

## MIDA TEHA, KUI NOOREL KRÜPTOGEENSE INSULDIGA PATSIENDIL ON KODADE VAHESEINAS VÄIKE MULK?

Käes on taas aeg rääkida insuldist: 29. oktoobril tähistatakse ülemaailmset insuldipäeva (1). Selle aasta motoks on küsimus „Mis põhjusel teie insulti ennetate?“ (ingl *What is your reason for preventing stroke?*). 90% insultidest on põhjustatud 10 tuntud kardiovaskulaarse riskiteguri poolt. Lisaks traditsioonilistele riskiteguritele on aga ka n-ö vähem tõestatud insuldi riskitegurid, mille seos insuldi tekkega ei ole selge. Üheks neist on lahtine ovaalmulk (lad *foramen ovale patens*, PFO), mida on seostatud krüptogeense insuldi tekkega (2–5). Ligikaudu 20 kuni 30% isheemilistest insultidest on krüptogeensed, s.t vaatamata põhjalikule diagnostikale ja etioloogiliste tegurite otsingule insuldi põhjust ei leita (6). Ligi kolmandik krüptogeensete insultide korral leitud PFOdest on tõenäoliselt juhuslikud ja põhjuslik seos insuldi tekkega puudub, kuid on viiteid, et noorematel ja kodade vaheseina aneurüsmiga patsientidel on seos siiski olemas (7). PFO sulgemise protseduuri roll insuldi kordumise vältimisel krüptogeense insuldiga patsientidel on siiani jäänud ebaselgeks.

Varem avaldatud 3 juhuslikustatud uuringus, milles hinnati PFO sulgemise protseduuri tõhusust insuldi riski vähenemisele, selle protseduuri paremus võrreldes medikamentosse raviga ei ilmnenu (8–10). Mainitud uuringute metaanalüüs andis siiski lootust, et PFO sulgemine võib olla medikamentossest ravist parem (11).

„Varasemate teadmiste kohaselt soovitasin hiljuti oma 44aastasele patsiendile, et tema PFO sulgemine ei ole soovitatav,“ kirjutab ajakirja *New England Journal of Medicine* septembrinumbris toimetuse

eessõnas dr A. H. Ropper (12). Nii on toimitud ka Eestis, s.t sulgemisprotseduuri ei ole patsientidele pigem soovitatud ja seda on kaalutud vaid siis, kui patsient on noor, muid etioloogilisi tegureid ei ole ja PFO on suur. Mainitud prestiižika meditsiiniajakirja samas numbris on sel teema avaldatud kolm artiklit. Nendeks on Saveri ja kaasautorite läbiviidud RESPECT-uuringu pikaajalise jälgimisperioodi andmete analüüs (13), Masi ja kaasautorite korraldatud mitme keskusega juhuslikustatud CLOSE-uuringu (14) ning Søndergaardi ja kaasautorite läbiviidud REDUCE-uuringu (15) tulemused.

Uuring RESPECT oli pimendatud lõpptulemi hindamisega mitmekeskuseline juhuslikustatud avatud kliiniline uuring (13). Uuringusse kaasati 980 patsienti vanuses 18–60 aastat. 499 uuringus osalejat olid juhuslikustatud PFO sulgemise protseduuri ja 481 medikamentosse ravi (aspiriin, varfariin, klopidogreel või aspiriin kombinatsioonis pikatoimelise dipüridamooliga) rühma. Uuringu esimese etapi tulemused avaldati 2013. aastal, kui keskmine jälgimisperiood oli 2,1 aastat (8). Analüüs näitas, et PFO sulgemise läbiteinud patsientidel oli jälgimisperioodi jooksul 51% vähem insulde võrreldes medikamentosse ravirühma patsientidega, kuid statistiliselt olulist erinevust esile ei tulnud. Uuringu RESPECT patsiente jälgiti edasi, kokku keskmiselt 5,9 aastat (13). PFO sulgemise protseduuri rühmas suurenes selle aja jooksul korduvate insultide arv 9-lt 18-ni ja medikamentosse ravi rühmas 16-lt 28-ni. See tähendas, et PFO sulgemise protseduuri rühmas oli 0,58 kordusinsulti 100 patsiendiaasta kohta ja medikamentosse

ravi rühmas 1,07 kordusinsulti 100 patsiendiaasta kohta (riskisuhe PFO sulgemine vs. medikamentosse ravi 0,55; 95% usaldusvahemik (uv) 0,31 kuni 0,999;  $p = 0,046$ ). Korduv krüptogeenne isheemiline insult tekkis 10 patsiendil PFO sulgemise protseduuri rühmas ja 23 patsiendil medikamentosse ravi rühmas (riskisuhe 0,38; 95% uv 0,18 kuni 0,79;  $p = 0,007$ ). Venosset trombembooliat (kopsu trombemboolia ja süvaveenide tromboos) oli rohkem PFO sulgemise rühmas kui medikamentosse ravi rühmas. Medikamentosse ravi rühmas oli rohkem patsiente, kes lõpetasid uuringu enne tähtaega (12).

