



나 정 호

인하대학교 의과대학 신경과학교실

## Stroke update 2016 - recent 5 years

Joung-Ho Rha, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University Medical College, Incheon, Korea

다른 신경과 전문분야와 마찬가지로 뇌졸중 역시 매우 빠르게 발전을 보이는 분야로, 이 글에서는 뇌졸중 전공이 아닌 의사에게도 실제 임상에서 뇌졸중 환자를 진료하는데 도움이 될 수 있도록, 최근 수년간의 뇌졸중 관련 주요 연구들을 중심으로 각 주제별 최신지견을 정리하였다.

### 혈관내 재개통 치료술(endovascular recanalization therapy: ERT)

동맥내 혈전용해술(intra-arterial thrombolysis)은 정맥내 조직플라스미노겐활성제(intravenous tissue plasminogen activator: IV tPA)가 개발되기 전인 1990년대 초반부터 이미 시도되기 시작하였으며, 뇌허혈의 직접적인 원인인 혈관폐쇄를 재개통시켜 뇌혈류를 회복시키는 이론적 근거와 오랜 역사에도 불구하고, 최근까지도 그 효과를 입증할 만한 충분한 근거를 확보하지 못하였다. 2013년의 SYNTHESIS-Expansion, MR RESCUE, IMS-III 연구들까지 모두 효과를 증명하지 못하자 기존의 동맥내 혈전용해술 방법에 대한 회의와 개선의 필요성이 요구되는 상황에서 2014년 발표된 MR CLEAN 연구를 필두로 2015년 초의 ESCAPE, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT에 이르기까지 5개의 연구가 연속적으로 ERT 효

과를 입증하면서 급성 허혈뇌졸중 치료의 paradigm이 크게 바뀌는 계기가 되고 있다.<sup>1-5</sup>

이들 최근 5개 연구들은 첫째, Solitaire 같은 스텐트 혈전제거술을 주로 사용하여 재개통 성공률을 크게 높였고(modified TICI grade 2b/3 70-90%), 둘째, 치료 시작하기까지의 시간을 최대한 단축시켰는데(평균 onset-to-puncture time 180-260분) 이를 위해 환자 선별을 위한 신경영상 방법을 가능한 간소화시켰다는 공통적 특징들을 가지고 있다.<sup>6</sup> 따라서 최근의 허혈뇌졸중 진료 지침에서도 이를 반영하여 발생 6시간 이내의 초급성 허혈뇌졸중에서 비침습성 혈관영상(CT/MR angiography)으로 주요 혈관의 폐쇄가 확인된 경우 스텐트 혈전제거술을 우선적으로 이용한 ERT를 시도할 것을 권장하고 있고, 국내에서도 2016년 뇌졸중 학회, 신경중재치료학회, 뇌혈관내수술학회 등 관련 학회의 전문가들이 공동으로 진료 지침을 집필하여 발표하였다. 이 진료지침에서는 ERT 10항목, 신경영상 5항목, 뇌졸중 진료체계 5항목에 걸쳐 관련 권고사항과 근거 등을 제시하였다.<sup>7</sup>

### 급성 허혈뇌졸중 신경영상(acute stroke neuroimaging)

IV tPA 투여가 빠르면 빠를수록 예후가 좋아지므로, 현재도 발생 후 4.5시간이 경과하지 않은 초급성 뇌졸중이 의심되는 경우에는, 최초 영상으로 뇌 CT를 시행하여 출혈뇌졸중을 감별하고 금기사항이 없으면 바로 IV tPA를 투여하는 것이 급성 허혈뇌졸중 치료의 첫째 원칙이다. IV tPA 이후 또는 IV tPA 대상이 되지 않는 경우에도 6시간 이내의 초급성 허

Joung-Ho Rha

Department of Neurology, Inha University Hospital, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 22212, Korea

