

SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS ŪMINIO IŠEMINIO INSULTO ENDOVASKULINIS GYDYMAS TAIKANT MECHANINĘ TROMBEKTOMIJĄ SANTRAUKA

Vertinimo metodika. Šis sveikatos priežiūros technologijos vertinimas yra Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklui (EUnetHTA) priklausančių institucijų (HIQA (Health Information Quality Authority (Airija) ir IZPH (Interdisciplinary Centre for HTA and Public Health University of Erlangen-Nürnberg (Vokietija)) atlikto vertinimo “Endovaskulinė terapija naudojant mechaninės trombektomijos prietaisus dėl ūminio išeminio insulto” (angl. “*Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for acute ischaemic stroke*”) atnaujinimas ir adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Europos Komisija inicijuoja ir remia EUnetHTA atliktų sveikatos priežiūros technologijų vertinimų naudojimą ir adaptavimą nacionaliniams Europos šalių poreikiams.

EUnetHTA vertinimo mokslinių straipsnių paieška buvo vykdyta 2015 m. rugpjūčio mėn. PubMed (Medline), Embase, Cochrane Registry of Controlled Trials duomenų bazėse, taip pat remtasi klinikinių tyrimų registrais ir gamintojų pateiktais dokumentais. Akreditavimo tarnyba 2016 m. balandžio mėn. atnaujino šį EUnetHTA sveikatos priežiūros technologijos vertinimą, naudodant duomenų filtrą – publikacijos išspausdintos laikotarpiu nuo 2015 m. rugpjūčio mėn. 11 d. iki 2016 m. balandžio mėn. 26 d., imtinai. Dalis informacijos buvo panaudota remiantis minėtu sveikatos priežiūros technologijų vertinimu.

Situacija Lietuvoje. 2015 m. sergamumas insultu (TLK-10-AM: I63 smegenų infarktas) Lietuvoje buvo apie 6.2/ 1000 gyventojų (6.6/ 1000 moterų; 5.6/ 1000 vyrų). Naujų atvejų skaičius 2014–2015 m. išlieka pastovus – ~2.4/ 1000 gyventojų. Pagal 2014 m. duomenis, dėl insulto Lietuvoje mirė 2602 pacientai (iš kurių 1672 moterys ir 930 vyrų). Šiuo metu Lietuvoje sukurtas nacionalinis insulto gydymo centrų tinklas, kurį sudaro 6 centrai (Vilniuje, Kaune, Klaipėdoje, Šiauliuose, Panevėžyje). Šiuose centruose atliekamos intraveninių trombolizių bei mechaninių trombektomijų procedūros, kurios leidžia sumažinti mirtingumą bei suteikia galimybę išvengti sunkių ligos pasekmių. 2014 m. iš viso buvo atlikta 118 mechaninių trombektomijų. Lietuvoje insulto gydymas mechaninės trombektomijos prietaisais yra kompensuojamas iš PSDF biudžeto; vienkartinės priemonės trombektomijai kainuoja ~4–5 tūkst. €.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Ūminis insultas yra viena iš pagrindinių sergamumo ir mirštamumo priežasčių pasaulyje: po širdies-kraujagyslių ligų ir navikų, insultas yra laikomas 3-ia dažniausia mirties priežastimi išsivysčiusiose šalyse. Smegenų insultas būna dviejų rūšių: hemoraginis (dėl kraujo išsiliejimo į smegenis) ir išeminis (dėl nutrūkusio arba dėl ryškiai sumažėjusio kraujo pritekėjimo į smegenis). PSO prognozuoja, kad su negalia susijusių ir dėl insulto prarastų gyvenimo metų išaugs iki 61 mln. (2020 m.).

Tikslinė pacientų grupė. Mechaninė trombektomija atliekama visiems, vyresniems nei 18 metų, pacientams, kuriems nustatytas ūminis išeminis insultas (pagal TLK-10-AM: I63 Smegenų infarktas) dėl priekinėje ir/ arba užpakalinėje smegenų dalyje įvykusios arterijos okliuzijos, ir dėl kontraindikacijų negalima taikyti intraveninės trombolizės su žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriumi (angl. *tissue plasminogen activator* (IV tPA)) arba IV tPA nesunaikina krešulio ir neatstato kraujotakos.

