

# KATETRIZAČNÍ UZÁVĚR PFO A PARADOXNÍ SYSTÉMOVÁ EMBOLIZACE

P. Kala, M. Poloczek, T. Brychta, S. Nehyba, V. Chaloupka

## Souhrn

Otevřené foramen ovale (PFO) je častým nálezem v dospělosti. Jako cesta pro paradoxní systémovou embolizaci se různým způsobem podílí na patofyziologii některých onemocnění. Katetrizační uzávěr, který je bezpečný a efektivní, se po vyloučení jiných známých příčin indikuje nejčastěji u cévní mozkové příhody, provádí se ale i jako sekundární prevence dekompresní nemoci, systémových embolizací do jiných orgánů a v dalších indikacích. Diagnóza kryptogenní cévní mozkové příhody (CMP) či tranzitorní ischemické ataky (TIA) by tak měla být stanovena teprve po vyloučení klasických rizik včetně paradoxní embolizace při PFO, defektu septa síní či plicních zkratů. Výsledky multicentrických randomizovaných projektů porovnávajících farmakologickou léčbu a katetrizační uzávěr PFO u pacientů s CMP/TIA se očekávají v roce 2011.

## Klíčová slova

otevřené foramen ovale – katetrizační uzávěr – cévní mozková příhoda – paradoxní embolizace

## Abstract

**Catheter closure of PFO and paradoxical systemic embolisation.** Patent foramen ovale (PFO) is a common finding in the adult population. As it serves as a potential pathway for paradoxical systemic embolisation, it plays a pathophysiological role in various diseases. After exclusion of other known causes, catheter closure is a safe and effective procedure indicated most frequently in stroke patients, although it can also be used in secondary prevention of decompression illness, systemic embolisation into other organs etc. Therefore, the final diagnosis of cryptogenic stroke or TIA should be done only when the traditional risk factors, such as paradoxical embolisation in PFO, atrial septal defect or pulmonary shunts have been excluded. The results of multicentre randomized trials comparing pharmacological and catheter-based PFO treatment in stroke/TIA patients should be available during 2011.

## Keywords

patent foramen ovale – catheter closure – stroke – paradoxical embolisation

## Úvod

Otevřené nebo také perzistující foramen ovale (PFO) je anatomickou odchylkou mezišišňového septa, při které nedochází ke kompletnímu srůstu septum primum a septum secundum do dvou let po narození dítěte. Reziduální komunikace mezi pravou a levou srdeční síní se tak za určitých okolností může projevat, přestože klinickou pozornost si tato odchylka postupně získává až během posledních 15–20 let. „Zásluhu“ na tom má především obecně narůstající počet pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP), která je nejčastější příčinou invalidizace pacientů a třetí nejčastější příčinou úmrtí. Ve 30–40 % případů CMP vznikající na podkladě ischemie není příčina dostatečně zřejmena [1–2]. Ještě vyšší je tento počet u pacientů mladších, ve věku pod 55 let, kde je diagnóza kryptogenní CMP stanovena u téměř 2/3 případů [3]. Je samo-

zřejmé, že podmínkou stanovení této diagnózy je vyloučení jiných známých příčin, kterými jsou postižení velkých i malých mozkových tepen, aorty a emboly v oblasti levostranných srdečních oddílů.

Poprvé bylo poukázáno na možnou souvislost kryptogenní CMP a PFO již v roce 1877 [4], první podrobnější rozbor byl však publikován až v roce 1988 [5]. Patofyziologicky představuje PFO cestu pro paradoxní mozkovou embolizaci především trombů vznikajících v žilním systému nebo výjimečně přímo v PFO kanále. Je smutnou pravdou, že ani v současnosti, v době technologicky velmi vyspělé, nejsme schopni určit četnost výskytu drobných žilních trombóz probíhajících subklinicky a tedy ani určit výši jejich rizika.

Vydjeme-li z autoptických studií, můžeme u dospělé populace počítat s prevalencí PFO

v 15–25 % případů [6–7], z echokardiografických studií provedených u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody pak vyplývá četnost 7–24 % v případě transtorakálního [5,8] a 20–40 % v případě transezofageálního zobrazení [9–10]. Zdůvodnění poklesu prevalence PFO ve vyšším věku je pouze hypotetické, a to předčasným úmrtím postižených nebo spontánním uzávěrem, které se však považuje za méně pravděpodobné.

