

Akadeemiline loeng Tartu Ülikooli arstiteaduskonna
385. aastapäevale pühendatud teaduskonverentsil 13. oktoobril 2017

Kuidas vähendada insuldist põhjustatud haiguskoormust?

Markku Kaste – Helsingi ülikoolihaigla emeriitprofessor



Markku Kaste

Insult on üks peamistest pikaajalise töövõimetuse põhjustest, tekitades kannatusi mitte ainult haigestunutele, vaid ka nende pereliikmetele ja hooldajatele. Ka põhjustab insult suurt rahalist koormust nii arenenud riikidele kui ka arengumaadele. Maailma Insuldiorganisatsiooni (*World Stroke Organization*) andmetel haigestub maailmas insulti iga kuues inimene: igal sekundil haigestub keegi ning iga kuue sekundi järel keegi selle haiguse tõttu ka sureb. Igal aastal haigestub insulti 15 miljonit inimest ning nendest 6 miljonit kaotab selle tõttu elu. Umbes 30 miljonit inimest on insulti põdenud ja enamikul neist on sellest tingitud puue. Pole saladus, et eakate arv on nii arengumaades kui ka arenenud riikides suurenemas. Kuna vanus on insuldi kõige olulisem riskitegur, saab prognoosi kohaselt insuldiohvreid maailmas olema üha rohkem (1).

Kuigi kõiki insulite pole võimalik ära hoida, saab insuldi haiguskoormust vähendada. Selleks on vajalik esmane preventatsioon, tõhus ja hästi organiseeritud ravi, sealhulgas ravi haiguse ägedas perioodis, taastusravi ning kogu elu kestev teisene preventatsioon.

INSULDI ESMANE PREVENTSIOON

Kõige tõhusamaks viisiks insuldist põhjustatud haiguskoormust vähendada on esmane preventatsioon, nagu seda tõendas juba 1980ndatel Põhja-Karjala projekt Soomes (2). See hõlmas terviseõpetust, elustiili muutusi, rahvastiku sõelumist riskitegurite suhtes ja riskitegurite ravi. Elustiili muutused hõlmasid regulaarset kehalist aktiivsust, soola ja rasva vähendatud tarbimist, ülekaalu vähendamist ja suitsetamisest loobumist. Ka rahvastiku

riskitegurite sõeluuringul oli tugev mõju. Probleemi näen selles, et kui leiame selle 5% rahvastikust, kellel on riskiteguriks olevates analüüsides väga olulised muutused, aga ei ole haigusnähte, teeksime kindlaks ainult ligikaudu 15% juhtudest, kellel tekib südame- või ajuinfarkt. Insuldiriskiga üksikisiku seisukohast võttes tuleb kõne alla ainult kõige tõhusam preventatsioon. Põhja-Karjala projektis osutus sageli vajalikuks ravimite kasutamine preventatsiooni osana isikutel, kellel leiti riskitegurite suured väärtused. See tasus end ära ning insuldi haigestumus ja suremus hakkasid Põhja-Karjalas vähenema (3), ja kui neid tegevusi hakati läbi viima riiklikul tasandil, siis hakkas insuldi haigestumus ja suremus vähenema kogu Soomes ning see trend on jätkumas (4).

Regulaarse kehalise aktiivsuse ja mõnekilose kaalukaotuse abil ei ole võimalik vähendada mitte üksnes insuldi riski, vaid nii kahaneb ka II tüüpi diabeedi risk geneetiliselt predisponeeritud isikutel (5). Viimane on omakorda tõhus insuldi vältimise viis, kuna ka diabeet on insuldi riskitegur.

INSULDI RAVI JA SELLE ORGANISEERIMINE HAIGUSE ÄGEDAS STAADIUMIS

Nihilism insuldi ravis ei ole õigustatud. Teaduslikult on tõestatud, et trombolüüs, trombektoomia ja ravi nn insuldiüksuses (*Stroke Unit*) mängivad olulist osa ägeda isheemilise insuldi puhul. Ravi insuldiüksuses on tõhus ka ajusisese hemorraagia korral (6).