Technologijos aprašymas. Yra trys pagrindiniai mechaninės trombektomijos sistemų tipai: • Trombų aspiracinės sistemos (angl. *aspiration/suction devices*); • Stentai-ištraukėjai (angl. *stent retrievers*); • Ritės formos ištraukėjai (angl. *coil retrievers*). Dažniausiai vertinime analizuotuose tyrimuose buvo naudojamas vienas trombektomijos prietaisų tipas – stentai-ištraukėjai. Užsikimšusių kraujagyslių rekanalizacija mechaninės trombektomijos procedūros metu atliekama krešulį suardant, „pasmeigiant“ ir/ ar ištraukiant iš kraujagyslės spindžio. Europos insulto organizacijos (ESO), Europos minimaliai invazinės neuroterapijos draugijos (ESMINT) ir Europos neuroradiologijos draugijos (ESNR) susitarime rekomenduojama neinvaziniu vaizdinimo būdu diagnozuoti ir įvertinti intrakranijinės arterijos okliuziją prieš svarstant skirti mechaninę trombektomiją.

Alternatyvi technologija. Remiantis Europos insulto organizacijos (ESO) „Karolinska“ gairėmis (angl. *Karolinska Stroke Update*), intraveninė trombolizė su žmogaus audinių plazminogeno aktyvatoriumi išlieka standartinis ūminio išeminio insulto gydymo metodas. Vis dėlto, yra mokslinių įrodymų, jog esant didelėms pažeidimo apimtims, šio metodo efektyvumas yra vidutinis; neretai trombolizės negalima taikyti dėl ilgo kontraindikacijų sąrašo.

Saugumo vertinimas. Vertintos dažniausiai įvykstančios bei sudėtingiausios komplikacijos: simptominis intracerebrinis kraujavimas, bet kokio tipo cerebrinis kraujavimas bei per 90 dienų pasikartojantis išeminis insultas (1 lentelė).

Lentelė 1. Saugumo vertinimas.

Vertinimo aspektai	Intervencijos grupė	Kontrolinė grupė*
Nepageidaujamų įvykių dažniai (%)		
Simptominis intracerebrinis kraujavimas (SIK)	0–7.7	0–6.4
Bet kokio tipo cerebrinis kraujavimas	7.7–70.3	6.4–51.9
Per 90 d. pasikartojantis išeminis insultas	3.9–5.6	0.4–6.3
Nepageidaujami įvykiai, susiję su prietaisais ir/ arba procedūra	2.4–29.1	–

Paaiškinimai: *Pacientams buvo atlikta intraveninė ir/ arba intraarterinė trombolizė.

Remiantis duomenimis galima teigti, jog mechaninė trombektomija yra statistiškai reikšmingai susijusi su padidėjusia bet kokio tipo cerebrinio kraujavimo rizika, lyginant su kontroline grupe, tačiau nėra susijusi su padidėjusia SIK ar per 90 dienų pasikartojančio išeminio insulto rizika.

Nepageidaujami įvykiai, susiję su prietaisais ir/ arba procedūra. 7-iuose (iš 8-ių) randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose buvo pateikti duomenys apie „su prietaisais susijusius“ ir/ arba „su procedūra susijusius“ nepageidaujamus įvykius, tačiau duomenys pateikti labai skirtingai ir palyginti juos sunku. Dažniausiai tyrimuose nurodomi „su prietaisais susiję“ ir/ arba „su procedūra susiję“ nepageidaujami įvykiai: kraujagyslės disekcija (angl. *dissection*) ar perforacija, embolas kitoje galvos smegenų dalyje, bet kokio tipo hematoma.