Tel: +82-32-890-3668 Fax: +82-32-890-3864

E-mail: jhrha@inha.ac.kr

혈뇌졸중이라면 ERT 적응증 여부를 판단하여야 한다. 이를 위해 기존에는 주로 MRI를 활용한 혈관조영술 및 확산-관류 불일치(diffusion-perfusion mismatch) 소견 등을 기준으로 조직 손상 정도를 예측하였으나, MRI의 경우 시행하기까지의 병원방문-신경영상 시간(door-to-imaging time)이 응급실에서 바로 시행 가능한 CT보다 일반적으로 더 오래 걸리고 또 신경영상 자체에 소요되는 시간도 MRI가 CT보다 오래 걸려 결과적으로 ERT를 시작하기까지의 시간이 지연되는 결과로 이어진다. ERT도 IV tPA 처럼 빠르면 빠를수록 예후가 좋아지므로<sup>8</sup> 최근의 연구 방법들은 주로 CT를 통해 허혈뇌졸중 여부 및 CT 혈관조영술로 주요동맥 폐쇄만 확인 후 바로 ERT 여부를 결정하는 추세이다. 뇌허혈로 인한 조직 손상 정도를 예측하기 위해 비조영증강 CT 에서 ASPECT 점수나 CT Perfusion image, Multi-Phase CT 혈관조영술을 통한 결순환(collateral) 정도 등이 보조적으로 이용된다.

이렇듯 최근의 급성 허혈뇌졸중 신경영상은 기존의 MR-based protocol에서 CT-based protocol로 빠르게 변화하고 있다. 그러나 CT ASPECT 점수는 MR 확산강조영상처럼 뚜렷하게 평가하기 어려워 검사자간 불일치가 높고, Multiphase CT 혈관조영술은 중대뇌동맥 이외의 주요혈관 폐쇄를 보기에 MR보다 불리한 등, 영상만 비교한다면 MR이 CT보다 우월한 측면이 분명히 있다. 따라서 CT에 비해 늦지 않게 시행할 수 있도록 병원 내 주임상경로(critical pathway)만 확립된다면 MR-based protocol로 급성 허혈뇌졸중 환자를 평가하는 것도 가능할 것이다.

### 뇌졸중 진료체계(stroke organization): 일차 뇌졸중 센터(primary stroke center) 대 포괄적 뇌졸중센터(comprehensive stroke center)

ERT의 효과 입증은 기존의 뇌졸중 진료체계에도 큰 변화를 몰고 올 전망이다. IV tPA가 임상적 효과가 충분히 입증된 유일한 치료이었을 때에는 최대한 빨리 IV tPA를 투여하기 위해 일차 뇌졸중 센터의 역할이 강조되었고, 가능한 많은 일차 뇌졸중센터를 필요로 하였으나, 혈관내 치료가 급성 허혈 뇌졸중의 주요 치료법으로 대두됨에 따라 이를 시행할 수 있는 포괄적 뇌졸중센터의 역할이 강조되고 있다. 또한 응급실에 도착하기 전에 환자를 선별하고 필요한 경우 IV tPA 투여를 미리 시작할 수 있도록 앰블런스에 CT 및 원격진료(tele-

medicine)장비가 장착된 이동 뇌졸중 치료실(mobile stroke unit)도 미국에서 점차 보급되고 있다.

이러한 상황에서 초급성 뇌졸중 환자가 발생하였을 때 일차 또는 포괄적 뇌졸중 센터 중 어디로 후송해야 하는지에 대한 논란이 있으나 모든 경우에 획일적으로 규정하기는 어렵다. 두 곳 모두 환자로부터 비슷한 거리에 있다면 ERT가 필요할 수도 있으므로 포괄적 뇌졸중센터로 보내야 하겠지만, 일차 뇌졸중센터가 더 가까이 있다면 IV tPA를 빨리 투여할 수 있도록 일차 뇌졸중센터로 보내는 것이 타당할 것이다. 그리고 일차 뇌졸중센터에서는 적응증에 해당되면 신속히 IV tPA를 투여하고, ERT가 필요한 경우인지를 선별하여 역시 최대한 빨리(가능한 한두 시간 이내) 환자를 포괄적 뇌졸중 센터로 보낼 수 있도록 주임상경로(clinical pathway)를 확립하는 것이 필요하다.

### 정맥내 혈전용해술(intravenous thrombolysis)

IV tPA는 아직도 초급성 뇌혈관 치료의 최우선순위로서 ERT 대상 여부 이전에 IV tPA 적응증이 된다면 먼저 투여하고, 필요 시 추가적으로 ERT를 진행하는 것이 원칙이다. 아시아에서는 IV tPA의 용량에 대해 논란이 있는데, 국내에서는 표준 용량인 0.9mg/kg를 사용하고 있으나, 일본에서는 감소 용량인 0.6mg/kg를 사용하고 있고, 중국이나 대만에서는 의사의 판단에 따라 용량을 결정하고 있다. 유럽에서 진행된 대표적 tPA 시판 후 조사인 SITS-MOST 연구의 아시아 판인 SITS-NEW 연구는 591명의 아시아인에서 표준 용량을 사용하였는데, 유럽에 비해 출혈은 약간 증가하는 경향이 있으나(1.9 vs. 1.7 %,  $p=0.12$ ) 이를 포함한 전반적인 임상 결과는 SITS-MOST보다 좋아서(3개월 기능적 독립 62.5 vs. 54.8%,  $p<0.0001$ ; 사망률 10.2 vs. 11.3%,  $p=0.51$ ) 아시아에서 표준 용량을 사용할 수 있는 근거가 된다.<sup>9</sup> 그러나 이는 같은 표준 용량을 유럽과 아시아에서 비교한 것이지 표준용량과 감소용량을 직접 비교한 것은 아니기 때문에 이를 비교하는 ENCHANTED 연구가 진행되어 최근 환자 모집이 종료되었고 곧 발표될 결과를 주목할 필요가 있다.

