

Drożny otwór owalny i nawracający udar mózgu — czy zamknięcie jest najlepszą opcją? Stanowisko kardiologa interwencyjnego *Patent foramen ovale and recurrent stroke — is transcatheter closure the best option?* *Interventional cardiologist's statepoint*

Marcin Demkow

I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2006; 2, 1 (3): 108–110

Słowa kluczowe: drożny otwór owalny, udar kryptogeny, zamknięcie przeznaczyńniowe.

Key words: patent foramen ovale, cryptogenic stroke, transcatheter closure.

U ok. 1/4 populacji nie dochodzi do zarośnięcia otworu owalnego i pozostaje on drożny. Drożny otwór owalny jest wariantem anatomicznym zdrowego serca i nie jest czynnikiem ryzyka czegokolwiek. Pierwotna prewencja (czegokolwiek) z powodu drożnego otworu owalnego nie jest uzasadniona.

Ale drożny otwór owalny stanowi potencjalną drogę dla przecieku z prawego do lewego przedsionka i następstwem jego obecności mogą być zatory systemowe w mechanizmie zatorowości paradoksalnej (skrzyżowanej). Można uznać za pewne, że obwodowy zator w krążeniu systemowym był wynikiem zatoru paradoksalnego, gdy istnieje potencjalna droga dla prawo-lewego przecieku (obecność drożnego otworu), nie stwierdza się źródła zatorów w lewym sercu i jednocześnie istnieje źródło zatorów w krążeniu żylnym lub w prawym przedsionku. Nie ma wątpliwości, że w tych przypadkach uszczelnienie przegrody serca zabezpiecza pacjentów przed nawrotem zatorowości systemowej.

Szczególny problem, którego dotyczy obecna debata, stanowią pacjenci po przebyłym mózgowym udarze kryptogenym. Ocenia się, że w USA wydarza się ok. 400 tys. udarów niedokrwiennych rocznie, a wśród pacjentów poniżej 55. roku życia ok. 40% tych udarów nie ma ustalonej etiologii (udary kryptogenne).

Udar kryptogeny rozpoznaje się po wykluczeniu następujących pewnych lub prawdopodobnych przyczyn udaru niedokrwiennego:

1. zator pochodzenia sercowego: sztuczna zastawka w lewym sercu, stenozą mitralną, migotanie przedsionków, skrzeplina w lewym sercu, zawał serca przebyty w ciągu ostatnich 4 mies., kardiomiopatia rozstrzeniowa, akineza segmentu lewej komory, śluzak lewego serca, infekcyjne zapalenie wsierdzia (EKG, TEE, Holter);
2. udar pochodzenia naczyniowego: miażdżycy lub rozwarstwienie tętnic zewnątrz lub wewnątrzczaszkowych, anomalie naczyniowe, krwawienie śródczaszkowe (doppler duplex tt. szyjnych i kręgowych, kontrast CT, MR);
3. choroby zapalne naczyń (w tym kolagenozy: OB, CRP, przeciwciała przeciwjądrowe);
4. koagulopatie i zespoły nadmiernej lepkości krwi (morfologia, układ krzepnięcia: PT, INR, APTT, elektroforeza białek, przeciwciała przeciwkardiolipinowe).

Istnieje związek pomiędzy udarem kryptogenym a drożnym otworem owalnym. Drożny otwór owalny stwierdza się wyraźnie częściej (47–54%) u pacjentów, którzy przebyli udar kryptogeny niż w porównywalnych grupach kontrolnych zdrowych ludzi (4–18%). Zatorowość paradoksalna (skrzyżowana) przez drożny otwór owalny jest obecnie uznanym możliwym mechanizmem odpowiedzialnym za udary niedokrwienne u chorych, u których nie ustalono innej przyczyny udaru (udar kryptogeny).

