

ENDOVASKULAARNE TROMBEKTOOMIA ISHEEMILISE INSULDI RAVIS – HILJUTINE ARENG

Akuutse isheemilise insuldi ravis on siiani ainus tõendus põhine rekanaliseeriv ravimeetod intravenoosne (iv) trombolüüs koetüüpi plasminogeeni aktivaatoriga (t-PA), mis manustatakse kuni 4,5 tunni jooksul pärast sümptomite teket (1). Mida varem ajuarteris verevool taastub, seda parem on insuldi prognoos.

Paraku saavutatakse rekanalatsioon ainult pooltel juhtudel (2). Uuringud on näidanud seda, et iv trombolüüsiga lahustub 23–44% trombidest (3), ning seda, et mida proksimaalsemas arteris tromb asub, seda halvem on insuldi hilistulemus (4). Mehaanilist tromb-

ektoomiat on maailma suuremates insuldikeskustes küll kasutatud juba üle 5 aasta, kuid siiani ei ole selle meetodi efektiivsust kliiniliste uuringutega tõestatud. Suureks pettumuseks olid kaks aastat tagasi avaldatud kolme juhuslikustatud kliinilise uuringu tulemused, sest ükski neist ei suutnud tõestada mehaanilise trombektoomia paremust iv trombolüüsi ees (3, 5, 6).

Need uuringud pälvisid hiljem ohtralt kriitikat mitmel põhjusel (7). Eelkõige oli probleemiks radioloogiline hindamine, sest uuringutesse kaasati patsiente, kellel polnud trombi olemasolu suures ajuarteris (sisemine unearter (ACI) või keskmine ajuarter (ACM)) kindlaks tehtud. Lisaks olid trombektoomia-meetodid standardimata ning kasutusel olid vanemad seadmed,

mis jäävad oma efektiivsusest alla viimastes uuringutes kasutusel olnud trombi eemaldavatele stentidele (ingl *stent retriever*). Samuti oli 2013. aastal avaldatud uuringutes keskmine aeg sümptomite tekkest trombektoomia alguseni võrdlemisi pikk (208–330 minutit, maksimaalselt 8 tundi).

Vaatamata kirjeldatud uuringute negatiivsetele tulemustele on viimastel aastatel mehaanilise trombektoomia kasutamine tavapraktikas jõudsalt laienenud. Trombektoomiat kasutatakse isheemilise insuldi ravis juhtudel, kui KT-angiograafial (KTA) leitakse tromb suure ajuarteri põhiharus. Otsus trombektoomiaks tuleb teha mõne minuti jooksul pärast iv trombolüüsiravi alustamist, kui kliinilist paranemist ei ole. Näidustused on

Tabel 1. Hiljutised kliinilised uuringud ja nende tulemused trombektoomia efektiivsuse kohta isheemilise insuldi ravis

Viide	Funktsionaalne sõltumatus 90 päeva pärast insulti, trombektoomia vs. tavaravi (modifitseeritud Rankini-skaala 0–2)	Suremus 90 päeva pärast insulti, trombektoomia vs. tavaravi	Trombektoomia-rühma patsientide arv (iv t-PA saanute %)	Tavaravi saanud patsientide arv (iv t-PA saanute %)	Kasutatud meetodid (% kõigist trombektoomia protseduuridest)
Berkhemer jt, MR CLEAN (9)	33% vs. 19% (p < 0,05)	21% vs. 22% (p > 0,05)	n = 233 (87%)	n = 267 (91%)	97,4%-l trombi eemaldav stent, 2,6%-l teised mehaanilised seadmed, 12,3%-l mehaanilisele seadmele lisaks intraarteriaalne trombolüüs, 0,5%-l intraarteriaalne trombolüüs monoteerapiana
Campbell jt, EXTEND-IA (10)	71% vs. 40% (p = 0,01)	9% vs. 20% (p = 0,31)	n = 35 (100%)	n = 35 (100%)	100%-l trombi eemaldav stent
Goyal jt, ESCAPE (11)	53% vs. 29% (p < 0,001)	10% vs. 19% (p = 0,04)	n = 165 (73%)	n = 150 (79%)	86,1%-l trombi eemaldav stent
Jovin jt, REVASCAT (13)	44% vs. 28% (p < 0,05)	18% vs. 16% (p = 0,60)	n = 103 (100%)	n = 103 (100%)	100%-l trombi eemaldav stent
Saver jt, SWIFT PRIME (12)	60% vs. 35% (p < 0,001)	9% vs. 12% (p = 0,50)	n = 98 (100%)	n = 98 (100%)	100%-l trombi eemaldav stent

MR CLEAN – Madalmaade mitmekeskuseline juhuslikustatud endovaskulaarse ravi kliiniline uuring akuutse isheemilise insuldi korral (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*)

EXTEND-IA – trombolüüsi aja pikendamine erakorralise neuroloogilise defitsiidi korral – intraarteriaalne (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial*)

ESCAPE – Endovaskulaarne ravi väikese väljakujunenud infarktila ja eesmise tsirkulatsiooni proksimaalse oklusiooni puhul, rõhutades aja lühendamist KTst rekanalatsioonini (*the Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*)

REVASCAT – juhuslikustatud revaskularisatsiooniuuring seadmega Solitaire FR vs. parima olemasoleva raviga eesmise tsirkulatsiooni suure arteri oklusioonist tingitud akuutse isheemilise insuldi ravis (*Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion*)

SWIFT PRIME – uuring seadme Solitaire kasutamise kohta trombektoomia eesmärgil esmase endovaskulaarse ravina (*Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial*)

mõlemal protseduuril üldjoontes samad, kuid trombektoomia on lubatud ka patsientidel, kellel on trombolüüs verejooksu riski tõttu vastunäidustatud.