### 항혈소판제

아스피린을 필두로 항혈소판제는 허혈뇌졸중의 이차예방

에 가장 중요한 수단이다. 항혈전 효과를 더 강력하게 하기 위해 병용 항혈소판제 요법(dual antiplatelet therapy: DAPT) 시도되어 왔으나 뇌혈관의 경우는 심혈관과 달리 효과에 비해 출혈 부작용이 증가하기 때문에 MATCH, CHARISMA 연구에서 보듯 장기간 투여 시에는 번번이 실패하였다. 뇌졸중 재발은 처음 수주 동안 가장 높으므로 최근에는 발생 초기에 비교적 단기간 사용하려는 시도들이 있었으며, FASTER 등의 연구에서 그 가능성이 보였고 2013년 중국에서 5,170명의 환자들을 대상으로 시행한 CHANCE 연구는<sup>10</sup> 발생초기에서 3 주까지 기간 동안 아스피린과 clopidogrel의 병용요법이 아스피린 단독요법보다 90일간의 뇌졸중 발생률을 낮추었고 (8.2 vs. 11.7%,  $p < 0.000$ ) 출혈 부작용에는 큰 차이가 없었다. 따라서 허혈뇌졸중 발생 초기 3주 가량 DAPT를 사용하는 것이 현재 추세이며, 미국에서 진행되고 있는 비슷한 설계의 POINT 연구 결과도 지켜볼 필요가 있다.

## 항응고제

2012년 Dabigatran을 신호탄으로 이후 Rivaroxaban, Apixaban에 이어 2015년 Edoxaban에 이르기까지 새로운 경구용 항응고제(novel oral anticoagulant: NOAC)들이 속속 시장에 출시되었다. NOAC이 INR이 잘 조절되는 경우의 와파린 요법과 비교하여 뇌졸중 예방 효과가 더 우월하다고 할 수는 없지만, 출혈 부작용이 줄어들고 약물이나 음식과의 상호작용이 적으며 정기적 혈액검사도 필요하지 않기 때문에 와파린 복용보다 환자의 삶의 질을 크게 개선시킬 수 있어 심방세동을 동반한 뇌졸중에서 뇌졸중 예방을 위해 와파린을 대신하여 점차 널리 쓰이고 있다. 또한 수술 등 불가피한 경우 24-48시간만 중단하면 효과가 사라지기 때문에 와파린처럼 오래 기다릴 필요가 없는 것도 장점이다. NOAC은 대개 콩팥으로 배출되기 때문에 신장기능에 따라 용량의 조절이 필요하며, 모니터링이 필요 없는 대신, 환자가 약을 잘 복용하는지 여부를 알기 어렵다는 상대적 단점도 있다. 또한 과량 투여나 출혈 발생시 필요한 해독제도 개발은 되었으나 아직은 출시 예정이어서 사용에 제한점이 있다. 환자가 복용 중 뇌졸중이 재발한 경우 IV tPA를 사용하기에도 아직 자료가 부족한 상태이다.

최근에는 원인이 불분명한 색전성 뇌졸중에서(embolic stroke with undetermined source: ESUS) NOAC의 효용성에

대한 연구가 활발하다. ESUS인 경우 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation) 등으로 인한 심방의 혈전, 난원공개존(patent foramen ovale)에 의한 역설적 색전(paradoxical embolism), 대동맥궁의 죽상경화반(aortic arch atheroma) 등이 원인일 가능성이 있고 이러한 경우 와파린 같은 항응고제를 사용하는 것도 고려할 수 있으나 전술한 바와 같이 와파린의 부작용이나 불편함이 크기 때문에 색전증 원인이 확인되기 전에는 일반적으로 항혈소판제를 사용하여 왔다. 그러나 NOAC을 이러한 ESUS에 사용하면 안정성과 편의성을 유지하면서 더 높은 예방 효과를 기대할 수 있기 때문에 현재 rivaroxaban (NAVIGATE-ESUS) apixaban (ATTICUS) 각각 ESUS를 대상으로 항혈소판제 사용군과 무작위 대조 임상시험이 진행되고 있어 그 결과가 주목된다.