Rozpoznanie zatorowości skrzyżowanej u pacjenta z drożnym otworem owalnym po udarze kryptogenym jest w różnym stopniu prawdopodobne, ale nie pewne. Udar kryptogeny u pacjenta z drożnym otworem owalnym nie musi być związany z zatorami skrzyżowanymi. Należy też brać pod uwagę mechanizmy inne niż zator

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Marcin Demkow, I Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 41 47, faks +48 22 812 13 46, e-mail: mdemkow@ikard.pl

skrzyżowany, jak np. ukryte zaburzenia krzepnięcia czy arytmie przedsionkowe.

Prawdopodobieństwo zadziałania mechanizmu zatoru skrzyżowanego i jednocześnie ryzyko nawrotu epizodu niedokrwiennego po udarze kryptogenym u pacjenta z drożnym otworem owalnym wiąże się z powszechnie uznanymi klinicznymi i anatomicznymi czynnikami ryzyka:

- wiek poniżej 55. roku życia;
- nawracające epizody mózgowe w różnych obszarach unaczynienia;
- mnogie ogniska niedokrwienne mózgu w badaniach obrazowych;
- udar mózgu związany z próbą Valsalvy;
- drożny otwór owalny z dużym prawo-lewym przeciekiem kontrastu pęcherzykowego w trakcie prób czynnościowych;
- spoczynkowy prawo-lewy przeciek przez otwór;
- drożny otwór owalny z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej.

W wielośrodkowym badaniu *The French PFO/ASA Study* obserwowano 581 pacjentów (wiek 18–55 lat) po przebyłym udarze kryptogenym [1]. Wszyscy byli leczeni kwasem acetylosalicylowym w dawce 300 mg. Pacjentów podzielono na 4 grupy: bez drożnego otworu owalnego [PFO(-)], z drożnym otworem owalnym [PFO(+)], z tętniakiem przegrody [ASA(+)], oraz z drożnym otworem i tętniakiem [PFO(+)&ASA(+)]. Przewidywana częstość nawrotu udaru w ciągu 4 lat była niższa u pacjentów z PFO niż u pacjentów bez PFO i wynosiła w poszczególnych grupach: PFO(-) 4,2%, PFO(+) 2,3%, ASA(+) 0%, PFO(+)&ASA(+) 15,2%. Jedynie pacjenci, u których stwierdzano jednocześnie PFO i ASA, mieli istotnie większe ryzyko nawrotu udaru. Wniosek z badania był następujący: *pacjenci z PFO i ASA, którzy przebyli udar, są podgrupą znacznego ryzyka nawrotu udaru i u nich powinny być rozważone inne strategie postępowania niż leczenie kwasem acetylosalicylowym.*

W innym badaniu, *Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study*, obserwowano 630 pacjentów (wiek 30–85 lat, śr. 59) po udarze kryptogenym, których randomizowano do leczenia kwasem acetylosalicylowym vs warfaryną [2]. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości zgonów lub udarów w czasie 2 lat u pacjentów z PFO (14,3%) i bez PFO (12,7%), bez istotnej różnicy w przypadku pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym czy warfaryną. Należy zwrócić uwagę, że do badania włączono również pacjentów w starszym wieku (do 85 lat), 60,1% miało nadciśnienie tętnicze, a 28,4% cukrzycę (ryzyko udaru zależne od powszechnie uznanych przyczyn wzrasta z wiekiem, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że anomalie przegrody u osób starszych są związane z ryzykiem udaru).

Z powyższych badań można wyciągnąć nieprawdziwe wnioski, że ryzyko udaru kryptogennego nie ma związku

z drożnym otworem owalnym. Ryzyko udaru zależne od drożnego otworu owalnego, tętniaka przegrody czy obu tych czynników może być zbalansowane przez ryzyko związane z kryptogenną etiologią udaru u pacjentów bez otworu czy tętniaka, a takie porównanie może prowadzić do nieprawdziwych wniosków, że nie ma odnośnego ryzyka związanego z drożnym otworem owalnym.

