

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Antrinė insulto prevencija nustatčius atvirą ovaliąją angą. Vilniaus universiteto
ligoninės Santaros klinikų duomenų analizė
Secondary Stroke Prevention in Patients with Patent Foramen Ovale. Data Analysis of
Vilnius University Hospital Santaros klinikos**

Laima Skėrutė VI kursas, 14 gr.

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Kristina Ryliškienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2024-05-02

Studento elektroninio pašto adresas: laima.skerute@gmail.com

1. SANTRAUKA

Tikslas. Išanalizuoti duomenis apie Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose taikomą antrinę insulto prevenciją nustatčius atvirą ovaliąją angą.

Metodika. Į retrospektyvinį tyrimą įtraukti nuo 2011 m. rugsėjo 20 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. tirti galvos smegenų išeminį insultą ir/arba praecinantį smegenų išemijos priepuolį patyrę 18-60 m. pacientai, kuriems nustatyta atvira ovalioji anga. Vertinti demografiniai, anamnezės, logistiniai, instrumentinių tyrimų duomenys, gydymas, RoPE (angl. *Risk of Paradoxical Embolism*) įvertis ir PASCAL (angl. *PFO-associated Stroke Causal Likelihood Classification System*) kategorija.

Rezultatai. Iš 210 pacientų 55,2 % buvo moterys, amžiaus vidurkis 39,7 ($\pm 8,85$) metai. Intervencinė ir medikamentinė prevencija taikyta 78 (37,1 %) pacientams, 132 (62,9 %) ligoniams skirta tik medikamentinė terapija (76,5 % pacientų skirti antiagregantai). Intervencinės grupės tiriamieji lyginant su medikamentinės terapijos grupe buvo jaunesni (37,17 $\pm 8,99$ m. ir 41,24 $\pm 8,42$ m., $p=0,001$), jiems rečiau nustatyta trombofilija (7,7 % ir 18,3 %, $p=0,037$), anamnezėje dažnesni pakartotiniai išeminiai cerebrovaskuliniai įvykiai (15,4 % ir 6,1 %, $p=0,026$), dažniau buvo nustatomas didelis šuntas ramybėje (46,1 % ir 25,6 %, $p=0,001$) ir po Valsalvės mėginio (96,0 % ir 68,3 %, $p=0,0001$), dažniau apskaičiuotas RoPE įvertis ≥ 7 (48,7 % ir 31,8 %, $p=0,015$) ir dažniau nustatyta tikėtina embolizacija pagal PASCAL (46,2 % ir 28,0 %, $p=0,008$). Nuo kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo iki intervencijos dienų mediana 216,0 (IQR=164,5). Šuntas sėkmingai uždarytas 92,3 % pacientų. 7,7 % ligoniams dokumentuoti širdies ritmo ir laidumo sutrikimai po intervencijos.

Išvados. Nustatčius atvirą ovaliąją angą, jos uždarymas atliktas trečdaliui pacientų. Medikamentinei prevencijai dažniausiai buvo skiriama antiagregantai. Intervencinėje grupėje dažniau buvo nustatomas didelis šuntas, didesnė embolijos rizika bei tikimybė, kad insultas įvyko dėl paradoksinės embolizacijos. Šunto uždarymas buvo efektyvus ir saugus.

Raktažodžiai: Atvira ovalioji anga, insultas, antrinė prevencija.

SUMMARY

Aim. To analyse data on secondary stroke prevention for patients with patent foramen ovale in Vilnius University Hospital Santaros klinikos.

Methods. A retrospective study was performed, including patients aged 18-60 years, with a history of stroke and/or transient ischaemic attack and patent foramen ovale from September 20th, 2011 until December 31st, 2023. Demographic and logistic data, medical history,

instrumental investigation results, and treatment were evaluated. Patient RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) score and PASCAL (PFO-associated Stroke Causal Likelihood Classification System) category were assessed.

Results. 210 patients were included in the study, of whom 55.2% were women, and the mean age was 39.7 (± 8.85) years. 78 (37.1%) patients underwent percutaneous patent foramen ovale closure, while 132 (62.9%) were treated by medical therapy only (76.5% of them were prescribed antiplatelet drugs). Patients in the intervention group compared to the medical therapy group were younger (37.17 ± 8.99 years *versus* 41.24 ± 8.42 years, $p=0.001$), less often diagnosed with thrombophilia (7.7% *versus* 18.3%, $p=0.037$), had more recurrent ischaemic cerebrovascular events (15.4% *versus* 6.1%, $p=0.026$), more frequently had a large shunt at rest (46.1% *versus* 25.6%, $p=0.001$) and after the Valsalva manoeuvre (96.0% *versus* 68.3%, $p=0.0001$), more frequently had a RoPE score ≥ 7 (48.7% *versus* 31.8%, $p=0.015$) and more commonly had a probable embolization according to PASCAL classification (46.2% *versus* 28.0%, $p=0.008$). The median number of days from contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound to closure was 216.0 (IQR=164.5). Shunt closure was successful in 92.3% of cases, 7.7% of patients had documented cardiac arrhythmias after the intervention.

Conclusions. One-third of the patients with patent foramen ovale underwent closure. In the medical therapy group, antiplatelet drugs were most commonly prescribed for antithrombotic treatment. The intervention group patients more frequently had a large shunt, higher risk of embolism and greater probability that the stroke was due to paradoxical embolization. Shunt closure was effective and safe.

Keywords: Patent foramen ovale, stroke, secondary prevention.

2. ĮVADAS

2.1. Problemos aktualumas

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, atviros ovaliosios angos (AOA) paplitimas svyruoja nuo 14,7 % iki 31,3 %, o lyginant su bendrąja populiacija, AOA yra net iki 3 kartų dažniau nustatoma pacientams, patyrusiems nežinomos etiologijos (kriptogeninį) insultą (1). AOA diagnostinei atrankai rekomenduojamas kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimas (kTKD), pasižymintis dideliu jautrumu ir specifiškumu (atitinkamai 96 % ir 92 %) (2). Šunto anatomijai vertinti atliekama transezofaginė kardioechoskopija (TEE) (3).

Atlikti 6 randomizuoti klinikiniai tyrimai (CLOSURE I 2012, PC *Trial* 2013, RESPECT 2013, 2017, REDUCE 2017, CLOSE 2017, DEFENSE-PFO 2018), kuriuose lygintas antitrombozinės terapijos ir perkutaninio AOA uždarymo efektyvumas antrinei kriptogenino insulto prevencijai. Nors šių tyrimų rezultatai prieštaringi, metaanalizių, apibendrinančių atliktų tyrimų rezultatus, išvadose teigiama, kad AOA uždarymas pacientams iki 60 metų, kuriems nustatytas kriptogeninis insultas ir AOA, reikšmingai sumažina pakartotinio insulto riziką lyginant su medikamentine terapija. Autoriai taip pat pastebi, kad intervencinė taktika naudingesnė pacientams, kuriems nustatoma „didelės rizikos“ AOA (4,5).

Vienas pirmųjų bandymų objektyvizuoti „didelės rizikos“ AOA sąvoką – 2013 m. sukurta RoPE skalė (angl. *Risk of Paradoxical Embolism*), šis įrankis vertina paradoksinės embolizacijos riziką per AOA (6) (1 priedas). Skalėje atsižvelgiama į paciento amžių, tradicinius kardiovaskulinės rizikos veiksnius, tokius kaip rūkymas, cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, anamnezėje buvusį išeminį insultą arba praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį (PSIP) bei vaizdiniame galvos smegenų tyrime nustatytą žievinę insulto lokalizaciją (6). Elgandy ir kt. 2020 m. pateikė naują klasifikaciją PASCAL (angl. *PFO-associated Stroke Causal Likelihood Classification System*), pagal kurią pacientai priskiriami vienai iš trijų kategorijų pagal tikimybę, kad įvykęs insultas yra susijęs su AOA. Ši klasifikacija atsižvelgia ne tik į RoPE įvertį, tačiau kartu vertina ir kitus „didelės rizikos“ AOA požymius: didelį šuntą iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias ir/arba kartu nustatomą prieširdžių pertvaros aneurizmą (PPA) (7) (2 priedas). 2021 m. publikuota metaanalizė patvirtina, kad PASCAL klasifikacijos pritaikymas galėtų būti naudingas individualizuotam sprendimų priėmimui (8).

Prieš pasirenkant antrinę insulto prevenciją nustačius AOA, 2019 m. Europos kardiologų draugijos (angl. *European Society of Cardiology*) bei 2021 m. Amerikos širdies asociacijos (angl. *American Heart Association*) gairėse rekomenduojamas išsamus paciento ištyrimas alternatyvioms insulto priežastims paneigti (9,10). Šios gairės bei 2019 m. prancūzų ekspertų konsensusas RoPE įvertį rekomenduoja naudoti tik kaip dalį individualaus paciento vertinimo (9–11). PASCAL klasifikacijos naudojimas kol kas į gaires nėra įtrauktas. Minėtose gairėse pabrėžiama tarpdisciplininės gydytojų neurologų ir kardiologų komandos svarba priimančiam sprendimui dėl tinkamos antrinės insulto prevencijos taktikos (9–11). Pasirinkus neatlikti AOA uždarymo, gairėse nėra pateikiama konkrečių rekomendacijų dėl antitrombozinės terapijos taktikos, nes trūksta duomenų apie antikoagulantų pranašumą antiagregantams (9–11).

VUL SK perkutaninis AOA uždarymas atliekamas nuo 2011 m. Pacientai intervencijai atrenkami juos individualiai vertinant kardiologų, neurologų ir hematologų tarpdisciplininei

komandai nuo 2015-08-25 kas mėnesį vykstančiuose ligonių aptarimuose. Atrankai RoPE skalė ar PASCAL klasifikacija nėra naudojamos.

2.2. Darbo tikslas

Išanalizuoti duomenis apie VUL Santaros klinikose taikomą antrinę insulto prevenciją nustatčius atvirą ovaliąją angą.

2.3. Darbo uždaviniai

- 1) Nustatyti pacientų, kuriems taikyta medikamentinė antrinė insulto prevencija arba atviros ovaliosios angos perkutaninis uždarymas, tradicinių ir netradicinių insulto rizikos veiksnių bei gretutinių ligų paplitimą.
- 2) Įvertinti antitrombozinio gydymo pasirinkimą pacientams, kuriems nebuvo uždaryta atvira ovalioji anga.
- 3) Įvertinti pacientų atranką perkutaniam atviros ovaliosios angos uždarymui pagal kontrastinės transkranijinės doplerografijos metu nustatyto šunto iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias dydį, RoPE skalę ir PASCAL klasifikaciją.
- 4) Nustatyti trukmę nuo kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo iki atviros ovaliosios angos perkutaninio uždarymo ir antitrombozinio gydymo pasirinkimą iki intervencijos.
- 5) Nustatyti šunto dydžio pokytį po perkutaninio atviros ovaliosios angos uždarymo ir antitrombozinio gydymo pasirinkimą po intervencijos.
- 6) Įvertinti perkutaninio atviros ovaliosios angos uždarymo komplikacijas.