Edukuse võtmeks on ravi hea organiseerimine, kuna insuldiravi on ägedas staadiumis ajatundlik. Hästi korraldatud multidistsiplinaarne lähenemine insuldi

ravile hõlmab häirekeskust, triaazi, kiirabi, erakorralise meditsiini osakonda (EMO), insuldiüksust, taastusravi haiglaid ja kogukondlikku tervishoidu. Niisuguse ahela kõik osad peavad töötama sujuvalt koos, sest ahel on nii tugev, kui on tema kõige nõrgem lüli. Häirekeskus teeb kindlaks potentsiaalse insuldihaige ja edastab kiirabile teate koodiga „insult“. Kiirabi meeskonna liikmed tuvastavad insuldihaige ja tagavad tema elutähtsad funktsioonid. Nad teavitavad enne hospitaliseerimist erakorralise meditsiini osakonda või insuldiüksust lähimas haiglas, kus on olemas vahendid ägeda insuldi käsitlemiseks, ja toimetavad patsiendi kiiresti sellesse haiglasse.

Kliiniline läbivaatus diagnoosimiseks tehakse viivitamata pärast haiglasse jõudmist. Insuldihaigete erakorraline käsitus hõlmab elutähtsate funktsioonide stabiliseerimist, diagnostikat, ägedate eluohtlike seisundite, kaasuvate haiguste ja häirete ravi ning vajaduse korral spetsiifilisi raviviise nagu trombolüüs ja trombektoomia. On vaja kohe ära tunda sümptomid, mis võiksid viidata komplikatsioonidele, nt massiefekti põhjustav ajuinfarkt või verejooks, kaasuv äge müokardiinfarkt (MI), aspiratsioonipneumoonia ning neeru- ja maksapuudulikkus. Kõik insuldikahtlusega haiged vajavad kohest aju piltidiagnostikat, et eristada isheemilist insulti, spontaanset ajusisest või subarahnoidaalset verejooksu jt haigusi.

Prof Edward C. Jauch, Ameerika Südamehaiguste Assotsiatsiooni (*American Heart Association*) ägeda insuldi varase käsitluse ravijuhendi esimene autor, avaldas ühes ajakirja *Annals of Emergency Medicine* numbris järgmise seisukoha: „Kui te otsite tervishoiusüsteeme, mis tõesti toimivad, siis peate kahjuks minema väljaspoole Ameerika Ühendriike. Kõige parem integreeritud insuldi ravi süsteem maailmas on Helsingis“ (7). Helsingi insuldi trombolüüsi mudel kanti edukalt üle Austraaliasse Melbourne'i, kus ainult nelja kuuga vähenes trombolüüsi algusaeg insuldi korral poole võrra ehk 25 minutini (8).

Trombolüüs

Trombolüüs rekombinantse koeplasminogeeni aktivaatoriga (rt-PA, alteplaas) leidis esialgu tõendust kui ohutu ja tõhus meetod ägeda isheemilise insuldi korral, kui sümptomite algusest oli möödunud kuni 3 tundi (9). Hiljem tõestati ravimi toime juhtudel, kui sümptomite algusest oli kulunud 4,5 tundi (10). Trombolüüs insuldi ravis on tõhusam

kui ägeda MI korral, juhul kui järgitakse trombolüüsi rakendamise näidustusi ja vastu näidustusi. Trombolüüsi ohutu rakendamise ja insuldi monitooringu uuring (*The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*, SITS-MOST) kinnitas, et alteplaasil on igapäevases kliinilises praktikas samasugune ohutus- ja tõhususprofiil, nagu tal oli olnud kliinilistes uuringutes, kus sümptomite algusest oli möödunud kuni 3 tundi (11). Rahvusvaheline trombolüüsiregister SITS (*SITS International Stroke Thrombolysis Register*, SITS-ISTR) kinnitas, et sama ohutus- ja tõhususprofiil on kuni 4,5 tunni möödumiseni alates insuldissümptomite avaldumisest (12). Ka juhuslikustatud kliiniliste uuringute metaanalüüs kinnitas trombolüüsi ohutust ja tõhusust isheemilise insuldi korral (13). SITSi registrite andmetele toetudes tehti Helsingi Ülikooli keskhaigla neuroloogilise erakorralise meditsiini osakonnas rohkem trombolüüse kui mis tahes Euroopa haiglas ja seda lühima n-ö uksest nöelani ajaga (*ingl door to needle time*). Soomes ei rakendata trombolüüsi mitte ainult ülikoolihaiglates ja suuremates keskhaiglates, vaid seda tehakse ka väiksemates maahaiglates telemeditsiini abil. Telemeditsiini toel on trombolüüsi võimalik insuldihaigetel teha ohutult ja tõhusalt kogu riigis.

