경동맥내막 절제술의 효과를 비교하는 MACE 연구에서는 경동맥 내막절제술군에서 아스피린을 쓰지 않아 심근경색이 유의하게 높았으므로 이후의 모든 연구에서는 항혈소판제의 사용이 권장되고 있다.⁹

무증상 경동맥 협착에서의 내과적 치료와 경동맥 내막절제술을 비교한 3개의 대규모 임상시험이 있었다. 50%이상의 무증상 경동맥협착이 대상이었던 Veterans Affairs Cooperative Study (VACS) 연구에서는 경동맥 내막절제술이 동측 신경학적 증상 (ipsilateral neurologic event) 발생을 2년간 38% 감소시켰다.¹⁰ 60%이상 무증상 경동맥협착을 대상으로 하였던 Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)¹¹와 Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)¹² 연구결과를 종합하면 수술관련합병증 또는 5년 뇌졸중 발생률이 경동맥내막 절제술을 미루거나 내과적 치료만 시행한 군의 11.5%에 비하여 경동맥 내막절제술군에서는 6.0%로 유의하게 낮았다. 세 연구를 메타분석한 결과 약 3%의 수술관련합병

증을 고려하여도, 경동맥 내막절제술은 내과적 치료에 비해서 동측 또는 모든 뇌경색 (ipsilateral stroke and any stroke)을 3년간 약 30% 감소시켰다.¹³ 경동맥 혈관성형/스텐트 설치술은 경동맥 내막절제술의 위험도가 높은 환자에서 뇌졸중 예방효과가 경동맥 내막절제술에 비해 낮지 않았다.¹⁴

2. 새로운 근거

내과적 치료의 발전으로 무증상 경동맥협착 환자에서 뇌졸중 발생률이 감소하고 있다.^{15,16} 인구집단 기반 연구인 Oxford Vascular study는 2002년- 2009년 사이에 일과성허혈발작 또는 뇌졸중이 발생한 환자 1153명 중에서 50% 이상의 무증상 경동맥협착이 발견된 101명 환자들에게 집중적 내과적 치료 (intensive medical therapy)를 시행하면서 무증상 경동맥협착에 의한 일과성허혈발작 또는 뇌졸중 발생을 301 환자-년 (평균 3년) 동안 추적 관찰하였다.¹⁵ 그 결과 무증상 경동맥협착이 있던 혈관영역에서 6건의 뇌허혈 증상(1건의 경미한 허혈뇌졸중과 5건의 일과성허혈발작)이 발생하여, 평균 연간 발생률이 동측 허혈뇌졸중 0.34% (95% CI, 0.01 to 1.87), 장애를 남기는 동측 뇌졸중 0% (95% CI, 0.00 to 0.99), 동측 일과성허혈발작 1.78% (95% CI, 0.58 to 4.16)로 매우 낮았다.

지난 25년간 심한 무증상 경동맥협착 환자의 내과적 치료군에서 뇌졸중 발생위험을 체계적으로 검토 (systematic review)한 연구가 2009년에 발표되었다. 내과적 치료의 발전으로 동측 및 전제 일과성 허혈발작 또는 뇌졸중 발생률이 1980년대 중반 이후 계속 감소하여 2000년대 이후 연구에서는 내과적 치료만 시행하였음에도 불구하고 수술성적이 우수하였던 1990년대에 발표된 주요 임상시험의 수술군의 뇌졸중 발생률과 비슷하거나 오히려 낮아지고 있다.¹⁷