Při rozboru pravo-levých zkratů bylo zjištěno, že PFO je jejich příčinou přibližně v 95 %, ve 4 % se jedná o plicní arteriovenózní píštěle a 1 % tvoří defekty mezišišňové přepážky [11]. Z morfologického hlediska se za vyšší riziko paradoxní embolizace považuje přítomnost aneuryzmatu mezišišňového septa a/nebo Eustachovy chlopně. Tyto stavy umožňují nasměrování trombu z pravé do levé síně primárně nebo po jeho přechodném uchycení v aneuryzmaticky změněné oblasti mezišišňového septa, které je většinou definováno jeho centrálními exkurzemi v rozsahu minimálně 10 mm.

Samostatnou kapitolou je zhodnocení vlivu PFO na vyloučení plicní cirkulace a paradoxní průnik vzduchové embolie u hlubinných potápěčů, vazoaktivních působků u migrén především provázených aurou a dalšími nemocněními, která jsou uvedena v tab. 1.

## Diagnostika PFO

Je nutné si uvědomit, jak velkou roli hraje technika při potvrzení či vyloučení PFO. Základním vyšetřením je kontrastní transtorakální echokardiografie (TTE), vyšetření s vyšší senzitivitou, ale nižší specificitou je tzv. bubble-test pomocí transkraniálního Doppleru provedeného při Valsalvově manévru po podání echo-kontrastní látky, zlatým standardem je však kontrastní jícnová echokardiografie (TEE) (podotkneme však, že podobně jako při všech in-

Tab. 1. Onemocnění a rizika spojená s paradoxní embolizací u PFO.

**Prokázána**

- „kryptogenní“ CMP (záměrně jsou uvedeny uvozovky u slova značícího neznámou příčinu, neboť v případě přijetí etiologie paradoxní embolizace cestou PFO se jedná o příčinu známou, která se však dosud nepromítla do lékařské klasifikace)
- tranzitorní ischemická ataka (TIA)
- orgánový infarkt v oblasti myokardu, oka, viscerálních orgánů, končetin
- platypnea-orthodeoxya (desaturace krve a dušnost při postavení mizící vleže)
- tuková embolie po velkých ortopedických operacích
- vzduchová embolie u mozkových operací prováděných vsedě
- dekompresní nemoc (paradoxní průnik bublinek dusíku uvolněného z tkání při rychlém vyoření a embolizace do centrálního oběhu)

**Předpokládána**

- migréna (především ve spojení s aurou)
- tranzitorní celková amnézie
- vysokohorský plicní edém
- spánková apnoe
- chrápání
- zvýšeným rizikem systémové embolizace jsou provázány následující profese či pracovní polohy:
  - hloubkovi potápěči
  - hudebníci hrající na žestové hudební nástroje
  - foukači skla
  - piloti nadzvukových letadel
  - astronauti
  - dlouhodobá práce ve skrčené (squatting) poloze

strumentálních metodách pouze ve zkušených rukou). Bubble-test, který je rutinní součástí ultrazvukových vyšetření zaměřených na diagnostiku PFO, je založen na následujících pozorováních: mikrobubliny o velikosti nad 8  $\mu\text{m}$  jsou degradovány v plicním řečišti a během 0,19 s se rozpustí, přičemž čas průtoku krve plicním řečištěm je cca 1,6 s, tzn., že za normálních okolností se v levostranných srdečních oddílech žádné mikrobubliny nezobrazí [12]. Pro důkaz PFO nebo obecněji nitrosrdečního

zkratu svědčí průnik mikrobublin doleva během prvních tří srdečních cyklů, bubliny, které se objeví později, pocházejí z plicních zkratů. Zvýšení senzitivity testu je dosaženo současným provedením Valsalvova manévru a ze zkušenosti autorů vyplývá, že ještě citlivějším je zakašláni pacienta.

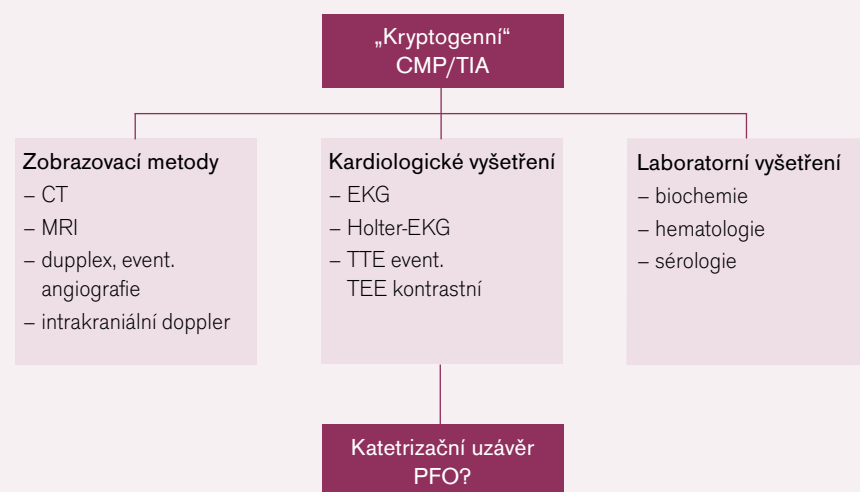
Standardní vyšetřovací postup u pacientů s CMP/TIA by měl zahrnovat množství kroků, které jsou vzájemně provázány a měly by být