Trombektoomia

Suure intrakraniaalse arteri ulatusliku sulguse korral ei õnnestu veenisese trombolüüsiga alati rekanalisatsiooni saavutada. Sel juhul on valikraviks mehaaniline trombektoomia. Viies uuringus võrreldi sobivatel patsientidel mehaanilist trombektoomiat ja trombolüüsi (14–18). Kõik need uuringud kinnitasid, et mehaaniline trombektoomia või selle kombineerimine veenisese trombolüüsiga on tõhusam ja niisama ohutu kui ainult veenisene trombolüüs.

Kraniektoomia

Enamik ulatusliku isheemilise insuldi ja puuduliku kollateraalse vereringega haigeid sureb, kui trombolüüs ja trombektoomia pole tulemusi andnud. Nende jaoks on kraniektoomia viimane elupäästev võimalus. See võib mõningatel haigetel surma vältida, kui seda teha piisavalt vara, s.t enne suurt aju keskoone struktuuride nihet ja sekundaarset verejooksu ajutüves (19). Ükski ellujääja ei ole edaspidises elus iseseisev ja väga paljudel esineb sügav puue, mistõttu on seda raviviisi ka kritiseeritud. Ent kui ellujääjaid on

küsitletud, siis on enamik leidnud, et sügav puue on parem kui surm.

Ravi insuldiüksuses

Kui trombolüüs, trombektoomia ja kraniektoomia on valikravi vaid teatud kriteeriumide alusel sobivatele haigetele, siis ravi insuldiüksuses vähendab surmasid, kõrvalabist sõltuvust ja hooldusasutusse suunamise vajadust kõikidel akuutse insuldiga patsientidel (20). Insuldiüksuse uurijate koostööuuringu (*Stroke Unit Trialists` Collaboration*) kohaselt vähendab ravi insuldiüksuses lühiaegse suremuse ja kõrvalabist sõltuvuse suhtelist riski 18% võrreldes raviga üldosakonnas. Just eakad ja raske insuldiga patsiendid saavad ravist insuldiüksuses kõige rohkem kasu (21), seejuures pole kasutoov toime möödunud, vaid püsib veel ka 10 aasta pikkuse jälgimisperioodi järel (22).

Insuldiüksuses on tagatud kohene üldmeditsiinilise ja neuroloogilise seisundi hindamine, selliste tüsistuste nagu aspiratsioonipneumoonia ja kopsu trombembolia vältimine, õendushooldus ja medikamentoonne ravi. Esmatähtis on insuldi põhjuse väljaselgitamine ning patsiendi riskitegurite hindamine ja sellele toetuv teisene preventioon. Insuldiüksuse multidistsiplinaarse meeskonna koordineeritud ravi hõlmab varajast mobiliseerimist, komplikatsioonide ärahoidmist ning hüpoeksia, hüperglükeemia, palaviku ja dehüdratsiooni ravi. Patsiendi rehabilitatsioonivajadusi hindab multidistsiplinaarne meeskond, kuhu kuuluvad füsioterapeut, logopeed, neuropsühholoog, tegevusterapeut, sotsiaaltöötaja, insuldiõde ja insuldiarst. Hindamise tulemusest lähtudes ja ajal, kui haige seisund on stabiliseerunud, alustatakse varast rehabilitatsiooni. Juhul kui haige seisund seda võimaldab ja kui on vajadus rehabilitatsiooniks, viiakse haige üle taastusravi haiglasse.

Et suremust insulti on raviga hästi korraldatud insuldiüksuses võimalik vähendada, tõendab dr Fosteri läbiviidud ravi kvaliteeti võrdlev uuring maailma 40 haiglas. Suremus isheemilise insuldi tõttu oli väikseim Helsingi ülikoolihaiglas (<http://www.drfooster.com/tools/global-comparators>), kus ägeda insuldiga haigete ravi eest on vastutav neuroloogia osakond.

Vaatamata insuldiüksuses tagatava ravi tõhususele ei ole see paljudes Euroopa riikides saanud piisavalt tähelepanu, kuigi pärast trombolüüsi kasutuselevõttu on järjest rohkem Euroopa haiglaid hakanud

parandama insuldiravi organisatsiooni ja rajama insuldiüksusi. Seoses sellega on trombolüüsi kasutuselevõtt ravimeetodina mõjutanud kõiki insuldihaigeid, mitte ainult neid, kes on osutunud trombolüüsraviks sobivaks. Kahjuks ravitakse Euroopas insuldiüksustes ainult 13–14% ägeda insuldiga haigeid, samal ajal kui 42% ravitakse haiglates, kus puuduvad kogemused ja vahendid ägeda insuldi käsitlemiseks (23).