3. TIRIAMIEJI IR METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (leidimo Nr. L-22-08/1) (3 priedas).

3.1. Tiriamųjų atranka

Į tyrimą įtraukti nuo 2011 m. rugsėjo 20 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. VUL SK tirti galvos smegenų išeminį insultą ir/arba praeinantį smegenų išemijos priepuolį (PSIP) patyrę 18-60 m. pacientai, kuriems kTKD tyrimu nustatytas šuntas iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias ir širdies transtorakalinės arba transezofaginės echoskopijos tyrimu patvirtinta AOA. Šiuos kriterijus atitiko ir į tyrimą buvo įtraukti 210 pacientų.

3.2. Tyrimo eiga ir grupių sudarymas

Atliktas retrospektyvinis tyrimas, kurio metu surinkti ir analizuoti pacientų duomenys:

1) Demografiniai:

- a. amžius (metais) pirmojo išeminio cerebrovaskulinio įvykio metu;
- b. lytis;
- c. gyvenamoji vieta.

2) Antropometriniai:

- a. kūno masės indeksas (KMI), skaičiuojamas pagal formulę: kūno masė (kg)/ ūgis (m²).

3) Anamnezės:

- a. cerebrovaskulinis įvykis: galvos smegenų infarktas ir/ar PSIP;
- b. tradiciniai (arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, rūkymas, nutukimas (pacientai vertinti kaip turintys nutukimą, kai apskaičiuotas KMI buvo ≥ 30 kg/m²), prieširdžių virpėjimas) ir netradiciniai (hormoninės kontracepcijos vartojimas, psichoaktyvių medžiagų vartojimas) rizikos veiksniai;
- c. gretutinės ligos, siejamos su išeminiais cerebrovaskuliniais įvykiais (trombofilija, migrena su aura, Fabry liga, žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), sifilis).

4) Logistiniai:

- a. įstaiga, kurioje buvo gydytas dėl išeminio cerebrovaskulinio įvykio;
- b. išeminio cerebrovaskulinio įvykio data, kontrastinės transkranijinės doplerografijos (kTKD) atlikimo data, hematologinio ištyrimo dėl trombofilijų data, tarpdisciplininio aptarimo data, AOA uždarymo data.

5) Instrumentinių tyrimų duomenys:

- a. vaizdinimo tyrimų (galvos smegenų kompiuterinė tomografija ir/arba magnetinio rezonanso tomografija) aprašymai (vertintas išemijos baseinas bei ar insultas yra žievinis);
- b. atrankinių, AOA uždarymo procedūros metu ir stebėsenos kTKD tyrimų aprašymai (vertintas gautas mikroembolų signalų (MES) skaičius atliekant tyrimą ramybėje bei po Valsalvės mėginio, rezultatai vertinti absoliučiais skaičiais). Šunto dydis vertintas pagal kTKD tyrimo matavimus: nestebint mikroembolų signalų (MES) – šunto nėra, išmatuojant nuo 1 iki 20 ME – mažas-vidutinis šuntas, >20 MES – didelis šuntas; „didelės rizikos“ atvira

ovaliąją angą buvo laikoma nustačius didelį šuntą (>20 mikroembolų signalų) atliekant kTKD ramybėje arba po Valsalvės mėginio;

- c. širdies transtorakalinės (TTE) ir/ar transezofaginės echoskopijos (TEE) aprašymai (šunto anatomijos patikslinimas, vertinamas atviros ovaliosios angos tinkamumas uždarymui, prieširdžių pertvaros aneurizmos buvimas, Eustachijaus vožtuvo buvimas); „didelės rizikos“ atvira ovaliąją angą buvo laikoma, kai kartu aptinkama prieširdžių pertvaros aneurizma (PPA) atliekant TTE ar TEE;
- d. Holter širdies ritmo monitoravimo aprašymai (vertinama ar tyrimo metu nustatytas prieširdžių virpėjimas).

6) Gydymas:

- a. taikytas reperfuzinis insulto gydymas (intraveninė trombolizė, mechaninė trombektomija arba abu);
- b. medikamentinė antrinė prevencija: antitrombozinis gydymas;
- c. perkutaninis atviros ovaliosios angos uždarymas, antitrombozinis gydymas iki procedūros ir po jos, intervencijos komplikacijos.

7) Buvo vertinama paradoksinės embolizacijos per atvirą ovaliąją angą tikimybė:

- a. apskaičiuotas RoPE skalės (1 priedas) įvertis (6). 7 balai buvo laikomi ribiniu įverčiu, kuriuo remiantis pacientai priskiriami kaip surinkę <7 balus (maža paradoksinės embolijos tikimybė) arba surinkę ≥7 balų (didelė paradoksinės embolijos tikimybė).
- b. įvertinta tikimybė pagal PASCAL klasifikaciją (2 priedas), priskiriant pacientus vienai iš trijų kategorijų: mažai tikėtina, galima ir tikėtina (7).

Tiriamieji lyginti priskiriant vienai iš dviejų grupių: pacientai, kuriems taikyta tik medikamentinė prevencija (toliau – medikamentinės terapijos grupė) ir pacientai, kuriems taikyta medikamentinė prevencija kartu su intervencija (perkutaniniu AOA uždarymu) (toliau – intervencinė grupė).

3.3. Statistiniai metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojantis *IBM SPSS Statistics 29.0.2* bei *Microsoft Excell 2016* programine įranga. Kategoriniai kintamieji pateikti absoliučiais skaičiais (n) ir santykiniu dažniu (procentais). Kategorinių kintamųjų palyginimui tarp grupių naudotas Pirsono Chi-kvadrato arba Fišerio tikslusis testas, sąsajai tarp jų vertinti Kramerio V

koeficientas. Binarinė logistinė regresija naudota įvertinti kintamųjų įtakai dichotominiams kintamiesiems. Kiekybiniai kintamieji pateikti naudojant stebėjimų skaičių (n), vidurkį ir standartinę nuokrypį (SN) arba medianą (Md), kvartilius, tarpkvartilinį plotą (IQR) bei didžiausias reikšmes (x_{\max}). Skirstinio normalumui tikrinti naudotas Shapiro ir Wilk'o testas. Vidurkių palyginimui tarp grupių naudotas Stjudento t-testas nepriklausomoms imtims. Neparامتrinių kiekybinių kintamųjų palyginimui tarp dviejų grupių naudotas neparامتrinis Mann'o ir Whitney U testas. Koreliacijai tarp nenormalųjų skirstinių turinčių kintamųjų vertinti naudotas Spirmeno koreliacijos koeficientas. Poriniams kiekybinių kintamųjų palyginimas naudotas porinis Stjudento t-testas arba porinis Vilkoksono ženklų testas (*Wilcoxon signed-rank test*). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1.1. Tiriamųjų grupių demografiniai, anamnezės ir instrumentinių tyrimų duomenys

Į tyrimą įtraukti 210 ligonių, amžiaus vidurkis lygus 39,7 ($\pm 8,85$), 116 (55,2 %) buvo moterys. 78 (37,1 %) pacientams uždaryta AOA ir taikyta medikamentinė prevencija (intervencinė grupė), 132 (62,9 %) buvo skirta tik medikamentinė prevencija. Intervencinės grupės pacientai buvo jaunesni lyginant su medikamentinės grupės tiriamaisiais (amžiaus vidurkis atitinkamai 37,17 $\pm 8,99$ m. ir 41,24 $\pm 8,42$, $p=0,001$), dažniau gyveno sostinėje ar apskrities centre (atitinkamai 64 (82,1 %) ir 88 (66,7 %), $p=0,016$), jiems dažniau buvo atliekamas TEE tyrimas (atitinkamai 75 (96,2 %) ir 63 (47,7 %), $p<0,001$) ir jiems dažniau pasikartoję išeminiai cerebrovaskuliniai įvykiai (atitinkamai 12 (15,4 %) ir 8 (6,1 %), $p=0,026$). Kiti tiriamųjų grupių duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Tiriamųjų grupių demografiniai, anamnezės ir instrumentinių tyrimų duomenys