k potvrzení či vyloučení jednotlivých známých příčin či rizik: **1. zobrazovací metody:** vyšetření mozkové tkáně pomocí počítačové tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MRI), cévní vyšetření pomocí duplexní sonografie magistralních mozkových tepen s dopplerovskými toky, event. provedení mozkové angiografie, **2. kardiologické vyšetření:** zhodnocení elektrické srdeční aktivity pomocí elektrokardiografické křivky (EKG) a Holterova monitorování, základní echokardiografické transtorakální vyšetření zaměřené na srdeční dutiny doplněné v případě potřeby o vyšetření kontrastní + transezofageální, **3. laboratorní:** stanovení hladin iontů, krevní obraz, lipidogram, hladina glykemie nalačno, sérologické vyšetření na syfilis a přítomnost trombofilních stavů (obr. 1).

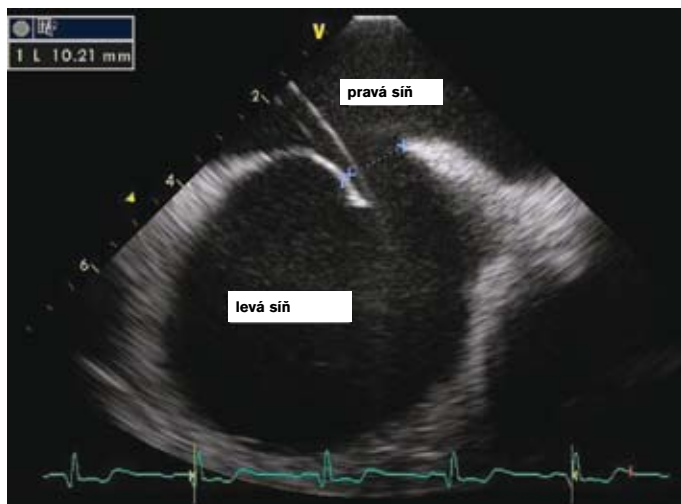
**Katetrizační uzávěr PFO**

Technika katetrizačního uzávěru je v současnosti velmi dobře propracována, neboť vychází z více než 30letých zkušeností s katetrizačními zákroky na mezisíňovém septu. Poprvé byl nechirurgický postup použit k léčbě a uzávěru defektu mezisíňového septa v roce 1975 [13], první soubor pacientů s katetrizačním uzávěrem PFO byl publikován v roce 1992 [14].

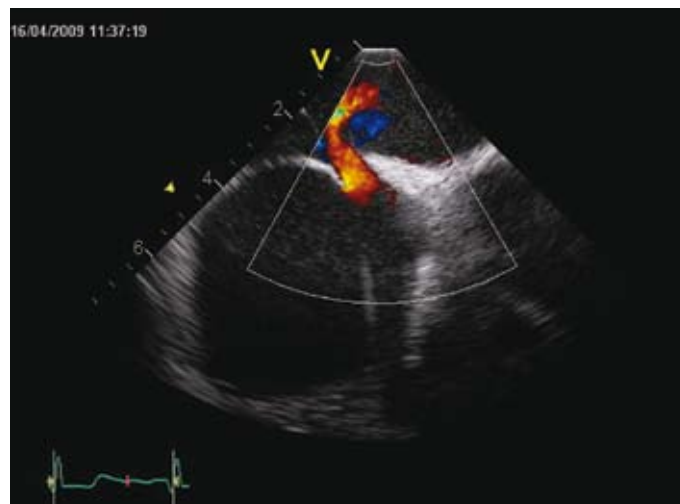
Vlastní zákrok se provádí pouze v lokální anestezii, analgosedaci, event. v některých zemích i v celkové anestezii v závislosti na tom, jakým způsobem je průběh výkonu kontrolován (pomocí TTE, TEE, intrakardiální echokardiografie nebo pouze RTG – tomu odpovídá i délka výkonu, která se pohybuje od 15 do 60 min). Prvním krokem je samozřejmě punkce stehenní žíly a prográdní průnik katetrem nebo pouze vodičem postupně přes dolní dutou žílu, pravou síň, PFO kanál až do levé síně a plicní žíly (obr. 2 a 3). Po výměně diagnostického instrumentária za speciální zaváděcí katetr pro vlastní okludér umístěný v levé síni nebo plicní žíle se zavede okludér, který je vyroben ve všech případech z kombinace kovu (slitiny niklu a titanu, tedy materiálu s unikátní tvarovou pamětí) a tkaniny vlastnostmi podobně Goretexu. Poté se uvolní nejdříve levosíňová část okludéru a posléze, po stažení na mezisíňové septum, část pravosíňová (obr. 4 a 5). Po pečlivé kontrole správného uložení je okludér uvolněn a stává se trvalou součástí mezisíňového septa (obr. 5 a 6). Je samozřejmě, že technika implantace různých typů okludérů i trvání vlastního výkonu se navzájem odlišují, princip však zůstává stejný.