INSULDI TEISENE PREVENTSIOON

Vähe on meditsiinivaldkondi, mille kohta on avaldatud nii palju tõendusmateriale andmeid kui insuldi teise preventsiiooni kohta. See kehtib nii riskitegurite ravi kui ka spetsiifiliste medikamentoonsete ja kirurgiliste raviviiside kohta insuldi riski korral. Suurtel juhuslikustatud kliinilistel uuringutel põhinevad usaldusväärsed andmed on olemas kõrgvererõhktõve ja hüperlipideemia ravi kohta, antikoagulatsiooni kohta kodade virvendusarütmia korral, antiagreganttravi kohta transitoorse isheemilise ataki (TIA) ja isheemilise insuldi järel, karotiidendarterektoomia ning -angioplastika ja stentimise kohta haigetel, kellel on TIA või isheemiline insult ja karotiidarteri stenoos. Kahjuks ei peegeldu see usaldusväärne tõendusmaterjal igapäevases kliinilises ravitöös ega paranda insuldi teisest preventsiiooni nii laialdaselt ja kiiresti, nagu peaks.

Kõrgvererõhktõve ravi

Uuringud HOPE ja PROGRESS näitasid, et pole madalamat vererõhu taset, millest allpool insuldi risk ei vähene (24–26). Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ramipriil ja perindopriil kombineerituna diureetikum indapamiidiga vähendavad insuldi riski sõltumatult vererõhust TIA või insuldi ajal. Vastunäidustuste puudumisel antihüpertensiivseks raviks tuleks vererõhku alandada elustiili muutuste ja ravimitega. Eesmärgiks on vererõhk alla 130/85 mm Hg ja diabeetikutel vähem kui 120/80 mm Hg, kuid eesmärk on saavutada nii madal vererõhk, kui haige seda talub. Vererõhuravimi valik pole edukuse võti, vaid selleks on kõrgvererõhktõve tõhus ravi. Siiski ei jõua enamik vererõhku alandavat ravi saavatest patsientidest soovitud vererõhutasemeni.

Hüperlipideemia ravi

Südame kaitse uuring (*Heart Protection Study*, HPS) tõi esile simvastatiini posi-

tiivse toime vaskulaarsete haiguste kombinatsiooni (suured koronaarsündmused, insult ja revaskulariseerivad protseduurid) preventtsioonis TIA või insuldiga patsientide alarühmas (27). Kasulikku toimet ei mõjutanud ravieelse kolesterooli ega triglütseriidide kontsentratsioon veres. Ravi vähendas isheemilise insuldi riski, ilma et hemorraagilisse insuldi haigestumine oleks suurenenud.

Enne HPSi polnud andmeid statiinide tõhususe ega ohutuse kohta eakatel ja naispatsientidel. Nende ravimite kasulik toime lisandus kõikide teiste kasutatud raviviiside toimele ning ei olnud väiksemat üldkolesterooli väärtust, millest allpool insuldi risk ei vähenenud. Uuring SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), millesse olid kaasatud vaid TIA- ja insuldihaiged, kinnitas, et atorvastatiini päevane annus 80 mg vähendas insuldi, suurte koronaarhaiguste ning revaskularisatsiooniprotseduuride riski (28).