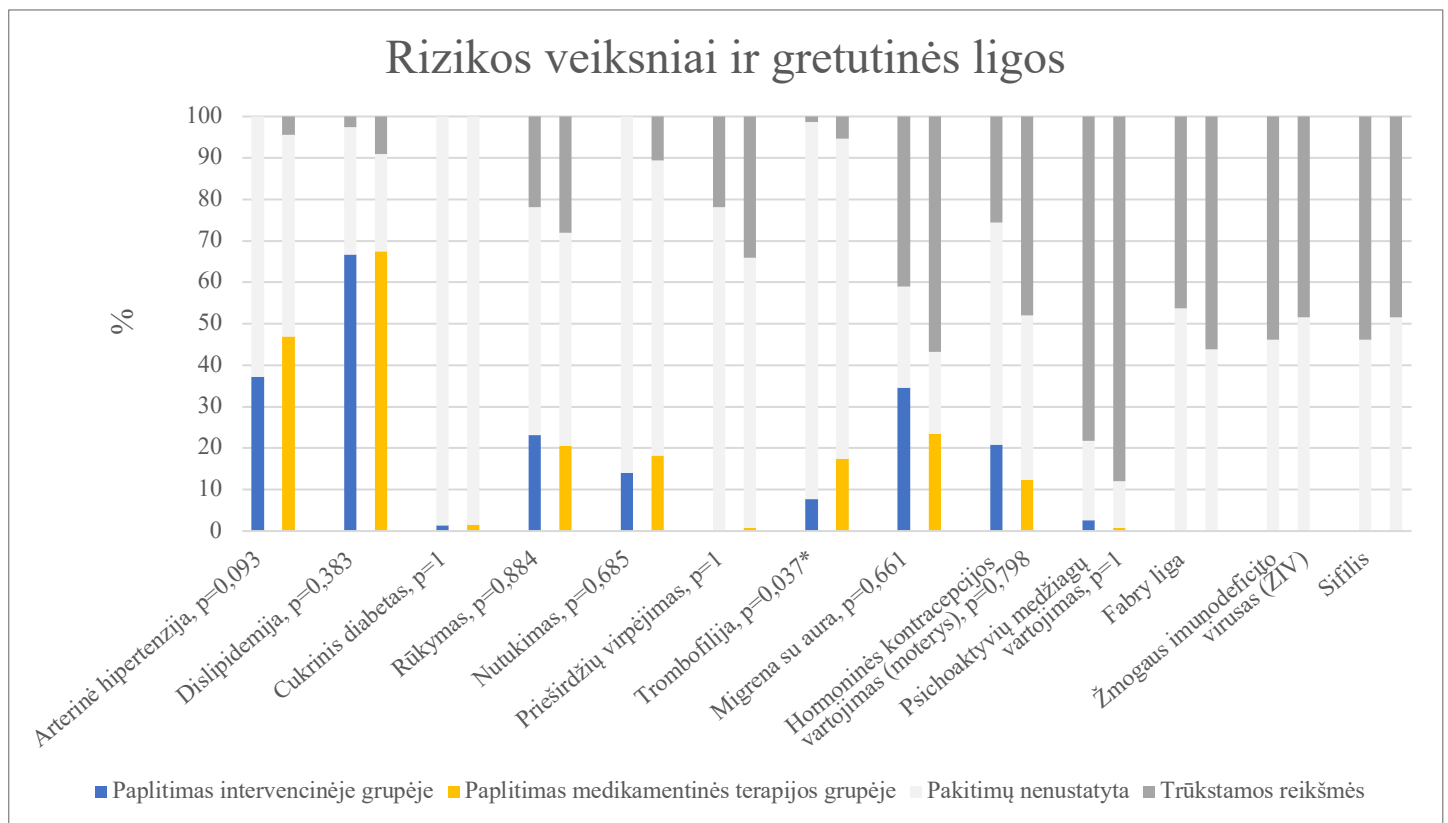
Demografiniai, anamnezės ir instrumentinių tyrimų duomenys	Intervencinė grupė N 78	Medikamentinės terapijos grupė N 132	Visi tiriamieji N 210	<i>p</i>
Lytis				
Moterys, n (%)	43 (55,1)	73 (55,3)	116 (55,2)	0,980
Amžius, (metais)				
Vidurkis (±SN)	37,17 (±8,99)	41,24 (±8,42)	39,70 (±8,85)	0,001
KMI*, (kg/m²)				
Vidurkis (±SN)	25,86 (±4,51)	26,52 (±4,59)	26,25 (±4,56)	0,325
Gyvenamoji vieta				
Sostinė arba apskrities centras, n (%)	64 (82,1)	88 (66,7)	152 (72,4)	0,016
Išeminis cerebrovaskulinis įvykis				
Insultas, n (%)	62 (79,5)	116 (87,9)	178 (84,4)	0,102
PSIP, n (%)	4 (5,1)	8 (6,1)	12 (5,7)	1
Pakartotiniai išeminiai įvykiai, n (%)	12 (15,4)	8 (6,1)	20 (9,5)	0,026
Įstaiga, kurioje buvo gydytas dėl išeminio įvykio				
VUL SK, n (%)	24 (30,8)	57 (43,2)	81 (38,6)	0,083
RVUL, n (%)	23 (29,5)	23 (17,4)	46 (21,9)	
Kita, n (%)	22 (28,2)	30 (22,7)	52 (24,8)	
ND, n (%)	9 (11,5)	22 (16,7)	31 (14,8)	
Reperfuzinis gydymas taikytas				
IVT, n (%)	15 (19,2)	20 (15,15)	35 (16,6)	0,105
MTE, n (%)	2 (2,6)	9 (6,8)	11 (5,2)	
IVT ir MTE, n (%)	7 (8,9)	4 (3,0)	11 (5,2)	
Dokumentuota KT/MRT, n (%)	66 (85,7)	100 (75,8)	166 (79,4)	
Išemijos baseinas:				
Karotidinis, n (%)	39 (70,9)	39 (59,1)	78 (64,5)	0,176
Vertebrobazilinis, n (%)	16 (29,1)	27 (40,9)	43 (35,5)	
TEE atlikta, n (%)	75 (96,2)	63 (47,7)	138 (65,7)	<0,001
PPA, n (%)	6 (8,0)	4 (6,3)	10 (7,2)	0,755
Eustachijaus vožtuvas, n (%)	10 (13,3)	2 (3,2)	12 (8,7)	0,065
Holter širdies ritmo monitoravimas				
dokumentuota, n (%)	62 (79,5)	90 (68,2)	152 (72,4)	
Nustatytas PV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Santrumpos ir paaiškinimai: PSIP – praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, N, n – stebėjimų skaičius, VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, RVUL – Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, KT – kompiuterinė tomografija, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, IVT – intraveninė trombolizė, MTE – mechaninė trombektomija, PPA – prieširdžių pertvaros aneurizma, PV – prieširdžių virpėjimas, ND – nėra duomenų, TEE – transezofaginė echoskopija, SN – standartinis nuokrypis, *p* – stebėtas reikšmingumo lygmuo, * – kūno masės indeksas (KMI) dokumentuotas 190 pacientų, intervencinėje grupėje visiems (100 %), medikamentinėje grupėje – 112 (84,8 %) pacientų.

4.1.2. Išeminio insulto rizikos veiksnių paplitimas tiriamųjų grupėse

Rizikos veiksnių bei gretutinių ligų paplitimas pateiktas 1 paveiksle. Dažniausi dokumentuoti tradiciniai kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai buvo arterinė hipertenzija, dislipidemija ir rūkymas, jų dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Medikamentinės grupės pacientams apskritai dažniau nustatyta trombofilija (medikamentinėje grupėje trombofilija nustatyta 23 (18,3 %) pacientams, intervencinėje grupėje – 6 (7,7 %), $p=0,037$), bet skirtingų trombofilijų dažnis tarp grupių nesiskyrė (2 lent.). Daugumai jauno amžiaus insulto pacientų trūko dokumentuotos informacijos apie netradicinius rizikos veiksnius bei gretutines, insultui svarbias ligas. Iš šios netradicinių veiksnių grupės, dažniausiai buvo dokumentuojama migrena su aura.

1 paveikslas. Rizikos veiksnių ir gretutinių ligų paplitimas tiriamųjų grupėse



Santrumpos: p – stebėtas reikšmingumo lygmuo, * – stebėtas reikšmingumo lygmuo $<0,05$.

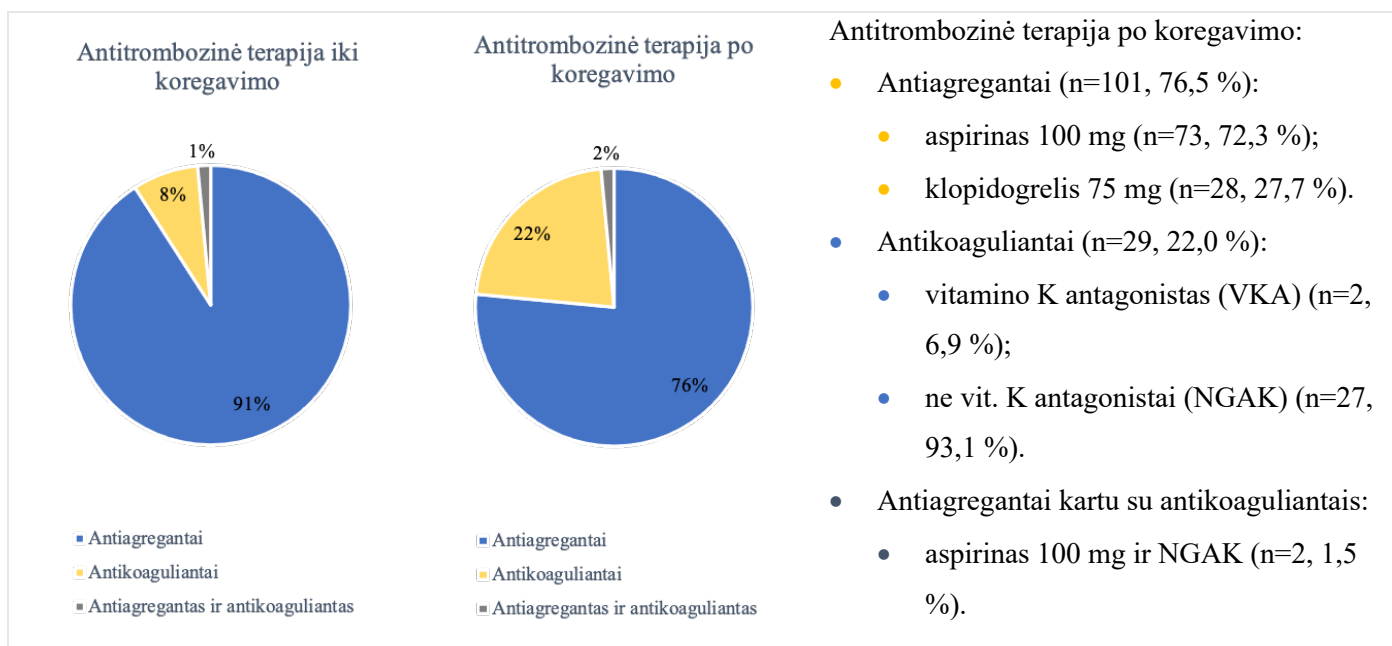
2 lentelė. Nustatytų trombofilijų paplitimas tarp grupių

Trombofilija	Intervencinė grupė	Medikamentinės terapijos grupė	<i>p</i>
	N 78	N 126	
Hiperhomocisteinemija	5	8	0,979
Antifosfolipidinis sindromas	0	4	0,300
FVIII padidėjęs aktyvumas	0	4	0,300
Protrombino (G20210A) mutacija	1	1	1,0
Baltymo S stoka	0	1	1,0
Hiperlipoproteinemija A	0	3	0,289
Leiden FV mutacija	0	1	1,0
Esencialinė trombocitemija (JAK2 mutacija)	0	1	1,0
Iš viso	6	23	0,037

Santrumpos: N – stebėjimų skaičius, p – stebėtas reikšmingumo lygmuo.

