

Neuroloogia

Insuldi ravivõimalused avarduvad

Trombolüüsiravi kasutusele võtmine 1990. aastate teises pooles ei muutnud oluliselt mitte ainult akuutse insuldi ravi põhimõtteid, vaid taaselustas uurijate entusiasmi otsida veelgi tõhusamaid meetodeid akuutse isheemilise insuldi raviks. Pärast aastakümneid valitsenud nihilismi muutus insult ravitavaks haiguseks, kuid intravenoosne (IV) trombolüüs koe tüüpi plasmogeneeni aktivaatoriga (rt-PA) 4,5 tunni jooksul haigestumise algusest on jäänud siiani ainsaks tõestatud ravimeetodiks akuutse isheemilise insuldi raviks (1). Sulgunud arteri rekanalisatsioon toob kaasa ajukoe reperfusiooni ning parandab patsiendi prognoosi. Paraku on rtPA-ga võimalik saavutada täielik rekanalisatsioon ainult 5%-l ja osaline 40%-l patsientidest (2).

Endovaskulaarseid ravimeetodeid isheemilise insuldi raviks on katsetatud 1996. aastast. Algust tehti süsteemiga, kus mikrokateetri abil manustati fibrinolüütilist ainet otse trombi või selle lähedale. Edasine tehnoloogiaareng on olnud kiire (2). 1999. aastal võeti kasutusele aspiratsioonivahend, mille edasiarenduseks on 2000. aasta keskel välja töötatud Penumbra süsteem. Pääaegu samal ajal katsetati korgitõmbaja põhimõttel töötava süsteemiga, mis on tuntud kui MERCI (*mechanical embolus removal in cerebral ischemia*) trombi eemaldav spiraal (*coil*). Esimese põlvkonna mehaanilise trombektoomia vahenditega (MERCİ trombi eemaldavad spiraalid ja Penumbra süsteem) saavutati mõnevõrra paremaid tulemusi kui intraarteriaalse trombolüüsiga, kuid ravitulemused jäid alla müokardiinfarkti raviks saavutatud rekanalisatsioonile, kus täielik reperfusioon saavutatakse 80–95%-l juhtudest.

Lisaks kaasnes esimese põlvkonna endovaskulaarsete vahenditega suur sümptomaatiliste hemorraagiade risk (ligi 10%) (2).

Tehnoloogia arenes edasi ja 2010. aastal töötati välja nn trombi eemaldavad stendid, mis mõnevõrra meenutavad koronaararterites kasutatavaid stente. Erinevus on selles, et need stendid viiakse juhtkateetri abil trombi sisse ja verevool taastatakse nii kohe. Edasi haarab iselaienev stent trombi endasse, stent koos trombiga tõmmatakse juhtkateetrisse ja koos sellega eemaldatakse veresoonest. Praeguseks on välja töötatud rohkem kui 8 erinevat trombi eemaldava stendi tüüpi.

Kliinilised uuringud, mille eesmärk on olnud tõestada endovaskulaarsete meetodite tõhusust, ei ole aga tehnoloogia arengule järele jõudnud. 2013. aasta alguses avaldati 3 suure juhuslikustatud uuringu tulemused, mis aga kliinistide lootusi uute rekanaliseerivate meetodite paremuse suhtes ei täitnud. IMS-3 uuringus hinnati, kas endovaskulaarne protseduur (mehaaniline trombektoomia või intraarteriaalne trombolüüs) alustatuna pärast IV trombolüüsi oleks efektiivsem võrreldes ainult IV trombolüüsiga (3). Uuring lõpetati enne tähtaega neutraalsete tulemuste tõttu. SYNTHESIS uuringus hinnati endovaskulaarse protseduuri toimet võrreldes standardse IV rtPA-ga 4,5 tunni jooksul insuldissümptomite tekkest, kuid ka siin ei õnnestunud endovaskulaarse meetodi paremust tõestada (4). Funktsionaalne paranemine 3 kuu pärast oli hea 30%-l endovaskulaarse vs. 35%-l IV rt-PA rühma patsientidest. Hemorraagilisi tüsistusi oli mõlemas rühmas võrdselt. Uuringu tulemusi võis mõjutada endovaskulaarse ravi hilisem algus (keskmiselt 1 tund hiljem kui IV rt-PA rühmas) ja fakt, et kaasati

ilma suure proksimaalse ajuarteri oklusioonita patsiente (5).