내막절제술과 혈관성형/스텐트 설치술을 비교한 가장 대규모 임상시험인 Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial (CREST) 연구결과가 2010년에 발표되었다.³ 일차결과변수 (primary endpoint)는 수술 또는 혈관성형/스텐트 설치술 30일 이내 뇌졸중, 심근경색, 사망 및 4년 이내 동측 뇌졸중 발생률이었고, 2502명 (1181 무증상 협착, 1321 증상성 협착) 환자를 추적기간 중앙값 2.5년 동안 관찰하였다. 무증상과 증상성 경동맥협착 환자들을 모두 합쳐서 분석하였을 때 일차결과변수의 발생이 스텐트 설치술 7.2%, 수술군 6.8%로 두 치료가 차이가 없는 것으로 결론을 내렸다 (hazard ratio with stenting, 1.11; 95% CI, 0.81 to 1.51; p=0.51). 무증상 경동맥협착 환자들만 따로 분석한 결과 경동맥 혈관성형/스텐트 설치술군과 내막절제 수술군 사이에 일차결과변수 발생률은 차이가 없었다 (5.6% vs. 4.9%; hazard ratio, 1.17; 95% CI, 0.69 to 1.98; p=0.56). 뇌졸중 발생만 분석하였을 때에도 30일 이내 모든 뇌졸중과 30일에서 4년 사이의 동측 뇌졸중 발생이 혈관성형/스텐트 설치술군 4.5%, 수술군 2.7%로 유의한 차이가 없었다 (hazard ratio, 1.86; 95% CI, 0.95 to 3.66; p=0.07). 30일에서 4년 사이의 동측 뇌

졸중 발생도 혈관성형/스텐트 설치술군 2.0%, 수술군 2.4%로 비슷하게 낮아, 두 치료 모두 효과가 장기적으로 잘 유지되었다 (durability). 그러나 혈관성형/스텐트 설치술과 수술을 내과적 치료와 비교하지 못한 제한점이 있으며, 연구진들은 내과적 치료를 하여도 무증상 경동맥협착에 의한 뇌졸중 위험이 높지 않을 가능성이 있다고 언급하였다. 증상성 및 무증상 협착 전체 환자를 분석한 결과, 혈관성형/스텐트 설치술군에서는 뇌졸중 발생이 유의하게 많았고, 경동맥 내막절제술군에서는 심근경색이 더 많이 발생하였다. 그러나 뇌졸중이 심근경색에 비해 환자의 삶의 질을 더 악화시킨 것을 고려하면 두 치료가 동등한 효과를 보였다는 결론에 대한 비판이 있다.¹⁸ 또한 심근경색에는 심전도의 변화만 있는 경우도 포함되었으나 뇌졸중의 경우에는 일과성뇌허혈이 포함되지 않아 형평성에 문제가 있다는 비판도 있다. 무증상 경동맥협착군만 분석하였을 때에도 유의하지는 않았지만 혈관성형/스텐트 설치술군에서 뇌졸중 발생이 높고 (혈관성형/스텐트 설치술군 4.5% vs. 수술군 2.7%; hazard ratio, 1.86; 95% CI, 0.95 to 3.66; p=0.07), 수술군에서 심근경색 발생이 높은 경향을 보였다 (혈관성형/스텐트 설치술군 1.2% vs. 수술군 2.2%; hazard ratio, 0.55; 95% CI, 0.22 to 1.38; p=0.20).

60% 이상 무증상 경동맥협착을 대상으로 경동맥 내막절제술 시행군과 비수술군을 비교한 Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1)¹² 연구의 10년 장기 예후에 대한 추적 연구가 2010년에 발표되었다.¹⁹ 3120명의 무증상 경동맥협착 환자를 사망시점 또는 생존자에 대해서는 중앙값 9년 동안 (IQR 6-11년) 추적 관찰하였으며, 수술을 받은 모든 환자들에서 수술 30일 이내 뇌졸중 또는 사망 발생률은 3.0% (95% CI 2.4-3.9)였다. 수술 30일 이후에 발생한 뇌졸중은 첫 5년간 수술군 4.1% vs. 수술보류군 10.0%로 5.9% (95% CI 4.0-7.8)의 절대적 차이를 보였고, 10년간은 수술군 10.8% vs. 수술보류군 16.9%로 6.1% (95% CI, 2.7-9.4)의 차이를 보여 수술군이 수술보류군에 비해서 뇌졸중 발생이 상대적으로 46% (ratio of stroke incidence rates with CEA, 0.54; 95% CI, 0.43-0.68; p<0.0001) 유의하게 감소하였다. 수술로 인한 뇌졸중 또는 사망을 포함하여 (30일 이내 뇌졸중 또는 사망 + 30일 이후 뇌졸중) 장기적인 이득을 분석하여도, 첫 5년 동안 수술군 6.9% vs. 수술보류군 10.9%로 4.1% (95% CI 2.0-6.2)의 차이가 있었고, 10년 동안은 수술군 13.4% vs. 수술보류군 17.9%로 4.6% (95% CI, 1.2-7.9)의 차이를 보여, 수술과 연관된 뇌졸중 또는 사망을 고려하여도 수술군의 성적이 우수하였다. 특히 추적기간 동안 발생한 287건의 뇌졸중 중 절반이 넘는 166건이 사망 또는 심각한 장애를 남기는 뇌졸중이었는데, 수술한 경우에서 전체 뇌졸중이 감소한 정도와 비슷한 정도로 사망 또는 심각한 장애를 남기는 뇌졸중이 감소하였다. 발생부위가 확인된 뇌졸중을 분석한 결과, 경동맥협착 동측의 뇌졸중 발생이 가장 크게 감소하였다 (38 vs 92; relative Risk, 0.43; 95% CI, 0.28-0.68). 그러나 협착과 관련이 없는 영역의 뇌졸중도 수술군에서 유의하게 감소하였다 (contralateral stroke 39 vs 64; vertebrobasilar stroke 11 vs 23).