4.2. Antitrombozinis gydymas medikamentinės terapijos grupėje

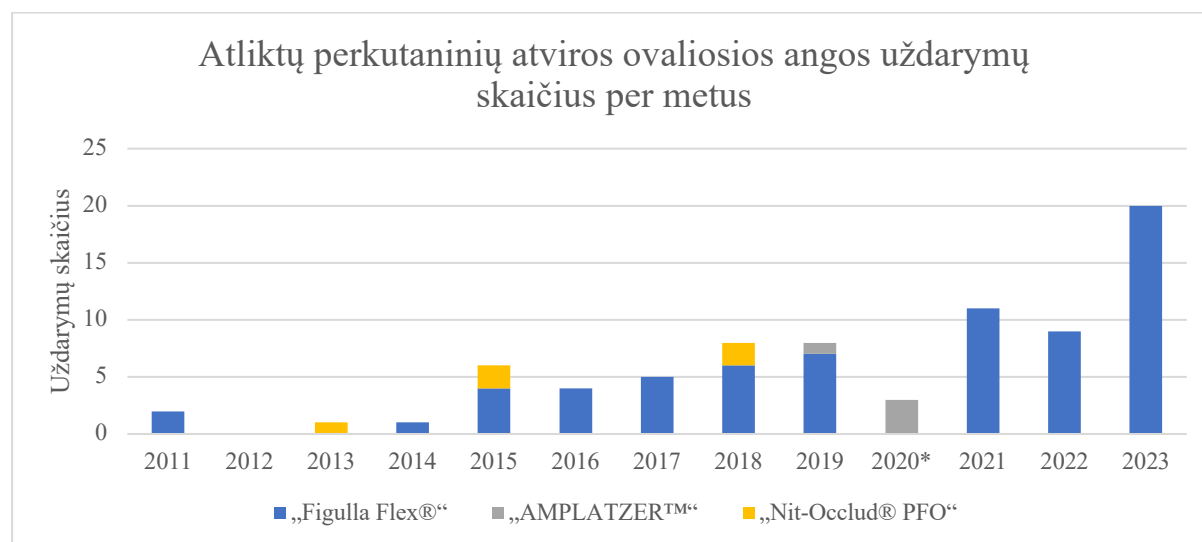
Medikamentinės terapijos grupė (N=132) buvo nevienalytė, susidedanti iš dviejų grupių: pacientai kuriems AOA uždarymas neindikuotinas (n=102, 77,3 %) bei pacientai, kuriems galėjo būti paradoksinė embolizacija per AOA, tačiau diagnozuota trombofilija ar kitos priežastys (n=29, 21,9 %), reikalaujančios ilgalaikio antitrombozinio gydymo, arba nustatyta alergijai nikeliui (n=1, 0,8 %). Įvertinus laboratorinių tyrimų rezultatus antitrombozinė terapija koreguota 30 (22,7 %) tiriamųjų: antiagregantas keistas antikoaguliantu 22 (16,7 %) pacientams, vienas antiagregantas pakeistas kitu 5 (3,8 %) pacientams, 2 (1,5 %) tiriamiesiems antikoaguliantas pakeistas antiagregantu (2 pav.).



2 paveikslas. Antitrombozinė terapija medikamentinės terapijos grupėje prieš ir po gydymo koregavimo.

4.3. Intervencinės terapijos grupė

AOA uždarymų skaičius nuo 2011 m. nuosekliai didėjo (3 pav.).



3 paveikslas. Atliktų perkutaninių atviros ovaliosios angos uždarymų skaičius per metus

Paaiškinimai: * – COVID-19 pandemijos laikotarpis.

4.3.1. Pacientų atranka perkutaniniam AOA uždarymui pagal kTKD metu nustatyto šunto iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias dydį

Intervencinėje grupėje (n=76, 97,4 %) atliekant kTKD tyrimą ramybėje gautų MES mediana lygi 12 (Q₁=3,75, Q₃=21,75, IQR=18,0). Medikamentinėje grupėje (n=129, 97,7 %) – 3 (Q₁=0,0, Q₃=7,75, IQR=7,75). Intervencinėje grupėje (n=50, 64,1 %) atliekant kTKD tyrimą su Valsalvės mėginiu, gautų MES mediana lygi 50 (Q₁=30,0, Q₃=60,0, IQR=30). Medikamentinėje grupėje (n=104, 78,8 %) – 40 (Q₁=20,0, Q₃=65,0, IQR=45,0). Intervencinėje grupėje gautų MES mediana buvo reikšmingai didesnė lyginant su medikamentinės terapijos grupe atliekant kTKD tyrimą tiek ramybėje, tiek su Valsalvės mėginiu (atitinkamai p=0,0001 ir p=0,04).

Visoje imtyje atliekant kTKD tyrimą ramybėje arba po Valsalvės mėginio, didelis šuntas nustatytas 165 (78,7 %) pacientams. Intervencinės terapijos grupėje lyginant su medikamentinės terapijos grupe reikšmingai dažniau buvo nustatytas didelis šuntas ramybėje, (p=0,001) (3 lent.) ir po Valsalvės mėginio (p=0,0001) (3 lent.).

3 lentelė. Grupių pasiskirstymas pagal kontrastinės transkranijinės doplerografijos rezultatus

kTKD tyrimo rezultatai	Ramybėje				p	Po Valsalvės mėginio				p
	Intervencinė grupė N 76		Medikamentinės terapijos grupė N 129			Intervencinė grupė N 50*		Medikamentinės terapijos grupė N 104*		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Šunto nėra	6	7,9	36	27,9		0	0	1	0,9	
Mažas-vidutinis šuntas	35	46,1	60	46,5	0,001	2	4,0	32	30,8	0,0001
Didelis šuntas	35	46,1	33	25,6		48	96,0	71	68,3	

*Santrumpos ir paaiškinimai: kTKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija, N, n – stebėjimų skaičius, p – stebimas reikšmingumo lygmuo, * – tyrimas su Valsalvės mėginiu nekartotas pacientams, kuriems nustatytas didelis šuntas ramybėje, ** – šiam pacientui nustatytas 1 mikroembolų signalas atliekant tyrimą ramybėje.*

4.3.2. Pacientų atranka perkutaniniam AOA uždarymui pagal RoPE įvertį

Visų tiriamųjų RoPE įverčio mediana buvo 6 (Q₁=5, Q₃=7, IQR=2). Intervencinės grupės RoPE įverčio mediana – 6 (Q₁=6, Q₃=7, IQR=1). Medikamentinės terapijos – 6 (Q₁=5, Q₃=7, IQR=2). Intervencinėje grupėje reikšmingai dažniau gaunamas didesnis RoPE įvertis lyginant su medikamentine grupe (p=0,0003).

Visoje imtyje RoPE įvertį ≥ 7 turėjo 80 (38,1 %) pacientų. Intervencinėje grupėje pacientai reikšmingai dažniau turėjo RoPE įvertį ≥ 7 (n=38, 48,7 %), lyginant su medikamentine grupe (n=42, 31,8 %) (p=0,015).

4.3.3. Pacientų atranka perkutaniniam AOA uždarymui pagal PASCAL klasifikaciją

Visoje imtyje „tikėtina“, kad paradoksinė embolizacija per AOA buvo susijusi su insultu 73 (34,8 %) pacientams. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal PASCAL klasifikaciją tarp intervencinės ir medikamentinės terapijos grupių reikšmingai skyrėsi ($p=0,02$). Medikamentinės terapijos grupėje reikšmingai dažniau buvo „mažai tikėtina“, kad insultas susijęs su AOA, lyginant su intervencine grupe (atitinkamai $n=24$ (18,2 %) ir $n=3$ (3,8 %), $p=0,002$). Intervencinėje grupėje reikšmingai dažniau buvo „tikėtina“, kad insultas susijęs su AOA, lyginant su medikamentinės terapijos grupe (atitinkamai $n=36$ (46,2 %) ir $n=37$ (28,0 %), $p=0,008$). Pacientų, kurių AOA buvo vertinta kaip „galimai“ susijusi su insultu, pasiskirstymas grupėse nebuvo reikšmingas ($p=0,595$) (4 lent.).

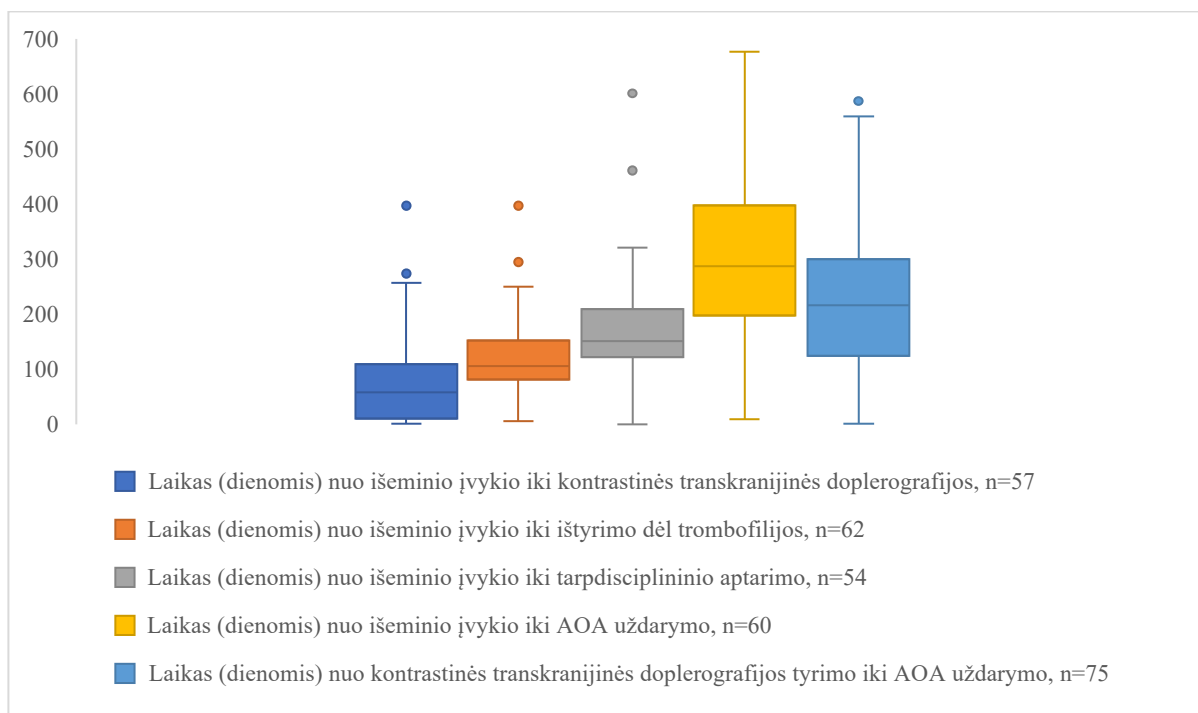
4 lentelė. Grupių pasiskirstymas pagal PASCAL klasifikaciją

PASCAL kategorija	Intervencinė grupė, N 78		Medikamentinės terapijos grupė, N 132		p	p (bendras)
	n	%	n	%		
Mažai tikėtina	3	3,8	24	18,2	0,002	
Galima	39	50,0	71	53,8	0,595	0,02
Tikėtina	36	46,2	37	28,0	0,008	

Santrumpos: PASCAL (angl. PFO-associated Stroke Causal Likelihood Classification System) – klasifikacija tikimybei, kad insultas susijęs su atvira ovaliųjų angų vertinti, N, n – stebėjimų skaičius, p – stebimas reikšmingumo lygmuo.

4.4.1. Trukmė nuo atviros ovalinės angos nustatymo iki jos perkutaninio uždarymo

Nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki atrankinio kTKD tyrimo trukmė, skaičiuojant dienų mediana lygi 58,0 ($Q_1=11,0$, $Q_3=110,0$, $IQR=99$, $x_{\max}=1713$). Nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki ištyrimo dėl trombofilijos – 106,0 ($Q_1=81,75$, $Q_3=152,75$, $IQR=71,0$, $x_{\max}=1354$). Nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki tarpdisciplininio aptarimo – 151,5 ($Q_1=121,75$, $Q_3=209,25$, $IQR=87,5$, $x_{\max}=1741$). Nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki perkutaninio AOA uždarymo – 287,0 ($Q_1=198,25$, $Q_3=397,75$, $IQR=199,5$, $x_{\max}=2258$). Nuo kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo iki AOA perkutaninio uždarymo – 216,0 ($Q_1=132,0$, $Q_3=296,5$, $IQR=164,5$, $x_{\max}=2365$) (4 pav.).