Klinikinis efektyvumas. Vertinant organizmo funkcijas po įvykusio ūminio išeminio insulto (2 lentelė) buvo naudojamos įvairios skalės – JAV Nacionalinio sveikatos instituto Insulto skalė (NIHSS), modifikuota Rankino skalė (mRS), Bartelio indeksas. NIHSS skalė naudojama matuojant neurologinę būklę po insulto (aukštesnis balas reiškia sunkesnę neurologinę deficitą); mRS skalė naudojama vertinant insultą patyrusių pacientų neįgalumo laipsnį, taip pat padeda įvertinti paciento prognozę baigiantis gydymui (aukštesnis balas reiškia sunkesnę neįgalumą arba mirtį); Bartelio indeksas naudojamas išmatuoti neįgalumą, arba galėjimą, atlikti kasdienes veiklas po insulto.

Lentelė 2. Klinikinio efektyvumo vertinimas.

Vertinimo aspektai	Intervencijos grupė	Kontrolinė grupė*
Bendras mirštamumas (%)	16.6	18.2
NIHSS po 24–27 val. [IQR] (balai) ^a	6–13 [3–20]	13–16 [6–21]
Pacientai, kurių mRS 0–2 balai** (po 90 d.) (%)	42.8	32
Pacientai, kurių Bartelio indeksas ≥ 95 (po 90 d.) (%)	52.2	30.3
Pacientai, kuriems reperfuzija $>90\%$ (po 24–27 val.) (%)	83–89	34–40
Pacientai, kuriems revaskuliarizacija per paskutinį angiografinį tyrimą (mTICI) ^c 2b–3/2a–3 (po 7 d.) (%)	58.7–88/ 71.4	–
Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ^d (po 90 d.) [IQR] (balai)	80 [60–90]	65 [50–80]

Paaiškinimai: IQR – kvartilinis plotis (angl. *Interquartile Range*); a – NIHSS skalė nuo 0 iki 42 balų (neurologinė būklė lengva: 0–4; vidutinė: 5–14; sunki: 15–20; labia sunki: >20); b – skalė nuo 0 iki 6 balų (0 – nėra simptomų; 1 – nėra reikšmingo neįgalumo; 2 – lengvas neįgalumas; $<...> 6$ – mirtis); c – mTICI skalė nuo 0 iki 3 laipsnio (0 – nėra perfuzijos; 3 – visiškai atstatyta perfuzija); d – gyvenimo kokybės skalė nuo 0 iki 100 (0 – labai bloga gyv. kokybė; 100 – labai gera gyv. kokybė); *Pacientams buvo atlikta intraveninė ir/ arba intraarterinė trombolizė.

Remiantis vertinimo rezultatais, nustatyta, kad taikant intervenciją pacientų bendras mirštamumas buvo mažesnis negu taikant standartinį (medikamentinį) gydymą, tačiau intervencijos taikymas nėra susijęs su mažesniu 90-ties dienų bendru mirštamumu.

Įrodymai pagrindžia, kad mechaninė trombektomija lemia didesnę funkcinę nepriklausomybę, kai lyginama su standartiniu (medikamentiniu) gydymu. Visuose tyrimuose, kurie analizavo NIHSS, mRS įverčius, Bartelio indeksą, reperfuzijos/ revaskuliarizacijos laipsnį geresni rezultatai buvo intervencijos grupėje. Tai rodo, kad po intervencijos mechaninė trombektomija lemia statistiškai reikšmingai geresnius rezultatus, susijusius su gebėjimais atlikti kasdienio gyvenimo veiklas, lengvesne neurologinė būkle po insulto bei geresnę paciento prognozę baigiantis gydymui. Taip pat mokslinių tyrimų rezultatai nuosekliai rodo, jog mechaninė trombektomija turi teigiamą poveikį su sveikata

susijusiai gyvenimo kokybei praėjus 90-čiai dienų po intervencijos.

Funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ priedo 6 punktu, įvertinta šios sveikatos priežiūros technologijos – mechaninės trombektomijos taikomos ūminio išeminio insulto atveju – funkcinė vertė pagal medicinos pagalbos priemonėms, siūlomoms įrašyti į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos priemonių sąrašą, taikomus kriterijus (3 lentelė). Mechaninės trombektomijos funkcinė vertė 11 balų (iš 17 galimų).