개정된 국내의 권고사항

1. 무증상 경동맥협착 환자에서 뇌졸중의 치료 가능한 위험인자를 조사하여 동반된 위험인자를 집중적으로 치료해야 한다.
 - 1) 고혈압이 동반된 경우, 140/90mmHg 미만을 유지하기 위한 혈압강하 치료가 필요하다.
[근거수준 Ia, 권고수준 A]
 - 2) 흡연자는 적극적으로 금연치료를 시행해야 한다. [GPP]
 - 3) LDL 콜레스테롤을 100mg/dL 미만으로 낮추기 위한 스타틴 치료가 필요하다.
[근거수준 Ia, 권고수준 A]
 - 4) 당뇨가 동반된 경우, 식이요법, 운동요법, 약물요법 등을 통한 엄격한 혈당조절이 전체 심뇌혈관질환의 예방을 위해 필요하다. [근거수준 Ia, 권고수준 A]
2. 50% 이상의 무증상 경동맥협착 환자에서 금기사항이 없는 한 항혈소판제제 치료가 권장된다.
[근거수준 IIa, 권고수준 B] 50% 미만인 환자에서 항혈소판제제 치료는 동반된 위험인자와 출혈 부작용 위험을 고려하여 결정하는 것이 바람직하다. [GPP]
3. 60-99% 무증상 경동맥협착에서 수술 관련 합병증이 3% 미만인 경우 예방적 경동맥 내막절제술 또는 혈관성형/스텐트 설치술을 고려할 수 있다. [경동맥 내막절제술: 근거수준 Ia, 권고수준 A; 혈관성형/스텐트 설치술: 근거수준 IIb, 권고수준 B] 수술 대상 환자의 선택에 있어 동반된 질환, 기대 여명, 환자의 선호도와 기타 개인별 요인들을 신중하게 고려하고 치료에 따른 이득과 위험에 대해 충분한 상의가 필요하다. 경동맥 내막절제술의 이득은 내과적 치료의 발전으로 과거에 비해 감소했을 가능성이 있어, 수술 관련 합병증에 대한 3% 기준을 낮추는 것을 고려할 수 있다. 경동맥 내막절제술과 달리 혈관성형/스텐트 설치술의 경우 내과적 치료와 직접 비교한 연구결과는 없다.
4. 수술이 필요한 60-99% 무증상 경동맥협착 환자에서 경동맥 내막절제술의 수술 위험성을 높이는 동반질환이 있는 경우 경동맥 혈관성형/스텐트 설치술을 고려할 수 있다. [근거수준 IIa, 권고수준 B] 그러나 수술 고위험군에서 혈관성형/스텐트 설치술과 내과적 치료를 직접 비교한 연구결과는 없다.

참고문헌

1. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
2. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
3. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
5. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
6. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
7. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
8. Brott TG HJ, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 2011;42:e420-463.
9. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
10. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. Efficacy of carotid

- endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-227.
11. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
 12. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
 13. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
 14. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
 15. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-17.
 16. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
 17. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573-583.
 18. Davis SM, Donnan GA. Carotid-Artery Stenting in Stroke Prevention. *N Engl J Med* 2010;363:80-82.
 19. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.