4 paveikslas. *Trukmė nuo kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo iki atviros ovaliosios angos perkutaninio uždarymo*

Santrumpos: AOA – atvira ovalioji anga, n – stebėjimų skaičius.

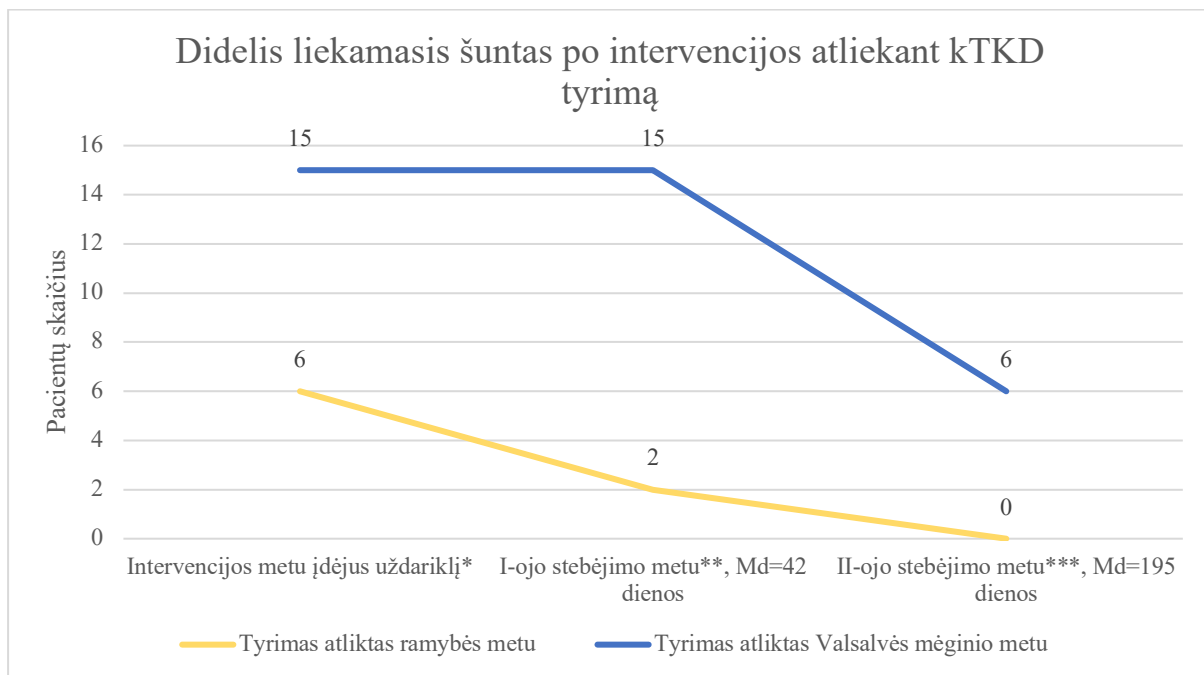
Nebuvo nustatyta reikšmingos koreliacijos tarp trukmės nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki atviros ovaliosios angos uždarymo ir paciento amžiaus išeminio įvykio metu ($q_s=0,048$, $p=0,712$), amžiaus pirmojo kTKD tyrimo metu ($q_s=0,107$, $p=0,417$), šunto dydžio ramybėje ($q_s=0,110$, $p=0,402$) ar šunto dydžio po Valsalvės mėginio ($q_s=0,154$, $p=0,348$).

4.4.2. Antitrombozinis gydymas prieš AOA uždarymą

Iki intervencijos 65 (83,3 %) tiriamiesiems taikyta antiagregacinė terapija (aspirinas 100 mg skirtas 43 (55,1 %) pacientams, klopidogrelis 75 mg – 19 (24,4 %), dviguba antiagregacinė terapija (aspirinas 100 mg ir klopidogrelis 75 mg) taikyta 3 (3,8 %) pacientams), antikoagulantai skirti 6 (7,7 %) pacientams (iš jų visiems skirti NGAK), 3 (3,8 %) pacientams paskirtas antiagregantas ir antikoaguliantas (VKA ir antiagregantas), apie 4 (5,2 %) pacientams taikytą medikamentinę terapiją duomenų nebuvo.

4.5.1. Šunto dydžio ramybėje ir po Valsalvės mėginio kitimas po perkutaninio AOA uždarymo

Šunto dydis ramybėje lyginant mikroembolų signalų (MES) medianą nustatytą kTKD tyrimo metu ramybėje atrankos metu bei pakartotiniuose matavimuose uždarymo procedūros metu įdėjus uždariklį, pirmojo bei antrojo vizito metu po intervencijos buvo reikšmingai mažesnis ($p < 0,000001$) (4 priedas). Šunto dydis po Valsalvės mėginio lyginant MES skaičiaus medianą kTKD atrankos metu bei pakartotiniuose matavimuose uždarymo procedūros metu įdėjus uždariklį, pirmojo ir antrojo vizito metu po intervencijos buvo reikšmingai mažesnis ($p < 0,01$) (5 priedas). Didelio liekamojo šunto mažėjimas stebėtas iš karto uždarymo procedūros metu įdėjus uždariklį ir stebėjimo tyrimuose (5 pav.). 6 pacientams su dideliu liekamuoju šuntu po Valsalvės mėginio buvo skiriama papildoma stebėseną. III-ojo stebėjimo (praėjusių dienų nuo intervencijos $Md=374,5$, $x_{max}=926$) metu 1 pacientui nustatytas didelis liekamas šuntas ramybės metu, 4 pacientams buvo išlikęs didelis liekamas šuntas po Valsalvės mėginio, 1 – šunto nerasta. 3 iš šių pacientų su dideliu liekamuoju šuntu atvyko ir į IV-ąjį stebėsenos tyrimą (praėjusių dienų nuo intervencijos $Md=371$, $x_{max}=2911$), 2 pacientams buvo išlikęs didelis liekamas šuntas po Valsalvės mėginio, 1 – aptiktas mažas-vidutinis liekamas šuntas.



5 paveikslas. Didelis liekamas šuntas po intervencijos atliekant kTKD tyrimą

Santrumpos ir paaiškinimai: kTKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija, Md – mediana, * – intervencijos metu įdėjus uždariklį tyrimas ramybėje atliktas 58 pacientams, po Valsalvės mėginio – 30, ** – I-ojo stebėjimo metu tyrimas ramybėje atliktas 77 pacientams, po Valsalvės mėginio – 75, *** – II-ojo stebėjimo metu tyrimas ramybėje atliktas 30 pacientų, po Valsalvės mėginio – 29. Dideliu šuntu buvo laikoma nustačius >20 mikroembolų signalų.

Ryšys tarp didelio liekamojo šunto, nustatyto I-ojo stebėjimo metu atliekant kTKD tyrimą ramybėje, bei prieširdžių pertvaros aneurizmos nustatymo buvo nereikšmingas bei silpnas ($p=1,0$, Kramerio $V=0,086$). Ryšys tarp nustatyto didelio liekamojo šunto naudojant „Nit-Occlud® PFO“ uždariklį lyginant su kitais buvo vidutinis, tačiau statistiškai nereikšmingas ($p=0,155$, Kramerio $V=0,309$). Atlikus logistinę regresiją nustatyta, kad prieširdžių pertvaros aneurizmos buvimas ($p=0,994$), naudotas uždariklis ($p=0,991$) ir MES skaičius, nustatytas atliekant kTKD tyrimą ramybėje atrankos metu ($p=0,992$), neturėjo įtakos didelio liekamojo šunto nustatymui I-ojo stebėjimo metu atliekant kTKD tyrimą ramybėje.

Ryšys tarp didelio liekamojo šunto, nustatyto II-ojo stebėjimo metu atliekant kTKD tyrimą su Valsalvės mėginiu, bei prieširdžių pertvaros aneurizmos nustatymo buvo nereikšmingas bei silpnas ($p=1,0$, Kramerio $V=0,21$). Ryšys tarp nustatyto didelio liekamojo šunto naudojant „Figulla Flex®“ uždariklį lyginant su kitais buvo vidutinis, tačiau statistiškai nereikšmingas ($p=0,562$, Kramerio $V=0,349$). Atlikus logistinę regresiją nustatyta, kad prieširdžių pertvaros aneurizmos buvimas ($p=1$), naudota uždariklio rūšis ($p=0,412$) ir MES skaičius, nustatytas atliekant kTKD tyrimą su Valsalvės mėginiu atrankos metu ($p=0,935$), neturėjo įtakos didelio liekamojo šunto nustatymui II-ojo stebėjimo metu atliekant kTKD su Valsalvės mėginiu.

4.5.2. Antitrombozinė terapija AOA uždarymo dieną ir po intervencijos

Įsotinamoji antiagregacinė terapija prieš intervenciją aspirinu ir klopidoireliu skirta 69 (88,5 %) tiriamiesiems, tik aspirinu 100 mg – 5 (6,4 %), tik klopidoireliu 75 mg – 1 (1,3 %), apie 3 (3,8 %) tiriamiesiems taikytą įsotinamąją antiagregacinę terapiją duomenys nebuvo prieinami. Aspirino įsotinamoji dozė svyravo nuo 100 mg iki 500 mg, klopidoirelio – nuo 75 mg iki 600 mg. Apie įsotinimą heparinu intervencijos metu buvo dokumentuota 39 (50 %) pacientams. Iš jų, 34 (87,1 %) buvo skirta 5000VV heparino dozė, 3 (7,7 %) – 4000VV heparino dozė, 1 (2,6 %) – 7000VV heparino dozė, 1 (2,6 %) – 9000VV heparino dozė.

Ūminiu periodu po intervencijos antiagregacinė terapija taikyta 78 (100 %) pacientams, 7 (9,0 %) kartu skirtas antikoaguliantas (iš jų 2 (28,6 %) skirtas VKA, 5 (71,4 %) – NGAK). 75 (96,2 %) pacientams skirta dviguba antiagregacinė terapija aspirinu 100 mg ir klopidoireliu 75 mg, tik klopidoirelis 75 mg skirtas 2 (2,6 %) pacientams, tik aspirinas 100 mg – 1 (1,3 %) pacientui. Dviguba antiagregacinė terapija 47 (62,7 %) tiriamiesiems taikyta 3 mėn., 24 (32,0 %) – 6 mėn., 1 (1,3 %) – 4 mėn. Apie 3 (4,0 %) pacientams skirtos dvigubos antiagregacinės terapijos trukmę nežinoma.

Ilgalaikiam antitromboziniam gydymui antiagregantai skirti 72 (92,3 %) tiriamiesiems (iš jų aspirinas 100 mg skirtas 56 (77,8 %) pacientams, klopidogrelis 75 mg – 16 (22,2 %) pacientų). 2 (2,6 %) tiriamiesiems skirtas antiagregantas ir antikoaguliantas (aspirinas 100 mg ir VKA bei klopidogrelis 75 mg ir VKA). Apie 4 (5,1 %) pacientų ilgalaikę antitrombozinę terapiją duomenys nebuvo prieinami.