W zaleceniach dotyczących prewencji udarów [3] na temat postępowania z pacjentami po udarze kryptogenym napisane jest:

- pacjenci bez źródła materiału zatorowego w sercu, którzy przebyli nawrót epizodu mózgowego w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym, nie mają korzyści z leczenia warfaryną;
- nie jest wyjaśnione, czy pacjenci z drożnym otworem owalnym odnoszą korzyści z doustnego leczenia przeciwkrzepliowego. Pacjenci bez udowodnionej zakrzepicy żył głębokich, lub współistniejącego tętniaka przegrody powinni prawdopodobnie otrzymywać kwas acetylosalicylowy;
- znaczenie leczenia przeciwkrzepliowego i zamknięcia drożnego otworu owalnego wymaga wyjaśnienia.

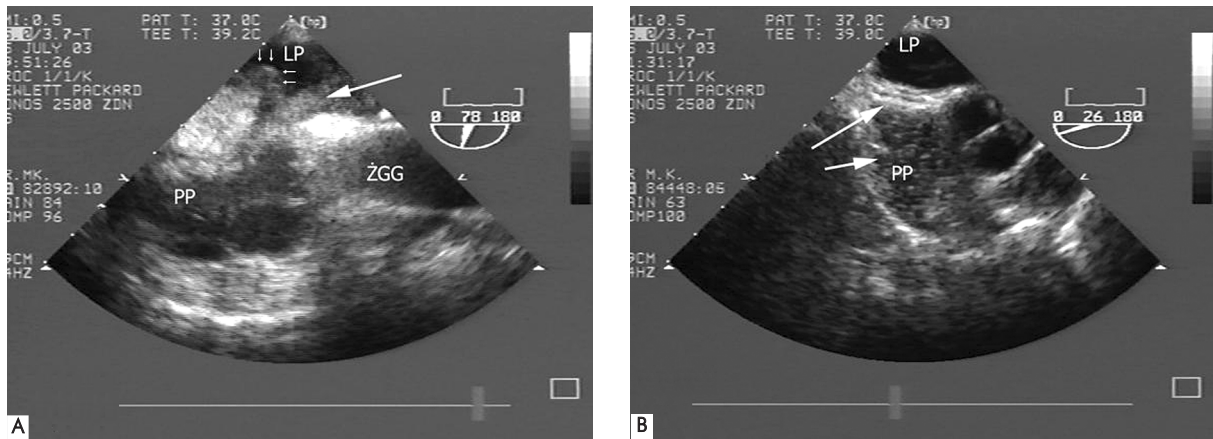
W 7 różnych doniesieniach, ryzyko nawrotu epizodów mózgowych w ciągu roku po przebyłym udarze kryptogenym u pacjentów z drożnym otworem owalnym współistniejącym z tętniakiem przegrody lub nie, na leczeniu przeciwkrzepliwym, przeciwplateletowym lub obu, wynosi od kilku do kilkunastu (16,3%) procent.

Tak więc uważa się, że u pacjentów z drożnym otworem owalnym, po udarze kryptogenym lekiem pierwszego rzutu jest kwas acetylosalicylowy, który nie musi zabezpieczać przed nawrotem epizodów mózgowych, szczególnie przy współistniejącym tętniaku przegrody, a wskazania do zamykania drożnego otworu owalnego wymagają wyjaśnienia.

Zabiegi przeznaczeniowe zastąpiły obecnie operacyjne zamykanie drożnego otworu owalnego. Zabieg jest mało obciążający, związany z krótką hospitalizacją, niskim ryzykiem dużych powikłań (<1%) i wysoką skutecznością (ponad 90% szczelnych zamknięć) (ryc. 1.).

Przeznaczeniowe zamknięcie drożnego otworu owalnego w Stanach Zjednoczonych uzyskało *a humanitarian device exemption by the US Food and Drug Administration* i zalecane jest u pacjentów z nawracającym pomimo leczenia konwencjonalnego, kryptogenym udarem mózgowym w przypuszczalnym mechanizmie zatoru skrzyżowanego przez drożny otwór owalny. Do zabiegu uszczelnienia przegrody kwalifikuje się pacjent, który przebył udar kryptogeny, włączono mu leczenie farmakologiczne i będąc w ten sposób leczony, przebył następny udar. Zalecenia te nie precyzują, czy do zamknięcia kwalifikują się pacjenci, którzy:

- przebyli pierwszy udar w trakcie leczenia antykoagulantami z innych przyczyn;



Ryc. 1. Przezprzełykowe badanie echograficzne z kontrastem, w czasie próby Valsalwy. A: przed zabiegiem – tętniakowata przegroda międzyprzedsionkowa (małe strzałki) z bardzo dużym przeciekiem prawo-lewym przez PFO (duża strzałka); B: po zabiegu – bez przecieku (kontrast pęcherzykowy tylko w prawym przedsiomku – mała strzałka), okluder w przegrodzie międzyprzedsionkowej (duża strzałka)

Fig. 1. Saline contrast transoesophageal echocardiogram during Valsalva manoeuvre. A: before closure – aneurysmal interatrial septum (small arrows) with a large right-to-left shunting across the patent foramen ovale (big arrow); B: after transcatheter closure – the shunt not present (bubble contrast visible only in the right atrium – small arrow), the occluder positioned in the septum (big arrow)

- przebyli pierwszy klinicznie udar, a u których w badaniach obrazowych stwierdza się cechy przebytych wcześniej innych udarów, niemych klinicznie;
- mają nawracające przemijające epizody niedokrwienne mózgu pomimo leczenia;
- przebyli pierwszy lub kolejny skrzyżowany niemózgowy zator systemowy.

Planowane i prowadzone obecnie badania wieloośrodkowe z randomizacją do leczenia zachowawczego, powinny pomóc zidentyfikować grupę pacjentów po kryptogennym udarze mózgu, którzy odniosą korzyść z uszczelnienia przegrody. Są to badania PC-Trial (Europa) – *Patent foramen ovale and Cryptogenic embolism*, RESPECT Clinical Trial (USA) – *Randomized Evaluation of Recurrent Stroke comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment*, CLOSUREI (USA) oraz The CARDIA PFO Trial (USA).

W większości toczących się badań wieloośrodkowych, do zabiegu zamknięcia otworu kwalifikują się pacjenci spełniający następujące kryteria:

- wiek do 55 lat;
- przebyty udar niedokrwienno potwierdzony w badaniu CT lub MRI;
- obecność PFO lub ASD II z prawo-lewym przeciekiem w czasie prób czynnościowych w echokardiografii przezprzełykowej;
- brak ustalonej lub prawdopodobnej przyczyny udaru.

W tych przypadkach wystarczającym kryterium do zamknięcia otworu jest przebyty przez młodego człowieka, potwierdzony w badaniach obrazowych jeden kryptogenno udar mózgowy.

Podsumowując: Czy zamknięcie drożnego otworu owalnego w sytuacji nawracającego udaru mózgu jest najlepszą opcją?

Odpowiedź zależy od konkretnej sytuacji. I tak:

- w przypadku zatorowości obwodowej w pewnym mechanizmie zatorów skrzyżowanych przez PFO – tak;
- w przypadku kryptogennych udarów mózgowych w wysoce prawdopodobnym mechanizmie zatorów skrzyżowanych przez PFO (udar kryptogenno u pacjenta z PFO&ASA) – tak;
- u pacjentów z nawracającym, pomimo leczenia konwencjonalnego, kryptogenno udarem mózgowym w przypuszczalnym mechanizmie zatoru skrzyżowanego przez PFO – tak;
- jako wtórna prewencja udaru (kryptogenno) u innych pacjentów z PFO – jeszcze nie wiadomo. Planowane i prowadzone obecnie badania wieloośrodkowe z randomizacją (leczenie zachowawcze vs interwencyjne) powinny pomóc zidentyfikować grupę pacjentów po kryptogenno udarze mózgu, którzy odniosą korzyść z uszczelnienia przegrody.

Piśmiennictwo

1. Mas JL, Arquiza C, Lamy C i wsp. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1740-1746.
2. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR i wsp. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
3. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J. i wsp. for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Recommendations for stroke management: Update 2003. Part 2. Prevention. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 17 suppl. 2: 15-29.