Antiagregantravi

Koostöörühm, kes koondab tromboosivastaste ravimite uurijaid (*Antithrombotic Trialists' Collaboration*), tegi metaanalüüsi, mis põhines 287 uuringul, kuhu kokku oli kaasatud 135 000 patsienti. Metaanalüüs näitas, et atsetüülsalitsüülhappe (ASA) päevane annus, mis vähendab korduva insuldi riski, on 50–325 mg (29). CAPRIE (*Coronary Artery Revascularization Prophylaxis*) uuringus oli klopido greel veidi tõhusam kui ASA vaskulaarsete haiguste (insult, müokardiinfarkt ja vaskulaarne surm) ärahoidmisel (30). ESPSi tulemused, mida hiljem kinnitas ka ESPS II uuring, näitasid, et ASA (25 mg) kombineerituna aeglase vabanemisega dipüridamooliga (200 mg) kaks korda päevas hoidis ära kaks korda rohkem insulde kui ASA üksinda (31). Vaatamata nendele andmetele on ASA kõige laialdasemalt kasutatav antiagregant insuldi preventtsiooniks kogu maailmas, samal ajal kui klopido greeli kasutatakse enamasti USAs ning ASA kombinatsioon koos aeglase vabanemisega dipüridamooliga on kasutusel Euroopas ja eriti Skandinaavias. Suure juhuslikustatud kliinilise uuringu andmetel, milles võrreldi dipüridamooli kombinatsiooni koos ASAg võrrelduna klopido greeliga, olid mõlemad insuldi preventtsioonis samavõrra tõhusad (32).

Antikoagulantravi

Kodade virvendusarütmiaga haigetel pole suur mitte ainult esimese isheemilise insuldi tekke, vaid ka korduva insuldi risk. Arvukad juhuslikustatud kliinilised uuringud on tõendanud, et antikoagulantravi vähendab kodade virvendusega haigetel insulde 65–70% (33). Vastunäidustuste puudumisel tuleks neid haigeid ravida suukaudsete antikoagulantidega, kuna niisuguse näidustuse korral on antikoagulandid tõhusamad kui ASA. Suukaudne antikoagulantravi varfariiniga kätkeb aga endas intrakraniaalse verejooksu riski, juhul kui INR (ingl *International Normalization Ratio*) on suurem kui 3; ning kui INR on väiksem kui 2, siis isheemilise insuldi risk suureneb. Varfariiniga seotud riske saab vähendada uute suukaudsete antikoagulantide kasutamisega varfariini asemel. Nende hulgas on dabigatraan (34), rivaroksabaan (35), apiksabaan (36) ja edoksabaan (37). Uute suukaudsete antikoagulantide eeliseks on see, et nende puhul pole vaja regulaarselt INRi määrata, nagu see on vajalik varfariini puhul. Siiski on otsese laboratoorse testi puudumine uute suukaudsete antikoagulantide toime hindamiseks probleem, kui haige vajab erakorralist operatsiooni, kuna siis ei ole teada, kas haige kasutatud antikoagulandi sisaldus on veres terapeutilises kontsentratsioonis.

Probleemiks on ka asjaolu, et siiani puudub tõhus antidoot uute suukaudsete antikoagulantide jaoks. Käimasolevad kliinilised uuringud on andnud lootustäratavaid tulemusi spetsiifiliste antidootide kohta, mis otseselt neutraliseerivad mainitud antikoagulantide toimet. Nende hulgas on idarutsit-sumaab dabigatraani jaoks, andeksanet-alfa Xa faktori inhibiitorite jaoks ja tsiraparantag (Aripazine) kui universaalne antidoot uute suukaudsete antikoagulantide jaoks (38).

See aga ei tähenda, et kõik kodade virvendusarütmiaga haiged peaksid kasutama uusi suukaudseid antikoagulante. Kui haigel, kes kasutab varfariini, on INR stabiilselt terapeutilises vahemikus, siis pole põhjust asendada seda mõne uue suukaudse antikoagulandiga. Vaatamata uute suukaudsete antikoagulantide hästi teada olevale kasulikule toimele, ei ravita paljusid kodade virvendusarütmiaga isikuid intratserebraalse verejooksu ja teiste suurte verejooksude, sealhulgas mao-seedetrakti verejooksude riski tõttu nendega. Riskide hindamiseks on kasutusel hästi teada olevad skaalad (39).

KAROTIIDENDARTEREKTOOMIA

1990ndatel tehtud suured juhuslikustatud kliinilised karotiidendarterektoomia uuringud mööduka või olulise stenoosiga insuldihaigetel kinnitasid karotiidendarterektoomia tõhusust (40–42). Patsientide valik nendes uuringutes põhines aga angiograafilisel hinnangul, kusjuures perioperatiivne haigestumus ja suremus pidi olema väike. Hilisem uuring ACST (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*) näitas, et ka asümptomaatilistel olulise karotiidstenoosiga haigetel on operatsioonist kasu, kuid perioperatiivne haigestumus ja suremus pidid tõepoolest olema väikesed, sest vastasel juhul oleksid operatsiooni riskid kaalunud üles võimaliku kasu (43, 44). Nende uuringute tulemused on juurutatud kliinilisse praktikasse. Siiski opereeritakse enamikku patsiente, toetudes vaid ultraheliuuringule. Üha rohkematel ja rohkematel asümptomaatilistel patsientidel tehakse karotiidendarterektoomiat, kuigi et tuua kasu, nõuab see operatsioon erakordselt häid oskusi, ja isegi siis ei ole see kulutõhus viis insulti vältida.