4.6. Perkutaninio atviros ovaliosios uždarymo komplikacijos

Iš visų 78 pacientų, kuriems buvo taikytas perkutaninis AOA uždarymas, 26 (33,3 %) buvo dokumentuotos komplikacijos ir/ar subjektyvūs nusiskundimai.

5 lentelė. Komplikacijos po atviros ovaliosios angos uždarymo

	Naudoti uždarikliai			p
	„Figulla Flex®“	„Nit-Occlud® PFO“	„AMPLATZER™“	
	N 69 (88,5 %)	N 5 (6,4 %)	N 4 (5,1 %)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Subjektyvūs nusiskundimai	15 (21,7)	1 (20,0)	0 (0)	0,082
Jaučiami „permušimai“	9 (13,0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Diskomfortas krūtinės srityje	3 (4,3)	0 (0)	0 (0)	1,0
Sumažėjęs fizinis pajėgumas	2 (2,9)	1 (20,0)	0 (0)	0,311
Galvos svaigimas	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1,0
Komplikacijos	9 (13,0)	1 (20,0)	1 (25,0)	0,372
Padaugėję skilvelinių ekstrasistolijų	5 (7,2)	0 (0)	0 (0)	1,0
Poodinė hematoma punkcijos vietoje	1 (1,4)	0 (0)	1 (25,0)	0,104
Jatrogeninė arterioveninė fistulė	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1,0
Migrena su aura	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	0,115
II° pirmo tipo AV blokada	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1,0
Viso	23 (33,3)	2 (40,0)	1 (25,0)	1,0

Santrumpos: N, n – stebėjimų skaičius, p – stebimas reikšmingumo lygmuo, AV – atrioventrikulinė blokada, GSI – galvos smegenų insultas.

Dažniau dokumentuoti subjektyvūs nusiskundimai ambulatorinio stebėjimo metu, juos atžymėjo 16 (20,5 %) pacientų. Objektiviai nustatytos komplikacijos buvo dokumentuotos tiek hospitalizacijos (poodinė hematoma punkcijos vietoje, II° pirmo tipo AV blokada), tiek ambulatorinių apsilankymų metu (padažnėjusios skilvelinės ekstrasistolės, jatrogeninė arterioveninė fistulė, migrena su aura). Iš objektyviai nustatytų komplikacijų, dažniausiai stebėtas skilvelinių ekstrasistolijų Holter širdies ritmo monitoravimo metu padaugėjimas,

nustatytas 5 (6,4 %) pacientams ambulatorinių apsilankymų metu. 1 (1,3 %) pacientui po intervencijos registruota II^o pirmo tipo AV blokada, išrašant ritmas buvo atsistatęs. Reikšmingo skirtumo lyginant naudotus uždariklius ir dokumentuotas komplikacijas bei subjektyvius nusiskundimus nebuvo stebėta (5 lent.).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Pagrindinis darbo tikslas buvo išanalizuoti duomenis apie VUL Santaros klinikose taikomą antrinę insulto prevenciją nustačius AOA. Iš visų 210 pacientų, patyrusių išeminį insultą ir/arba PSIP, kuriems kTKD tyrimu buvo nustatytas šuntas iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias, 78 (37,1 %) buvo taikyta medikamentinė prevencija ir perkutaninis AOA uždarymas, 132 (62,9 %) pacientams taikyta tik medikamentinė prevencija.

Alsheikh-Ali ir kt. 2009 m. atliktoje metaanalizėje nustatė, jog AOA yra iki 2,9 karto dažniau aptinkama kriptogeninį insultą patyrusiems pacientams, lyginant su pacientais, kurių insulto priežastis buvo identifikuota. Remiantis *Bayes* teorema buvo apskaičiuota, kad trečdaliui kriptogeninį insultą patyrusių pacientų AOA yra atsitiktinis radinys ir perkutaninis AOA uždarymas būtų netikslingas. Tikimybė, kad AOA yra atsitiktinis reiškinys mažėjo esant jaunam amžiui (<55 m.) arba kai buvo aptikta prieširdžių pertvaros aneurizma (PPA), dėl ko išlieka poreikis tikslingai identifikuoti pacientus priimant sprendimą dėl antrinės insulto prevencijos taktikos (12). Nors į mūsų atliktą tyrimą buvo įtraukiami 18-60 m. pacientai, intervencinės grupės amžiaus vidurkis buvo mažesnis lyginant su medikamentinės terapijos grupe ($p=0,001$). Reikšmingo skirtumo aptinkant PPA tarp grupių nebuvo nustatyta, tačiau tokius rezultatus galėjo lemti tai, jog medikamentinės terapijos grupės pacientams rečiau buvo atliekamas TEE tyrimas ($p<0,001$).

Šio darbo rezultatai atskleidė, kad dažniausiai pacientams buvo nustatomi tradiciniai kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, tokie kaip arterinė hipertenzija, dislipidemija, nutukimas bei rūkymas. Vokietijoje atliktoje atvejo-kontrolės studijoje, vertinančioje koreguojamų rizikos veiksnių paplitimą pacientams iki 55 m., nustatyta, kad minėti rizikos veiksniai buvo dažniau nustatomi išeminį insultą patyrusiems pacientams, lyginant su kontroline grupe (13). 2024 m. publikuotame JAV atvejo-kontrolės tyrime nustatyta, kad netradiciniai rizikos veiksniai yra ne mažiau svarbūs už tradicinius jauniems insultą patyrusiems pacientams. Iš jų, migrena buvo svarbiausias netradicinis rizikos veiksnys, kurio įtaka mažėjo didėjant pacientų amžiui (14). Mūsų tyrime migrena su aura buvo dažniausiai nustatoma gretutinė liga, intervencinėje grupėje paplitimas siekė 34,6 %, medikamentinės terapijos grupėje – 23,5 %.

Per pastaruosius metus įvairūs tyrimai siekė įvertinti tinkamo antitrombozinio gydymo pasirinkimą antrinei insulto prevencijai, nustačius AOA, kai neatliekamas perkutaninis šunto uždarymas, tačiau vienareikšmiškų duomenų, įrodančių antikoaguliacinio gydymo pranašumą antiagregacinei terapijai kol kas nėra (15,16). Medikamentinės terapijos grupėje dažniausiai buvo skiriama antiagregacinė terapija (76,5 %). Gydymas buvo koreguotas 30 (22,7 %) pacientų, dažniausiai vietoje antiagreganto paskiriant antikoaguliantą. Dalį rezultatų galėjo lemti tai, jog medikamentinės terapijos grupėje buvo reikšmingai dažniau nustatoma trombofilija ($p=0,037$), dėl ko kai kuriems pacientams buvo indikuotinas ilgalaikis antikoaguliacinis gydymas.

Pacientų atranką perkutaniniam AOA uždarymui apsunkina tai, jog atlikti randomizuoti klinikiniai tyrimai, lyginantys prevencijos taktikas, pateikia rezultatus apie kriterijus atitinkančius pacientus, tačiau gali likti neįvertinti individualūs pacientų skirtumai, lemiantys vienos ar kitos pasirinktos taktikos naudingumą (17,18). Į tai atsižvelgdami Kent ir kt. atliko 6 randomizuotų klinikinių tyrimų duomenų metaanalizę, siekdami įvertinti, kokiems pacientams AOA uždarymas teiktų didžiausią naudą. Rezultatai parodė, kad pakartotinis išeminis cerebrovaskulinis įvykis pasitaikydavo reikšmingai rečiau pacientams, kuriems atliktas perkutaninis AOA uždarymas, kai RoPE įvertis buvo ≥ 7 ($p=0,02$) bei didėjant tikimybei, kad insultas susijęs su paradoksine embolizacija per AOA pagal PASCAL klasifikaciją ($p=0,003$) (19). Mūsų tyrime nebuvo vertinamos išeitys po parinktos antrinės insulto prevencijos taktikos, tačiau stebėta tendencija, kad reikšmingai dažniau buvo pasirinkta atlikti perkutaninį AOA uždarymą pacientams, kurių RoPE įvertis ≥ 7 ($p=0,015$) bei, kai AOA buvo „tikėtina“ susijusi su insultu pagal PASCAL klasifikaciją ($p=0,008$). Verta pastebėti, kad „galimai“ su insultu susijusių AOA dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p=0,595$), todėl tokiems pacientams galėtų būti naudingas išsamesnis aptarimas tarpdisciplininės komandos darbo metu.

Iki AOA uždarymo 83,3 % tiriamųjų buvo skirta antiagregacinė terapija, antikoaguliantai skirti 7,7 % pacientų, o antiagreganto ir antikoagulianto derinys skirtas 3,8 % pacientų. Labai panašus pasirinkto antitrombozinio gydymo pasiskirstymas aprašytas Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime, analizavusiame 971 AOA uždarymo atvejį. Iki intervencijos antiagregantai buvo skirti 78,6 % pacientų, antikoaguliantai – 9,0 %, antiagreganto ir antikoagulianto derinys – 2,9 % pacientų (20).

Randomizuoti klinikiniai tyrimai įrodė perkutaninio AOA uždarymo efektyvumą atliekant intervenciją praėjus iki 9 mėn. nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio (21). 2023 m. publikuotas retrospektyvinis tarptautinis kohortinis tyrimas siekė palyginti ankstyvo ir vėlyvo

(trumpiau ir ilgiau nei 9 mėn.) intervencijos taikymo efektyvumą siekiant išvengti pakartotinių išeminių cerebrovaskulinių įvykių bei sisteminės embolizacijos. Tyrimo rezultatai parodė, kad išėitys tarp grupių nesiskyrė, teigiant, kad perkutaninis AOA uždarymas gali būti naudingas ir praėjus ilgiau nei 9 mėn. nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio (22). Šio tyrimo metu nustatėme, kad intervencija dėl ilgai užtrunkančio paciento ištyrimo ir atrankos būdavo atliekama vėlesniame laikotarpyje – nuo išeminio cerebrovaskulinio įvykio iki AOA uždarymo praėjusių dienų mediana lygi 287 (apie 9,5 mėn.). Ilgiausias laikotarpis nuo dokumentuoto išeminio įvykio iki intervencijos buvo 2258 dienos (~75 mėn.). Reikšmingos koreliacijos tarp trukmės nuo išeminio cerebrovaskulinio iki atviros ovaliosios angos uždarymo ir paciento amžiaus išeminio įvykio metu, amžiaus pirmojo kTKD tyrimo metu, kTKD tyrimu įvertinto šunto dydžio, nebuvo nustatyta.