MR Rescue uuringus juhuslikustati patsiendid mehaanilise trombektoomia vs. tavapärase standardravi rühma 8 tunni jooksul KT- või MRT-uuringul säilinud riskikoe (penumbra) olemasolu alusel (6). Ka selle uuringuga ei õnnestunud endovaskulaarse ravi paremust tõestada.

Kuigi eeltoodud uuringute tulemused avaldati 2013. aasta alguses, kasutati neis valdavalt vanemat tüüpi endovaskulaarseid vahendeid. Hiljuti avaldatud uuringute tulemused näitavad, et uut tüüpi trombi eemaldava stendiga saavutatud rekanalisatsioon on oluliselt suurem kui eelmise põlvkonna endovaskulaarsete vahenditega. Näiteks on Solitaire'i tüüpi trombi eemaldava stendiga võimalik saavutada osaline rekanalisatsioon 93%-l ja täielik 66%-l juhtudel (2). Rahvusvaheline prospektiivne juhuslikustatud uuring SWIFT lõpetati enne tähtaega, sest Solitaire'i tüüpi trombi eemaldava stendi paremus võrreldes MERCİ trombi eemaldava spiraaliga oli ilmne (7). Rekanalisatsioon saavutati vastavalt 61%-l ja 24%-l patsientidest. Ka 90 päeva pärast olid neuroloogiline paranemine (58% vs. 33%) ja suremusnäitajad (17% vs. 38%) oluliselt paremad trombi eemaldava stendiga ravitud patsientidel.

Ka teine uuring, kus võrreldi Trevo trombi eemaldavat stenti MERCİ trombi eemaldava spiraaliga, tõestas, et trombi eemaldava stendiga saavutatud rekanalisatsioon on oluliselt suurem (86% vs. 60%) (8). Samas ei olnud Trevo trombi eemaldava stendi abil ravitud patsientidel hemorraagiliste tüsistuste tekkerisk väiksem.

Kokkuvõte

Eelkirjeldatud uuringute tulemused näitavad, et oleme ägeda ajuisheemia

ravis jõudnud uude ajastusse (2). Trombi eemaldavate stentide abil on võimalik saavutada osaline rekanalisatsioon 80–90%-l ning täielik enam kui 50%-l patsientidest. Endovaskulaarsete vahendite efektiivsust ja ohutust võrreldes standardraviga tuleb aga kliiniliste uuringutega veel tõestada.

Mõnedes Euroopa ja Ameerika keskustes on endovaskulaarne ravi meetod juba praegu valdav. 2013. aastal avaldatud Ameerika Südameassotsiatsiooni ja Ameerika Insuldiassotsiatsiooni ravisoovitustes on kirjas, et eelistada tuleks uut tüüpi trombi eemaldavaid stente nagu Solitaire'i ja Trevo stent (1). Mehaanilist trombektoomiat või intraarteriaalset trombolüüsi võib kaaluda patsientidel, kellel on vastu näidustused intravenoosseks trombolüüsiks, või neil, kellel on suure arteri oklusioon ja intravenoosne trombolüüs ei ole olnud efektiivne (1). Protseduuri tohib läbi viia ainult kogenud spetsialist insuldikeskuses, kus on tagatud kiire juurdepääs angiograafilisele uuringule.

Eestis on valmisolek ja kogemused mehaanilise trombektoomia tegemiseks Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis. Kliinikumis teostatud protseduuri on käsitletud ka Eesti Arstis (9).

KIRJANDUS

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
2. Saver JL. The Evolution of Technology. *Stroke* 2013;44[suppl 1]:S13–S15.
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. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;68:904–13.
5. Urra X, Chamorro A. Emerging issues in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2013;260:1687–92.
6. 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.
7. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:1241–9.
8. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;380:1231–40.