KAROTIIDANGIOPLASTIKA JA STENTIMINE

Kuigi karotiidangioplastika koos stentimisega on potentsiaalselt hea ravimeetod, ei ole praeguseeni avaldatud juhuslikustatud kliinilistes uuringutes leitud, et see on parem kui karotiidendarterektoomia, aga mitmed sellesuunalised uuringud on käimas. Ameerika Südamehaiguste Assotsiatsiooni soovitude kohaselt peaks karotiidangioplastika ja stentimise tulemuse hindamisel arvestama ainult hästi läbiviidud juhuslikustatud kliiniliste uuringute tulemusi (45). Karolinska insuldiravi 2016. aasta täienduse kohaselt (*Karolinska Stroke Update 2016*) (46) jääb karotiidendarterektoomia valikraviks üle 70 aasta vanustel haigetel, kellel on sümptomaatiline ja oluline karotiidarteri stenoos ning kelle puhul pole operatsiooni tüsistuste riski suur.

Karotiidangioplastika ja stentimine on tõhus alternatiivprotseduur teatud haigusjuhtudel (nt sümptomite puudumine viimasel ajal, vanus alla 70 aasta, eelneva ajukahjustuse puudumine), kui seda teevad kogunud menelusradioloogid. Haigetel, kellele tehakse karotiidangioplastika ja stentimine, tuleb arvesse võtta tehnoloogia edusamme aju kaitsmisel, ligipääsuteed ja stendi disaini. Vaatamata Ameerika Südamehaiguste Assotsiatsiooni

soovitustele ja Karolinska insuldiravi täiendusele, mis mõlemad moodustavad osa Euroopa Insuldiorganisatsiooni soovitustest, kasutatakse karotiidangioplastikat ja stentimist juba üsna laialdaselt.

TAASTUSRAVI

Kui patsient on akuutravi haiglast välja kirjutatud, jätkub rehabilitatsioon taastusravihaiglas, või kui haige seisund seda võimaldab, ambulatoorses taastusravi kliinikus või kohalikus tervisekeskuses. Rehabilitatsioon kestab nii kaua, kuni patsiendi paranemine on ilmne.

Selle etapi järel jälgivad haige funktsionaalset võimekust kohalikud tervisetöötajad, sest see võib halveneda esimese kuue kuu jooksul. Kohalikud tervisetöötajad peavad insuldihaigete funktsionaalset võimekust hindama vähemalt kaks korda aastas kogu ülejäänud elu vältel. Vajaduse korral tuleb rehabilitatsiooni taas alustada kas kohalikus tervisekeskuses või taastusravihaiglas, et vältida seisundi halvenemist ja iseseisvuse kaotust igapäevaelus ning võimaldada seega haigel jätkuvalt elada kodus. Samuti vähendab see inimese hooldusasutusse paigutamise vajadust (47).

KOHALIKE TERVISEKESKUSTE JA PEREARSTIDE ÜLESANDED

Insuldi esmase preventsiiooni ja elukestva teisese preventsiiooni eest pärast insulti vastutavad kohalikud tervisekeskused ja perearstid. Nende ülesannete hulka kuuluvad tervisliku eluviisi edendamine ja nn kuue suure riskiteguri ravi: kõrgvererõhktõbi, kodade virvendusarütmia, diabeet, hüperlipideemia, suitsetamine ja vähene kehaline aktiivsus. Antiagregant-ravi on vajalik kõikidel haigetel ja Soome riiklik soovitus on kasutada antiagregante, statiine ja nüüdisaegseid kõrgvererõhktõve ravimeid enamikul haigetel (47). Kohalike tervisekeskuste ja perearstide ülesanne on jälgida, et haiged neid soovitusi järgivad.