Uuring CLOSE oli mitmekeskuseline juhuslikustatud avatud uuring (14). Sellesse kaasati kokku 663 patsienti vanuses 16 kuni 60 aastat, kellel oli hiljuti esinenud insult ja diagnoositud PFO, millega kaasnesid kodade vaheseina aneurüsm või suur šunt. Uuringus juhuslikustati patsiendid 1 : 1 skeemi järgi: PFO sulgemise protseduur koos pikaajalise antiagregantraviga (PFO sulgemise rühm), ainult antiagregantravi (antiagregantravi rühm) või suukaudse antikoagulantravi rühm (antikoagulantravi rühm) (1. juhuslikustamise rühm). Patsiendid, kellel olid vastunäidustused antikoagulantraviks või PFO sulgemise protseduuriks, määrati juhuvaliku alusel mittevastunäidustustega ravi rühma või antiagregantravi rühma (vastavalt 2. ja 3. juhuslikustamise rühm). Esmane lõpptulem oli insuldi tekkimine. Patsientide keskmine jälgimisaeg oli  $5,3 \pm 2,0$  aastat. 238 patsiendil, kes olid juhuslikustamisrühmades 1 või 2, insulde ei tekkinud. Patsientide rühmas, kes said ainult antiagregantravi, tekkis insult 14 patsiendil 235-st (riskisuhe 0,03; 95% uv 0 kuni 0,26;  $p < 0,001$ ). PFO sulgemise käigus tekkisid tüsistused 14 patsiendil (5,9%). Kõige sagedam kõrvaltoime

oli kodade virvendusarütmia, mis tekkis PFO sulgemise rühmas 4,6%-l ja ainult antiagregantravi rühmas 0,9%-l patsientidest ( $p = 0,02$ ). Juhuslikustamisrühma 1 ja 3 analüüsimisel selgus, et insult tekkis 187 patsiendist 3-l, kes oli juhuslikustatud suukaudse antikoagulantravi rühma, ja 174 patsiendist 7-l, kes olid määratud ainult antiagregantravi rühma, ning et olulisi erinevusi rühmade vahel ei ilmnunud.

Kolmas rahvusvaheline kliiniline uuring REDUCE hõlmas kokku 664 krüptogeense insuldi ja PFOga patsienti vanuses 18–59 aastat (15). REDUCE-uuringusse kaasatud patsientidel pidi PFO olema keskmise-suure šundiga, kuid aneurüsmi olemasolu kodade vaheseinas ei olnud osalemise eelduseks (20%-l patsientidest see siiski leiti). Patsientide keskmine vanus oli 45,2 aastat. Patsiendid juhuslikustati suhtega 2 : 1 järgmiselt: PFO sulgemise protseduur koos antiagregantraviga (PFO sulgemise rühm) või ainult antiagregantravi (antiagregantravi rühm). Uuringu esmasteks tulemiteks olid korduva isheemilise insuldi vältimine (protsent patsientidest, kes said korduva insuldi) vähemalt 24 kuu jooksul pärast juhuslikustamist ja 24 kuu jooksul tekkinud insult, mida defineeriti kliinilise isheemilise insuldina või n-ö vaikse ajuinfarktina piltdiagnostilisel uuringul. 3,2 aasta pikkuse jälgimisperioodi jooksul tekkis kliiniline ajuinfarkt 441 patsiendist 6-l (1,4%) PFO sulgemise rühmas ja 223 patsiendist 12-l

(5,4%) antiagregantravi rühmas (riski suhe 0,23; 95% uv 0,09 kuni 0,62;  $p = 0,002$ ). Uute ajuinfarktide tekkesagedus oli PFO sulgemise rühmas oluliselt väiksem kui ainult antiagregantravi rühmas, vastavalt 22 patsienti (5,7%) vs. 20 patsienti (11,3%); suhteline risk 0,51; 95% uv 0,29 kuni 0,91;  $p = 0,04$ . Vaiksete ajuinfarktide esinemissagedus uurimisrühmades oluliselt ei erinenud ( $p = 0,97$ ). Raskeid kõrvaltoimeid esines 23,1%-l patsientidest PFO sulgemise rühmas ja 27,8%-l patsientidest antiagregantravi rühmas ( $p = 0,22$ ). PFO sulgemise rühmas esines 6 patsiendil (1,4%) sulgemisvahendiga seotud raskeid kõrvaltoimeid ja 29 patsiendil (6,6%) tekkis pärast PFO sulgemist kodade virvendusarütmia.

Kõik need avaldatud uuringud sunnivad põhjalikult ümber hindama meie krüptogeense insuldi käsitluse põhimõtted PFOga patsientidel. Uuringute tulemused näitavad, et PFO sulgemise protseduur on soovitatav krüptogeense isheemilise insuldiga patsientidel, kes on nooremad kui 60 aastat ja kellel on paradoksaalse emboolia risk suur (12). Samas ei ole need värskest avaldatud uuringud veel laialdast vastukaja jõudnud saada, rääkimata jõudmisest ravijuhenditesse. Samas oleme aga juurde saanud ühe insuldi potentsiaalselt ravitava riskiteguri.

#### KIRJANDUS

1. <http://www.worldstrokecampaign.org/>. Vaadatud 08.10.2017.
2. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent

foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753–60.

3. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87:815–21.
4. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172–79.
5. Srivastava TN, Payment MF. Paradoxical embolism — thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1997;337:681.
6. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429–38.
7. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349–55.
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092–100.
9. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991–9.
10. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083–91.
11. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:907–17.
12. Ropper AH. Tipping point for patent foramen ovale closure. *NEJM* 2017;377:1093–5.
13. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022–32.
14. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011–21.
15. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033–42.
16. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619–25.



**Janika Kõrv** –  
TÜ kliinilise  
meditsiini  
instituudi  
närvikliinik,  
TÜ Kliinikumi  
närvikliinik