## 혈압 조절

뇌졸중을 예방하기 위해 환자들의 혈압을 조절해야 한다는 데에는 이견이 없으나 얼마나 낮추어야 하는지에 대해서는 논란이 있어왔다. 기존의 관찰 연구에 의하면 혈압을 120/80 mmHg 이하로 낮출수록 뇌졸중 사망률은 지속적으로 감소하였는데, 이는 실제 임상에서 임상시험을 통하여 입증된 것은 아니었다. 또한 2014년 발표된 고혈압 진료지침(JNC 8)에서는 60세 이상 환자에서는 혈압을 150/90 mmHg까지만 낮추면 될 것을 권고하여 너무 관대한 목표설정이라는 논란이 되기도 하였다.<sup>11</sup> 2015년 발표된 SPRINT 연구는 이러한 의문에 해답을 제시하였는데, 혈압이 130/90 mmHg 이상이고 당뇨, 뇌졸중은 없으나 심혈관질환 위험도가 높은 9,361명을 대상으로 수축기 혈압을 140 mmHg (standard therapy) 및 120 mmHg (intensive therapy) 이하 두 군으로 나누어 혈압을 조절한 결과 intensive therapy 군에서 뇌졸중을 포함한 심혈관질환 및 사망률 발생이 유의하게 감소하였다(1.65 vs. 2.19%/y,  $p < 0.001$ ).<sup>12</sup> 따라서 더 적극적으로 혈압을 낮추는 것이 필요하다는 결론이나, intensive therapy 군에서 hypotension, syncope, acute renal failure, electrolyte imbalance 같은 serious adverse event가 더 많이 발생하였다는 점을 눈여겨 볼 필요가 있으며, 또한 뇌졸중 환자들은 제외하였으므로 이 결과를 뇌졸중 이차예방에 적용하기 어렵다.

뇌혈관 협착 등으로 뇌혈류가 떨어진 환자를 진료해야 하는 신경과 의사에게 혈압 조절의 목표치는 항상 고민스러운

부분이다. 그러나 두개내 뇌혈관 협착 환자를 대상으로 한 WASID 연구나<sup>13</sup> 증상성 경동맥 협착 환자를 대상으로 한 NASCET/ECST 사후 연구(post-hoc analysis),<sup>14</sup> 그리고 심지어는 경동맥 폐쇄 환자를 대상으로 한 2014년의 COSS 연구 결과에서도<sup>15</sup> 모두 혈압을 적극적으로 낮춘 군에서 좋은 예후를 보였기 때문에 양측 경동맥 협착을 제외한 뇌졸중 환자에서 혈압을 적극적으로 조절해야 하는 쪽으로 근거가 기울고 있다. 최근 국내 연구진들이 주도하는 두개내 협착환자를 대상으로 하는 혈압 조절 연구가 종료되어(STABLE-ICAS) 조만간 그 결과가 발표될 예정이다.

## 혈당 조절

당뇨 조절이 뇌졸중 예방에 중요하다는 사실은 이론의 여지가 없다. 그러나 혈압의 경우와 달리 혈당을 적극적으로 ( $<HbA1c < 7.0\%$ ) 조절하였던 연구는 오히려 심혈관계 질환 발생을 낮추지 못하였으며 저혈당으로 인한 합병증만 증가하였다. 따라서 최근에는 장기간 당뇨 병력이 있거나 혈관 질환 등 합병증이 발생한 고령의 환자에서는 혈당을 너무 엄격하게 조절하지는 않는 추세이며 이는 대부분의 뇌졸중 환자에게도 해당되는 사항이기도 하다.<sup>16</sup>

다양한 종류의 당뇨 치료제들 중 인슐린 감수성을 증가시키는 thiazolidinedione 계통의 rosiglitazone 역시 심혈관계 위험을 증가시켜 시판 후 퇴출되기도 하였다. 그러나 또 다른 PPAR agonist인 pioglitazone은 이러한 부작용이 없어 계속 사용되고 있었지만 심혈관계에 대한 부담은 여전하였는데, 최근 이 약물에 대한 연구가 주목을 받고 있다. 2016년 초에 발표된 IRIS 연구는 3,876명의 당뇨가 아닌 인슐린 저항성만 있는 뇌졸중 환자를 대상으로 pioglitazone 45 mg/d 무작위 대조 임상연구를 진행하여 4.8년간 관찰한 결과 뇌졸중과 심근경색이 유의하게 감소하였다( $9.0$  vs.  $11.8\%$ ,  $p = 0.007$ ).<sup>17</sup> 그러나 체중 증가 및 골절 등의 부작용도 증가하였기 때문에 실제 임상에서 인슐린 저항성이 있는 뇌졸중 환자에게 pioglitazone 처방으로 이어질 지는 더 지켜볼 여지가 있다.