UURIMISEL OLEVAD RAVIVIISID

Hüpotermia

Hüpotermia on teaduslikul tõendusmaterjalil põhinev raviviis haigetel, kellel tekib südame seiskumine väljaspool haiglat. Selle abil on sageli võimalik ära hoida raskem kahjustus. Kas hüpotermial võiks olla samasugune toime isheemilise insuldi korral, seda

püütakse selgitada suures rahvusvahelises mitme keskusega uuringus EuroHYP-1, mida rahastab Euroopa Liit (48). Kerge hüpotermia läbiviimiseks pole vaja intensiivravi üksuse vahendeid, seda on võimalik teha insuldiüksuses (49). See ongi selle raviviisi eelis, sest kui EuroHYP-1 tõendab hüpotermia ohutust ja tõhusust insuldi korral, siis saavad haiglad, kus intensiivravi voodite arv on piiratud, kuid on olemas insuldiüksused, insuldihaigetele siiski tagada hüpotermiaravi.

Neuroprotektiivsed ained

Paljud uuringud, milles on hinnatud suurt hulka neuroprotektiivseid aineid, pole seni tulemusi andnud. See on tekitanud pessimismi ohutu ja tõhusa molekuli leidmise suhtes, mis võiks vähendada isheemilist kahjustust ja potentsiaalselt tõhustada isheemilise kahjustuse paranemist, sealhulgas neurogeneesi. Selleks pessimismiks ei ole võib-olla õigustust (50, 51). Veenisisene NA-/Tat-NR2B9c, postsünaptiline proteiini inhibiitor tihedusega 95, osutus tõhusaks patsientidel, kelle iatrogenne insult oli tekkinud aneurüsmi endovaskulaarse ravi tüsistusena (52). Uurijad manustasid seda uurimisel ravimit enne aneurüsmi endovaskulaarset protseduuri. Siiski ei saa seda proteiini inhibiitorit kasutada n-ö ette ravimiseks ägeda isheemilise insuldi korral, mille täpset algusaega polegi võimalik teada.

Üks teine huvipakkuv molekul on ginsenosiid-Rd, retseptorist sõltuv kaltsiumikanali antagonist. See molekul parandas ravitulemust ägeda isheemilise insuldiga haigetel, kui seda manustati 72 tunni jooksul alates sümptomite ilmnemisest juhuslikustatud kliinilises uuringus, milles oli talutav kõrvaltoimete profiil (53). Seda molekuli nimetatakse nn alatuks molekuliks, see tähendab, et tal on mitmeid mehhanisme isheemilise kahjustuse vähendamiseks ägeda insuldi korral. Ginsenoside-Rd toime erineb täiesti voltaažist sõltuvate kaltsiumikanali blokaatorite toimest, mis ei ole osutunud isheemilise insuldi ravi kliinilistes uuringutes tõhusaks.

Kui mingi ohutu ja tõhus neuroprotektiivne aine peaks tulevikus leitama, siis oleks see kauaoodatud Püha Graal isheemilise insuldi ravi. Niisuguse ravimiga oleks võimalik ravida haigeid varakult kodus või teel haiglasse kiirabiautos. Samuti oleks võimalik kasutada niisuguseid ohutuid ja tõhusaid neuroprotektiivseid aineid arenegumaade viletsa varustusega haiglates,

kus ei ole tänapäevasel tasemel seadmeid ega personali.

INSULDI TUGIORGANISATSIOONIDE TÄHTSUS

Euroopas on hästi organiseeritud liikmeskonnaga insuldi tugioorganisatsioonid, millest enamik kuuluvad Euroopa Insuldiühingusse (*Stroke Alliance for Europe, SAFE*). Need organisatsioonid esindavad insuldihaigete ja nende perekondade seisukohti insuldi ravi kohta, korraldavad teenuseid ja toetust kogukonnas, kaasates selleks väljaõpetatud vabatahtlikke. Organisatsioonid peavad ühendust erialaspetsialistidega ning suurendavad rahvastiku teadlikkust insuldist. Nad jagavad kogemusi, kuidas insuldi tõttu tekkinud probleemidega hakkama saada, informeerivad insuldihaigete hooldajaid insuldi ravivõimalustest ja rehabilitatsioonist. Lisaks toetavad nad valitsuse algatusi, mis aitavad kaasa insuldi vältimisele. Soomes on Soome Ajuhaiguste Assotsiatsioonil (*Finnish Brain Association*), kes on SAFE liige, kohalikud tugirühmad üle kogu maa. Haigeid ja nende perekondi julgustatakse ühinema assotsiatsiooni kohalike rühmadega juba akuutravi haiglas viibimise ajal.