Lentelė 3. Funkcinės vertės nustatymas.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	3 ^a
Socialinė MPP svarba	2 ^b
MPP inovatyvumas	1 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	3 ^d
MPP ekonominis efektyvumas	2*
Galutinis balas:	11

Paaiškinimai: a – ūminis išeminis insultas yra gyvybei pavojinga liga; b – mechaninės trombektomijos procedūra didžiaja dalimi atkuria prarastas funkcijas, sumažina neįgalumą; c – mechaninė trombektomija iš dallies galėtų pakeisti šiuo metu naudojamas alternatyvas, kai kitas gydymo metodas neveiksmingas arba kontraindikuotinas; d – yra įrodymų, kad mechaninės trombektomijos efektyvumas didesnis nei alternatyvų. *Ekonominio efektyvumo aspektas nebuvo vertintas, tačiau mechaninei trombektomijai naudojamų priemonių kaina yra didesnė negu intraveninei trombolizei.

IŠVADOS:

1. Laikotarpis, per kurį galima pradėti gydymą su neurotrombektominiais prietaisais, tęsiasi iki 12 val. nuo pirmųjų išeminio insulto požymių pradžios ir yra ilgesnis už laikotarpį, per kurį galima pradėti gydymą taikant standartinį metodą – intraveninę trombolizę (per pirmąsias 4.5val.). Gali būti atliekamas ir kombinuotas gydymas – mechaninė trombektomija kartu su intravenine ir/ arba intraarterine trombolize.
2. Mechaninė trombektomija *yra susijusi* su padidėjusia bet kokio tipo gyvybei pavojingo cerebrinio kraujavimo rizika (įvykių dažnis 7.7–70.3%), lyginant su kontroline grupe (įvykių dažnis 6.4–51.9%), kurios pacientams buvo skirtas standartinis gydymas – intraveninė ir/ arba intraarterinė trombolizė. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, mechaninė trombektomija *nėra susijusi* su didesne simptominio intracerebrinio kraujavimo bei per 90 dienų pasikartojančio išeminio insulto rizika, lyginant su kontroline grupe.
3. Remiantis moksliniais įrodymais, mechaninė trombektomija, taikoma atrinktiems pacientams, kurie patyrė ūminį išeminį insultą priekinėje smegenų dalyje, kartu su neinvaziniu vaizdinimu bei antros kartos prietaisais (stentais-ištraukėjais), turi teigiamą poveikį bendram pacientų mirštamumui (90 d. laikotarpiu), organizmo funkcijų išsaugojimui/ atstatymui ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei po intervencijos praėjus 90-čiai dienų.
4. Daugelyje į vertinimą įtrauktų tyrimų buvo naudojamas vienas trombektomijos prietaisų tipas – stentai-ištraukėjai, tad šiame vertinime pateikti įrodymai neturėtų būti interpretuojami kaip visų trombektomijos prietaisų tipų efektyvumo vertinimas.

REKOMENDACIJOS:

1. Pacientų atranka (kreipiant dėmesį į kontraindikacijas) bei maksimaliai sutrumpintas laikas nuo išeminio insulto pirmųjų požymių pradžios iki mechaninės trombektomijos intervencijos pradžios galėtų užtikrinti intervencijos saugumą bei efektyvumą. Rekomenduojama, jog prieš taikant mechaninę trombektomiją paciento diagnozė būtų patvirtinta neinvazinėmis vaizdinimo priemonėmis.
2. Mechaninė trombektomija gali būti atliekama visiems, vyresniems nei 18 metų, pacientams, kuriems nustatytas ūminis išeminis insultas (pagal TLK-10-AM: I63 Smegenų infarktas) dėl priekinėje ir/ arba užpakalinėje smegenų dalyje įvykusios arterijos okliuzijos, nesant kontraindikacijų.
3. Papildomi moksliniai tyrimai, kuriuose naudojami kiti mechaninės trombektomijos sistemos tipai (trombų aspiracinės sistemos, ritės formos ištraukėjai), būtų naudingi, kad būtų galima nustatyti mechaninės trombektomijos pritaikomumą didesnėms pacientų, patyrusių ūminį išeminį insultą, grupėms.