## 경동맥 협착

증상이 있는 70% 이상의 경동맥 협착은 수술/시술 후

합병증이 6% 이하인 경우 경동맥 내막절제술이나 스텐트 삽입술이 약물치료에 비해 뇌졸중 예방에 더 효과적이라는 것에는 현재도 이론이 없다. 무증상 경동맥 협착의 경우도 기존의 진료지침은 60% 이상의 협착에 대해 수술/시술 전후 합병증이 3% 미만이면 수술이나 시술을 권유하였다. 그러나 무증상 경동맥 협착의 경우 치료 방침이 최근 많이 변화하고 있는 추세인데 그 원인으로는 내과적 치료의 발전, 특히 스타틴의 투여로 인해 내과적 치료만으로도 충분히 뇌졸중 예방이 되고 있기 때문이다.<sup>18</sup> 실제로 경동맥 협착의 대조군 임상 연구의 경향을 보면 내과적 치료군의 뇌졸중 발생률이 점차로 낮아지고 있어 최근에는 연간 1% 정도로 떨어진 상태이다. 물론 수술이나 시술로 인한 합병증도 기술의 발달로 점차 감소하고 있는 추세이기는 하나 약물 치료로 충분히 예방 효과가 있는 만큼 기존의 연구 결과나 지침에 근거하여 60% 이상의 무증상 협착을 수술/시술 하는 것 보다는 환자의 상태를 감안하여 내과적 치료를 유지하는 것을 고려하는 추세이다.<sup>19</sup>

경동맥 협착 치료에 있어 내막절제술과 스텐트 삽입술간의 비교는 지금도 계속 되고 있는데, 최근 발표된 70-99%의 심한 무증상 경동맥 협착을 대상으로 하였던 ACT-I 연구나,<sup>20</sup> CREST 10년 추적 연구,<sup>21</sup> 2014년에 발표된 ICSS 연구에서<sup>22</sup> 모두 스텐트가 수술에 비해 열등하지 않다는 것을 보여 주었지만, 더 우월한 결과를 보여주지도 못하였다. 2015년까지의 메타분석 결과도 스텐트가 수술 후 심근경색의 위험은 더 낮았지만, 뇌졸중 발생 및 사망률은 수술보다 높아서(relative risk, 1.45; 95% CI, 1.20 to 1.75) 아직도 스텐트가 수술을 넘어서지는 못하고 있다.<sup>23</sup>

## References

1. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
2. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
4. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with

- Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
5. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
6. Hong KS, Ko SB, Lee JS, Yu KH, Rha JH. Endovascular Recanalization Therapy in Acute Ischemic Stroke: Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2015;17:268-281.
7. Hong K-S, Ko S-B, Yu K-H, Jung C, Park SQ, Kim BM, et al. Update of the Korean Clinical Practice Guidelines for Endovascular Recanalization Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke* 2016;18:102-113.
8. Sheth SA, Jahan R, Gralla J, Pereira VM, Nogueira RG, Levy EI, et al. Time to endovascular reperfusion and degree of disability in acute stroke. *Ann Neurol* 2015;78:584-593.
9. Rha JH, Shrivastava VP, Wang Y, Lee KE, Ahmed N, Bluhmki E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke with alteplase in an Asian population: results of the multicenter, multinational Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Non-European Union World (SITS-NEW). *Int J Stroke* 2014;9 Suppl A100:93-101.
10. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
12. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
13. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115:2969-2975.
14. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists C. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2583-2590.
15. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Jr., Videen TO, Adams HP, Jr., Derdeyn CP, et al. Lower stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology* 2014;82:1027-1032.
16. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-357.
17. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016.
18. 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.
19. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:163-173.
20. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016.
21. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016.
22. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *The Lancet* 2014.
23. Vincent S, Eberg M, Eisenberg MJ, Filion KB. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Long-Term Outcomes of Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:S99-S108.