JÄRELDUSED

Insult põhjustab inimlikku kannatust haigestunule ja majanduslikku koormust ühiskonnale, aga seda saab vähendada tõendus põhiste raviviisidega, mis on meile juba kättesaadavad. Meie kohuseks on olla võitluses insuldiga eesliinil: tegelda esmase ja teisese preventsiiooniga, insuldihaigete raviga selle ägedas staadiumis ja rehabilitatsioon. Olukordadeks, mille lahendamiseks praegu puudub teaduslik tõendus põhine materjal, peab leidma lahendusi teadusliku uurimistööga. See nõuab innovatsiooni, pikaajalist pühendumist, rasket tööd ja ressursse, kuid aeg, mis selleks kulub, on hästi kasutatud aeg. Isegi väikesed edasimineked on olulised, ja kui need jõuavad igapäevasesse kliinilisse praktikasse, siis parandab see insuldihaigete prognoosi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Olen saanud tasu ja reisikulude hüvitist firmalt Lundbeck osavõtu eest DIASI III ja IV juhtiva komisjoni tööst ja töö eest konsultandina; tasu ja reisikulude hüvitist firmalt Mitsubishi Pharma Europe osavõtu eest MCI-186 juhtiva komisjoni tööst ja töö eest konsultandina; tasu ja reisikulude hüvitist firmalt Siemens AG osavõtu eest konsultatiivnõukogu tööst, lektorina Siemensi sümposiumidel ja konsultandina; tasu ja reisikulude hüvitist McMasteri ülikoolilt ja firmalt Bayer AG osavõtu eest andmete monitoringu sõltumatu komisjoni tööst NAVIGATE ESUS uuringus; honorari osavõtu eest andmekaitse nõukogu tööst uuringus SITS-OPEN.

KIRJANDUS

- Kaste M, Fogelholm R, Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies. *Public Health* 1998;112:103–12.
- Meretoja A, Kaste M, Roine RO, et al. Trends in treatment and outcome of stroke patients in Finland from 1999 to 2007. PERFECT Stroke, a nationwide register study. *Ann Med* 2011;43 Suppl 1:S22–30.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
- Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3044–9.
- Millard WB. New guidelines on tPA in stroke: putting out fires with gasoline? *Ann Emerg Med* 2013;62:A13–8.
- Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013;81:1071–6.
- Puska P. Successful prevention of non-communicable diseases: 25 year experiences with North Karelia Project in Finland. *Public Health Medicine, Publ Health Med* 2002;4:5–7.
- Tuomilehto J, Geboers J, Salonen JT, Nissinen A, Kuulasmaa K, Puska P. Decline in cardiovascular mortality in North Karelia and other parts of Finland. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1068–71.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275–82.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008;372:1303–9.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–703.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.
- 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.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009–18.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–306.
- Saver JL, 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.
- Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014;370:1091–100.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151–9.
- Langhorne P, Dennis M. The stroke unit story. *Stroke units: an evidence based approach*. London: BMJ Books; 1998.
- Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke* 1999;30:1524–7.
- Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W, Executive Committee of the European Stroke Initiative. Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke* 2007;38:2985–91.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699–702.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–51.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
- Yip SW, Chan YC. Antidotes for patients taking novel oral anti-coagulants. *World J Emerg Med* 2015;6:311–2.
- Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011;124:111–4.
- Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998 11/12; 2014;339:1415–25.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–502.
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074–84.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3754–832.
- Ahmed N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017;2:95–102.
- Lindsberg PJ, Sairanen T, Hiekkala S, et al. Stroke and TIA. Current Care Guidelines. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Cardiac Society. Helsinki: The Finnish Medical Society Duodecim, 2014 (referred Aug 29, 2017). Available online at: www.kaypahoito.fi.thromboprophylaxis.in.atrial.fibrillation. *Am J Med* 2011;124:111–4.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–53.
- van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2014;9:642–5.
- Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2014;45:486–91.
- Kaste M. Is there a future for neuroprotective agents in acute ischaemic stroke? *Eur J Neurol* 2012;19:797–8.
- Kaste M. Is the door open again for neuroprotection trials in stroke? *Lancet Neurol* 2012;11:930–1.
- Hill MD, Martin RH, Mikulis D, et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:942–50.
- Liu X, Wang L, Wen A, et al. Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Eur J Neurol* 2013;19:855–63.