9. Sonn K, Õunapuu A, Margus S jt. Trombektoomia ägedaajuinfarkti korral. *Eesti Arst* 2013;92:98–101.



Janika Kõrv –
Tartu Ülikooli
närvikliinik
[janika.korv@
kliinikum.ee](mailto:janika.korv@kliinikum.ee)

Sclerosis multiplex'i ravivõimalused avarduvad

Sclerosis multiplex'i (SM) ravis, kui tegemist on haigusnähtude ägenemiste-taandumistega SMi-vormiga, vähendavad ägenemiste tõenäosust immunomoduleerivad ravimid nagu interferoonid ja glatirameeratsetaat. Pikk kasutuskogemus on tõestanud nende ravimite suhtelist ohutust. Lisaks süstitavatele ravimivormidele on uuritud suukaudsete preparaatide kasutamise võimalusi ning otsitud uusi ja tõhusamaid ravimeid.

Kahe Eestis kasutatava ravimi – natalisumaabi intravenoosse infusiooni ning fingolimoodi tablettvormi – kasutamise tingimuseks ongi SMi äge kulg ning interferooni/glatirameeratsetaadi ebaefektiivsus. Paraku on kliinilistes uuringutes ja tavapraktikas selgunud, et nende preparaatide kasutamisel võivad tekkida küll harvad, aga eluohtlikud tüsistused. Natalisumaabi kasutamisel suurenes muidu harva esineva raske oportunistliku ajuinfektsiooni – progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) – risk. Fingolimood võib harvadel juhtudel põhjustada bradükardiat, herpesentsefaliiti, maakuli turset.

P. Sørensen Taani *sclerosis multiplex*'i keskusest on analüüsinud, millistel asjaoludel on kõrvaltoimete tekkimise tõenäosus väiksem. Lisaks on ta esitanud juhendi riskide hindamiseks ning selle, kuidas ravi määramine oleks ohutum (1).

On selgunud, et PMLi tekke risk on väiksem patsientidel, kes on

inimese püloomiviiruse (JCV) suhtes negatiivsed, ning ka juhtudel, kui ei ole tehtud varasemat kemoteraapiat, samuti juhtudel, kui ravi natalisumaabiga on kestnud alla kahe aasta. Senised Eestis tehtud analüüsid näitavad paraku, et rohkem kui pooled SM-patsiendid on JCV-positiivsed. P. Sørensen teatas oma ettekandes viimasel Euroopa *sclerosis multiplex*'i kongressil Kopenhaagenis, et sellisel juhul on oluline hinnata JCV-indeksit, sest väikse viirusindeksiga patsientidel on risk PMLi tekkeks niisama väike kui viirusnegatiivsetel inimestel (P. Sørenseni loeng 4. oktoobril 2013).

Fingolimoodi ei tohiks kasutada patsientidel, kes võtavad antiarütmikumide või immunosupressiivseid vahendeid. Enne ravi alustamist tuleb kontrollida *varicella-zoster*'i viiruse antikehade tiitrit ning vajaduse korral patsienti vaktsineerida. Kontrollima peab silmapõhja, kopsufunktsiooni, vere laboratoorseid näitajaid. Ravi alustamisel peab patsient viibima arstliku järelevalve all ning kardiomonitoril peab jälgima südametegevust.

Ravi ohutuse tagamiseks vajalike tingimuste loetelu on muidugi pikem, siin on nimetatud vaid põhilisemad neist. Oluline on, et vajalikke meetmeid rakendades saab kestva raviga tekkivaid riske ette hinnata ning ägeda vormiga SMiga patsientidele määrata neile väga vajaliku ravi.

KIRJANDUS

1. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with natalizumab. *Mult Scler* 2012;18:143–52.



Sulev Haldre –
Tartu Ülikooli
närvikliinik
[sulev.haldre@
kliinikum.ee](mailto:sulev.haldre@kliinikum.ee)