Po AOA uždarymo buvo nustatytas reikšmingas mikroembolų signalų skaičiaus vidurkių arba medianų mažėjimas atliekant kTKD tyrimą tiek ramybėje, tiek po Valsalvės mėginio. Šunto mažėjimas buvo stebimas ir pakartotinai atliekant kTKD tyrimą I-ojo bei II-ojo stebėjimo metu. II-ojo stebėjimo metu (Md=195 dienos nuo intervencijos, apie 6,5 mėn.) liekamasis šuntas atliekant tyrimą ramybėje nebuvo nustatytas nė vienam pacientui, o atliekant tyrimą su Valsalvės mėginiu, didelis liekamasis šuntas aptiktas 6 pacientams, būtent jiems buvo taikyta ir vėlesnė stebėseną. Italijoje atliktame tyrime didelis liekamasis šuntas po perkutaninio AOA uždarymo buvo aptinkamas kiek rečiau, tačiau stebėsenos tyrimai atlikti vėliau (pradedant nuo 6 mėn., vėliau kartojant po 12, 24 ir 36 mėn.). Praėjus 6 mėn. po intervencijos ramybėje didelis liekamasis šuntas buvo nustatytas 1 iš 78 pacientų, o po Valsalvės mėginio – 3 iš 78 pacientų. 12 mėn. po intervencijos didelis liekamasis šuntas tiek ramybėje, tiek po Valsalvės mėginio aptiktas 1 iš 36 pacientų (23). Tiek mūsų, tiek italų tyrime stebėtas nedidelis kintamumas nustatant didelį liekamąjį šuntą vėlyvesniuose stebėjimuose, todėl būtų galima svarstyti dėl tikslingo pacientų atrinkimo vėlyvai stebėsenai.

Įvairių tyrimų duomenimis, liekamasis šuntas gali priklausyti nuo naudoto uždariklio tipo, tačiau jų rezultatai prieštaringi (24–26). Visgi yra ir duomenų, kad skirtumo tarp naudotų „Figulla Flex[®]“ arba „AMPLATZER[™]“ uždariklių ir aptikto didelio liekamojo šunto dažnio nėra (27). Anatominių AOA ypatybių, tokių kaip šunto dydis prieš uždarymą arba PPA nustatymas, sąsaja su dideliu liekamuoju šuntu po intervencijos kol kas yra vertinama prieštaringai (28,29). Mūsų atliktame tyrime PPA aptikimas, naudoto uždariklio rūšis bei šunto dydis nustatytas kTKD tyrimo metu neturėjo įtakos didelio liekamojo šunto nustatymui. Verta būtų paminėti, kad rezultatams įtaką gali daryti tai, jog daugumai (88,5 %) pacientų buvo naudotas „Figulla Flex[®]“ uždariklis, o PPA nustatyta tik 8 % pacientų.

2019 m. prancūzų publikuotas ekspertų konsensusas rekomenduoja dvigubą 75 mg aspirino ir 75 mg klopidoirelio antiagregacinę terapiją 3 mėn. po perkutaninio AOA uždarymo, vėliau tęsiant aspirino arba klopidoirelio monoterapiją ne mažiau 5 metus (11). Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad dviguba antiagregacinė terapija taikyta 96,2 % tiriamųjų. 62,7 % tiriamųjų dviguba antiagregacinė terapija skirta 3 mėn. nuo uždarymo, 32,0 % tiriamųjų – 6 mėn. Ilgalaikiam antitromboziniam gydymui 92,3 % pacientų skirta monoterapija aspirinu arba klopidoireliu. Pastaraisiais metais daugėja duomenų, palaikančių antitrombozinės terapijos sutrumpinimą iki 6-7 mėn. po intervencijos jauniems, mažai tradicinių kardiometabolinių rizikos veiksnių turintiems pacientams (30,31).

Po perkutaninio AOA uždarymo 26 (33,3 %) pacientams buvo dokumentuoti subjektyvūs nusiskundimai bei komplikacijos. 20,5 % pacientų atžymėjo subjektyvius nusiskundimus. 11,5 % pacientų po intervencijos jautė epizodinius „širdies permušimus“. Literatūroje pastebima panaši tendencija – neįprastą širdies ritmą po intervencijos atžymi apie 10 % pacientų (32). Nedidelių komplikacijų, tokių kaip naujai atsiradusi migrena, laikina širdies ritmo blokada, arterioveninė fistulė, dažnis literatūros duomenimis siekia 2,4 % (95 % PI 1,5-3,5 %) (20). Minėtų komplikacijų dažnis mūsų duomenimis buvo saikingai didesnis ir siekė 6,4 %. Padažnęjusios skilvelinės ekstrasistolės buvo dažniausiai registruojamas širdies ritmo sutrikimas, aptiktas 6,4 % pacientų. 2021 m. JAV publikuotame tyrime skilvelinės ekstrasistolės po AOA uždarymo buvo aptinkamos kiek rečiau – 1,3 % pacientų (33).

6. DARBO TRŪKUMAI

Kadangi atliktas retrospektyvinis tyrimas, kai kuriems pacientams trūko anamnezės, instrumentinių tyrimų duomenų, taip pat duomenų apie rizikos veiksnius bei gretutines ligas, kas galėjo turėti įtaką rezultatams. Dėl trūkstamų duomenų apie arterinę hipertenziją, dislipidemiją, rūkymą ir insulto lokalizaciją, kai kurių pacientų gautas absoliutus RoPE įvertis galėjo būti mažesnis, negu yra iš tikrųjų. Taip pat VUL Santaros klinikose kTKD tyrimo rezultatai aprašomi pagal 2000 m. Venecijos konsensuą (nestebint MES – šunto nėra, 1-10 MES, >10 MES bei „dušas“) (34), ne visuomet pateikiant absoliutų MES skaičių, todėl nedidelės dalies pacientų šunto dydis negalėjo būti įvertintas.

Mūsų tyrimo metu nebuvo vertinamos medikamentinės terapijos grupės išeitys, dėl to nebuvo galima atlikti grupių išeičių palyginimo po parinktos antrinės insulto prevencijos taktikos.

7. PASIŪLYMAI IR IŠVADOS

Išvados:

- 1) Tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas buvo dažnas, jų pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė. Medikamentinės terapijos grupėje reikšmingai dažniau buvo nustatoma trombofilija.
- 2) Antrinei insulto prevencijai pacientams, kuriems atvira ovalioji anga nebuvo uždaryta, dažniausiai buvo skiriama antiagregacinė terapija.
- 3) Intervencinės grupės pacientams reikšmingai dažniau buvo nustatytas didelis šuntas iš dešiniųjų širdies ertmių į kairiąsias kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo metu, didesnė paradoksinės embolizacijos rizika pagal RoPE skalę. Pagal PASCAL klasifikaciją intervencinės grupės tiriamiesiems dažniau buvo tikėtina, kad atvira ovalioji anga yra susijusi su cerebrovaskuliniu įvykiu, bet galimai su insultu susijusi atvira ovalioji anga vienodai dažnai buvo nustatyta abiejose tyrimo grupėse.
- 4) Dienų mediana nuo kontrastinės transkranijinės doplerografijos tyrimo iki jos uždarymo – 216. Iki intervencijos antitrombozinei terapijai dažniausiai buvo skiriami antiagregantai.
- 5) Šuntas reikšmingai mažėjo po perkutaninio atviros ovaliosios angos uždarymo. Didelis liekamasis šuntas stebėsenos metu aptiktas mažiau nei dešimtdaliui pacientų. Po intervencijos dažniausiai buvo taikoma dviguba antiagregacinė terapija 3 mėnesiams, vėliau ilgalaikiam vartojimui skiriant vieną antiagregantą.
- 6) Reikšmingų komplikacijų dažnis po atviros ovaliosios angos uždarymo buvo nedidelis, dažniausios komplikacijos – širdies ritmo ir laidumo sutrikimai.

Pasiūlymai:

- 1) Jauniems išeminį insultą arba praeinantįjį smegenų išemijos priepuolį patyrusiems pacientams paruošta anamnezės rinkimo forma padėtų tinkamai dokumentuoti tradicinius ir netradicinius insulto rizikos veiksnius, kurių identifikavimas ir koregavimas galėtų būti įtrauktas į individualizuotą antrinę prevenciją.
- 2) RoPE skalės bei PASCAL klasifikacijos panaudojimas, identifikuojant mažai tikėtiną ir tikėtiną su insultu susijusią AOA, leistų supaprastinti dalies pacientų atranką intervencijai, didesnę dėmesį tarpdisciplininių aptarimų metu skiriant pacientams, turintiems galimai su insultu susijusią AOA.
- 3) kTKD stebėjimo tyrimas 1-2 mėn. po intervencijos yra pakankamas identifikuoti pacientus, kurie turi didelį liekamąjį šuntą ir kuriems reikalinga papildoma kTKD tyrimo kontrolė. Galima atsisakyti liekamojo šunto vertinimo atliekant kTKD tyrimą pačios intervencijos metu iš karto įdėjus uždariklį.

- 4) Supažindinti su tyrimo rezultatais tarpdisciplininės komandos narius ir intervencinius kardiologus, numatyti veiksmus, pagreitinančius šunto uždarymą po jo nustatymo.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Koutroulou I, Tsigoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Apr 28;11:281. Available from: [/pmc/articles/PMC7198765/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3298765/)
2. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1;79(4):625–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24609>
3. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, Bartorelli A, Cecconi M, Chessa M, et al. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 Jul 1;82(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936427/>
4. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL, et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Jun 19;7(12). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.117.008356>
5. Garg A, Thawabi M, Rout A, Sossou C, Cohen M, Kostis JB. Recurrent Stroke Reduction with Patent Foramen Ovale Closure versus Medical Therapy Based on Patent Foramen Ovale Characteristics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology* [Internet]. 2019 Oct 1;144(1–2):40–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574522/>
6. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* [Internet]. 2013 Aug 13;81(7):619–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23864310/>
7. Tobis JM, Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jul 1;77(7):878–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282016/>
8. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA* [Internet]. 2021 Dec 12;326(22):2277. Available from: [/pmc/articles/PMC8672231/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872231/)
9. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Oct 7;40(38):3182–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358849/>
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart

- Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2021 Jul 1;52(7):E364–467. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000375>
11. Mas JL, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard JM, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Aug 1;112(8–9):532–42.
 12. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* [Internet]. 2009 Jul 1;40(7):2349–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443800/>
 13. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. *Stroke* [Internet]. 2017 Jul 1;48(7):1744–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.117.016599>
 14. Leppert MH, Poisson SN, Scarbro S, Suresh K, Lisabeth LD, Putaala J, et al. Association of Traditional and Nontraditional Risk Factors in the Development of Strokes among Young Adults by Sex and Age Group: A Retrospective Case-Control Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2024 Apr 1;17(4):E010307. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010307>
 15. Huang WY, Ovbiagele B, Lee M. Oral anticoagulants vs antiplatelets in cryptogenic stroke with potential cardiac emboli: Meta-analysis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2022 Jan 1;95:44–9. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620521002685/fulltext>
 16. Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, Pateras K, Korompoki E, Makaritsis K, et al. Antithrombotic Treatment in Cryptogenic Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2019 Nov 1;50(11):3135–40.
 17. Kent DM, Paulus JK, Van Klaveren D, D’Agostino R, Goodman S, Hayward R, et al. The Predictive Approaches to Treatment effect Heterogeneity (PATH) Statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jan 7;172(1):35–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711134/>
 18. Kent DM, Steyerberg E, Van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *BMJ* [Internet]. 2018;363. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530757/>
 19. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA* [Internet]. 2021 Dec 14;326(22):2277–86. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787115>
 20. Willits I, Keltie K, Henderson R, de Belder M, Linker N, Patrick H, et al. Patent foramen ovale closure: A prospective UK registry linked to hospital episode statistics. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jul 1;17(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35722467/>
 21. Elzanaty AM, Patel N, Sabbagh E, Eltahawy EA. Patent foramen ovale closure in the management of cryptogenic stroke: a review of current literature and guideline statements. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2021;37(3):377–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2021.1876648>
 22. Jeronimo A, Nombela-Franco L, Freixa X, Tomassini F, Lopez-Tejero S, Ojeda S, et al. Timing on patent foramen ovale closure: early versus delayed closure. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Nov 9;44(Supplement_2). Available from:

- <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2270>
23. Caputi L, Butera G, Anzola GP, Carminati M, Carriero MR, Chessa M, et al. Residual shunt after patent foramen ovale closure: Preliminary results from italian patent foramen ovale survey. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013 Oct 1;22(7):e219–26. Available from: <http://www.strokejournal.org/article/S1052305712004077/fulltext>
 24. Gevorgyan Fleming R, Kumar P, West B, Nouredin N, Rusheen J, Aboulhosn J, et al. Comparison of residual shunt rate and complications across 6 different closure devices for patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Feb 15;95(3):365–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.28527>
 25. Matsumura K, Gevorgyan R, Mangels D, Masoomi R, Mojadidi MK, Tobis J. Comparison of residual shunt rates in five devices used to treat patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2014 Sep 1;84(3):455–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccd.25453>
 26. Saguner AM, Wahl A, Praz F, De Marchi SF, Mattle HP, Cook S, et al. Figulla PFO occluder versus Amplatzer PFO occluder for percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2011 Apr 1;77(5):709–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20931665/>
 27. Trabattoni D, Gaspardone A, Sgueglia GA, Fabbicocchi F, Gioffrè G, Montorsi P, et al. AMPLATZER versus Figulla occluder for transcatheter patent foramen ovale closure. *EuroIntervention* [Internet]. 2017 Apr 1;12(17):2092–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993750/>
 28. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Takemoto R, Haruna M, Nakashima M, et al. Relationship between patent foramen ovale anatomical features and residual shunt after patent foramen ovale closure. *Cardiovasc Interv Ther* [Internet]. 2024 Apr 1;39(2):200–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12928-023-00979-y>
 29. Shafi NA, McKay RG, Kiernan FJ, Silverman IE, Ahlquist M, Silverman DI. Determinants and clinical significance of persistent residual shunting in patients with percutaneous patent foramen ovale closure devices. *Int J Cardiol*. 2009 Nov 1;137(3):314–6.
 30. Kefer J, Carbonez K, Pierard S, Mouthuy FP, Peeters A, Hermans C, et al. Antithrombotic Therapy Duration after Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention: Impact on Long-Term Outcome. *J Interv Cardiol* [Internet]. 2022;2022. Available from: </pmc/articles/PMC9633204/>
 31. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, Côté JM, Guimaraes L de FC, Côté M, et al. Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *Am J Cardiol* [Internet]. 2019 May 1;123(9):1538–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792001/>
 32. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* [Internet]. 2005 Apr 1;91(4):444–8. Available from: <https://heart.bmj.com/content/91/4/444>
 33. Ravellette KS, Gornbein J, Tobis JM. Incidence of Atrial Fibrillation or Arrhythmias After Patent Foramen Ovale Closure. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* [Internet]. 2024;3:101173. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jscv.2023.101173>
 34. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2000;10(6):490–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070388/>

9. PRIEDAI

1 Priedas

RoPE skalė

Požymis	Balai
Neserga hipertenzija	1
Neserga cukriniu diabetu	1
Anksčiau nebuvo insulto ar PSIP	1
Nerūko	1
Radiologiškai nustatytas žievinis infarktas	1
Amžius (metais)	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
70 ir daugiau	0
Bendras RoPE įvertis	0–10

2 priedas

PASCAL klasifikacija

		Didelės rizikos AOA: didelis šuntas arba PPA	
		Ne	Taip
RoPE įvertis	<7	Mažai tikėtina	Galima
	≥7	Galima	Tikėtina

AOA – atvira ovalioji anga
PPA – prieširdžių pertvaros aneurizma

3 priedas

Lietuvos bioetikos komiteto leidimas

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2016 m. birželio 10 d. įsakymu Nr. V-14



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Studentų g. 45a, LT-08107 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbe@bioetika.sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

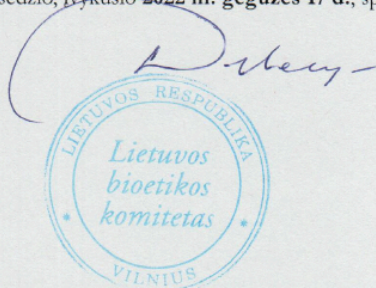
2022-09-05 Nr. L-22-08/1

Vilnius

Tyrimo pavadinimas: „Patyrusių galvos smegenų insultą pacientų ilgalaikės stebėsenos programa Lietuvoje“
Protokolo Nr.: StrokeLT Versija: 1.0 Data: 2022 m. kovo 18 d.
Tiriamiesiems skirti dokumentai: Informuoto asmens sutikimo forma: Versija: 1.0 Data: 2022 m. kovo 18 d.
Pagrindinis tyrėjas: Gyd., med. m. dr. Dalius Jatužis
Tyrimo centro pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva

Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininių tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio **2022 m. gegužės 17 d.**, sprendimu.

Direktorė



Asta Čekanauskaitė

4 priedas

Šunto dydžio dinamika pakartotiniuose kTKD tyrimo matavimuose ramybėje prieš ir po perkutaninio AOA uždarymo

kTKD tyrimo rezultatai		N	\bar{x}	SN	Md	Q ₁	Q ₃	<i>p</i>
1 pora	MES atrankos metu	52	27,13	26,54	19	5,75	43,5	0,004*
	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	52	40,54	29,93	37,5	20	52	
2 pora	MES atrankos metu	57	27,19	25,32	20	7	40	<0,001
	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	57	7,11	16,84	1	0	5	
3 pora	MES atrankos metu	75	25,37	25,15	17	5	35	<0,001
	MES I-o stebėjimo metu	75	1,20	3,81	0	0	0	
4 pora	MES atrankos metu	29	21,28	23,51	16	4	30	<0,001
	MES II-o stebėjimo metu	29	1,48	3,81	0	0	0	
5 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	51	42,12	29,07	40	20	54	<0,001
	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	51	6,86	16,63	1	0	5	
6 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	52	40,35	29,90	37,5	20	52	<0,001
	MES I-o stebėjimo metu	52	1,50	4,48	0	0	0	
7 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	19	40,89	23,75	45	30	59	<0,001
	MES II-o stebėjimo metu	19	2,11	4,58	0	0	0,5	
8 pora	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	57	6,75	16,77	0	0	5	<0,001
	MES I-o stebėjimo metu	57	1,49	4,32	0	0	0	
9 pora	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	21	9,19	19,71	2	0	5	0,051
	MES II-o stebėjimo metu	21	2,05	4,38	0	0	1	
10 pora	MES I-o stebėjimo metu	30	2,33	5,62	0	0	2	0,265
	MES II-o stebėjimo metu	30	1,63	3,84	0	0	0	

*Santrumpos ir paaiškinimai: kTKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija, MES – mikroembolų signalų skaičius, N – stebėjimų skaičius, \bar{x} – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, Q₁, Q₃ – kvartiliai, *p* – stebimas reikšmingumo lygmuo, * – reikšmingas padidėjimas stebimas, nes atrankos metu tyrimas atliekamas punktuojant v. cubitalis, o intervencijos metu punktuojant v. femoralis, dėl ko išlieka daugiau stabilių mikroembolų, kurie fiksuojami galvos smegenų kraujotakoje.*

5 priedas

Šunto dydžio dinamika pakartotiniuose kTKD tyrimo matavimuose po Valsalvės mėginio prieš ir po perkutaninio AOA uždarymo

kTKD tyrimo rezultatai		N	\bar{x}	SN	Md	Q ₁	Q ₃	<i>p</i>
1 pora	MES atrankos metu	9	40,11	25,47	30	23	50	0,030*
	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	9	58,78	33,32	50	40	70	
2 pora	MES atrankos metu	20	50,65	21,87	50	37,5	61,75	0,001
	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	20	24,55	21,02	17,5	6,25	46,25	
3 pora	MES atrankos metu	50	50,90	21,81	50	32,5	60	<0,001
	MES I-o stebėjimo metu	50	11,78	14,22	6	1	17,75	
4 pora	MES atrankos metu	24	49,63	16,57	50	40	56,25	<0,001
	MES II-o stebėjimo metu	24	11,21	13,78	6	0	19,75	
5 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	12	54,00	35,95	50	36,5	66,25	0,038
	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	12	29,75	21,50	36	8,25	46,25	
6 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	14	55,00	34,00	50	40	68,75	0,002
	MES I-o stebėjimo metu	14	6,71	7,31	3,5	0	14,25	
7 pora	MES intervencijos metu prieš uždariklio įdėjimą	5	50,40	11,87	50	42	50	0,001
	MES II-o stebėjimo metu	5	4,00	4,06	4	0	7	
8 pora	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	30	28,37	26,52	25	6,25	45	0,001
	MES I-o stebėjimo metu	30	8,10	9,82	3,5	0	14,25	
9 pora	MES intervencijos metu įdėjus uždariklį	12	30,58	34,15	21,5	7,5	46,25	0,041
	MES II-o stebėjimo metu	12	7,00	9,21	5	0	7,5	
10 pora	MES I-o stebėjimo metu	29	19,86	15,27	17	9	30	<0,001
	MES II-o stebėjimo metu	29	10,83	13,05	6	0	19	

*Santrumpos: kTKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija, MES – mikroembolų signalų skaičius, N – stebėjimų skaičius, \bar{x} – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, Q₁, Q₃ – kvartiliai, *p* – stebimas reikšmingumo lygmuo, * – reikšmingas padidėjimas stebimas, nes atrankos metu tyrimas atliekamas punktuojant v. cubitalis, o intervencijos metu punktuojant v. femoralis, dėl ko išlieka daugiau stabilų mikroembolų, kurie fiksuojami galvos smegenų kraujotakoje.*