Oodatud tõestus saabus 2015. aastal viie uurimuse tulemuste avaldamisega (vt tabel 1). Uuringutesse kaasati akuutse isheemilise insultiga patsiendid, kellel KTA, MRT-angiograafia või digitaalse subtraktsioonangiograafia abil leiti tromb ACI distaalses osas, ACMI põhiharudes (M1- või M2-segment) või üksikutel juhtudel eesmises ajuarteris. Uuritavatel alustati ravi iv trombolüüsiga, kui sellele ei olnud vastunäidustusi. Sellele järgnes juhuslikustamine, millest tulenevalt tehti umbes pooltel patsientidel lisaks trombektoomia. Trombektoomia viidi enamikul juhtudest läbi trombi eemaldava uut tüüpi iselaieneva stendi abil, mis sisestati mikrokateetri abil trombi ning eemaldati seejärel koos trombiga (8). 2015. aastal avaldatud uuringutes jäi keskmine aeg trombektoomiani vahemikku 200–269 minutit, maksimaalne lubatud aeg oli enamasti 6 tundi, teatud tingimustel ka 8–12 tundi.

Esimesena avaldati kliinilise uuringu MR-CLEAN (9) tulemused, mis näitasid veenvalt mehaanilise trombektoomia paremust tavaravi (iv trombolüüs) ees. MR-CLEANi tulemuste selgumisel katkestati peagi ka ülejäänud neli uuringut (EXTEND-IA (10), ESCAPE (11), SWIFT PRIME (12), REVASCAT (13)), mis kõik kinnitasid trombektoomia paremust võrreldes iv trombolüüs-raviga. Patsientide funktsionaalne paranemine 90. päevaks oli trombektoomia korral keskmiselt 1,56 korda parem kui ainult trombolüüs-ravi rühmas. Rekanalisatsioon saavutati trombektoomiaga 59%-l (8) kuni 88%-l (11) patsientidest ning see on märkimisväärselt parem tulemus ainult iv trombolüüsiga võrreldes. Ohutuskriteeriumite poolest oli trombektoomia võrdne tavaraviga – uuringutest selgus väiksema sure-

muse statistiliselt mitteoluline trend trombektoomiarühmas ning intrakraniaalse hemorraagia risk oli trombolüüs-raviga samaväärne (14). Pärast nende uuringute avaldamist on katkestatud veel kaks kliinilist uuringut, mis samuti viitasid trombektoomia paremusele võrreldes tavaraviga ja mille jätkamine oleks olnud ebaetiline.

Võttes arvesse kirjeldatud uuringute veenvaid tulemusi, on võimatu kahelda mehaanilises trombektoomias kui uues kuldstandardis suurte arterite oklusioonist põhjustatud ajuinfarkti ravis. Samas loob trombektoomia kasutamine tõsiseid väljakutseid olemasolevale interventsionaalse radioloogia taristule. Tohtu erinevus 2013. ja 2015. aasta uuringute tulemuste vahel näitab selgelt, kui võrd oluline on korrektne radioloogiline hindamine, s.t tromboosi diagnoosimine.

Mehaaniline trombektoomia on manuaalne protseduur, mis nõuab interventsionalisti head väljaõpet ja suurt kogemust, mida saadakse ainult suures keskses. Samaväärne, kuid isegi olulisem on kohene insuldisümptomite äratundmine nii patsiendi kui ka kõrvalolijate poolt, kiire transport trombolüüsivasse haiglasse (Eestis kesk- ja regionaalhaiglad), iv trombolüüs-ravi viivitamatu alustamine vastunäidustuste puudumise korral ja suure arteri põhiharu oklusiooni ilmnemisel KTA-uuringul patsiendi edasine suunamine trombektoomiaks angiograafiaosakonda samas haiglas või hoopis edasi teise haiglasse, kus seda protseduuri on võimalik teha.

Vaatamata tõsiasjale, et Eesti tingimustes on trombektoomia tegemine võimalik vaid suuremates haiglates Tallinnas ja Tartus, on nüüd peaaegu eetilise imperatiivi insuldi ravi logistika ümber korraldada ning trombektoomia laialdasemalt insuldi ravis kasutusele võtta.

KIRJANDUS

1. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364–72.

2. Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, et al. Timing of recanalization after intravenous thrombolysis and functional outcomes after acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2013;70:353–8.
3. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893–903.
4. Friedrich B, Gawlitza M, Schob S, et al. Distance to thrombus in acute middle cerebral artery occlusion: a predictor of outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2015;46:692–6.
5. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914–23.
6. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904–13.
7. Pierot L, Gralla J, Cognard C, White P. Mechanical thrombectomy after IMS III, synthesis and MR-RESCUE. *Am J Neuroradiol* 2013;34:1671–3.
8. Kõrv J. Insuldi ravivõimalused avarduvad. *Eesti Arst* 2014;93:173–4.
9. Berkhemer O, Fransen P, Beumer D, et al. A Randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
10. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–18.
11. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019–30.
12. Saver J, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285–95.
13. Jovin T, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1–11.
14. Balami JS, Sutherland B, Edmunds LD, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015, doi: 10.1111/ij.s.12618.



Teele Palumaa –
TÜ arsti-
teaduskond



Ain Neuhaus –
Oxfordi ülikool



Janika Kõrv –
TÜ närvikliinik