Obr. 1. Vyšetřovací screening pacientů s dg. „kryptogenní“ CMP/TIA (jistě pod 55 let, individuálně i u starších pacientů).



Obr. 2. Intrakardiální echokardiografie – změření PFO kanálu mezi septum primum a secundum při zavedeném vodiči do levé síně.



Obr. 3. Intrakardiální echokardiografie – dopplerovské znázornění PFO kanálu.

Z hlediska farmakoterapie přímo se vztahující ke katetrizačnímu uzávěru PFO je doporučeno, aby byl výkon proveden v plně antikoagulovaném stavu u pacienta připraveného kombinovanou antiagregační terapií, která by měla pokračovat minimálně po dobu tří měsíců v případě clopidogrelu a po dobu šesti měsíců v případě kyseliny acetylsalicylové. V současnosti se k provádění těchto zákroků využívá materiál od různých firem, a to s různou úspěšností a riziky [15]. Ve zkušeném katetrizačním centru se úspěšnost těchto zákroků blíží 100 % [16]. Relativně nejčastější komplikací výkonu jsou problémy lokální v místě punkce, výčet možných komplikací je však širší a zahrnuje riziko srdeční perforace, vzduchové embolie, indukce fibrilace síní či supraventrikulárních arytmií, nespecifickou alergickou reakcí na

nikl a trombózu okludéru, která je na TEE s odstupem čtyř týdnů ozřejmena v 0 až 7 % v závislosti na typu okludéru. Z tohoto pohledu se dosud nejbezpečnějším jeví Amplatzerův okludér (AGA Medical, Plymouth, Minnesota, USA).

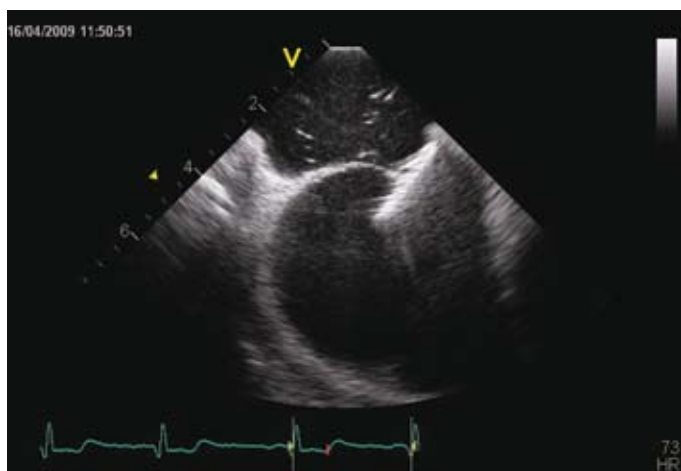
Zatím pouze ve fázi aplikovaného výzkumu se pohybují další techniky zaměřené na vlastní PFO kanál, ať už aplikací radiofrekvenční energie, přímou suturou či zavedením speciálního implantátu. Již z výčtu těchto technik je jasné, že PFO je v oblasti kardiologické medicíny věnována mimořádná pozornost.

### Sekundární prevence CMP/TIA

V současnosti je indikace katetrizačního uzávěru založena na příznivých výsledcích nerandomizovaných studií a pozorování [17]. V roce

2011 se očekávají první publikace randomizovaných studií PC trial (Amplatzerův PFO okludér) a Closure-I (StarFlex okludér), po kterých by měly následovat další v letech 2013–2016 (RESPECT s implantací Amplatzerova PFO okludéru, CLOSE bez omezení typu okludéru a REDUCE s Helix okludérem). Teprve na základě výsledků těchto studií se bude rozhodovat, kterým směrem se tato problematika bude dále ubírat. Paralelně k vývoji v intervenční kardiologii probíhá intenzivní zkoumání na poli chronické farmakoterapie. V případě kryptogenní CMP jsou v současnosti doporučení nejasná – od antiagregační monoterapie po trvalou antikoagulační terapii antagonisty vitamínu K.

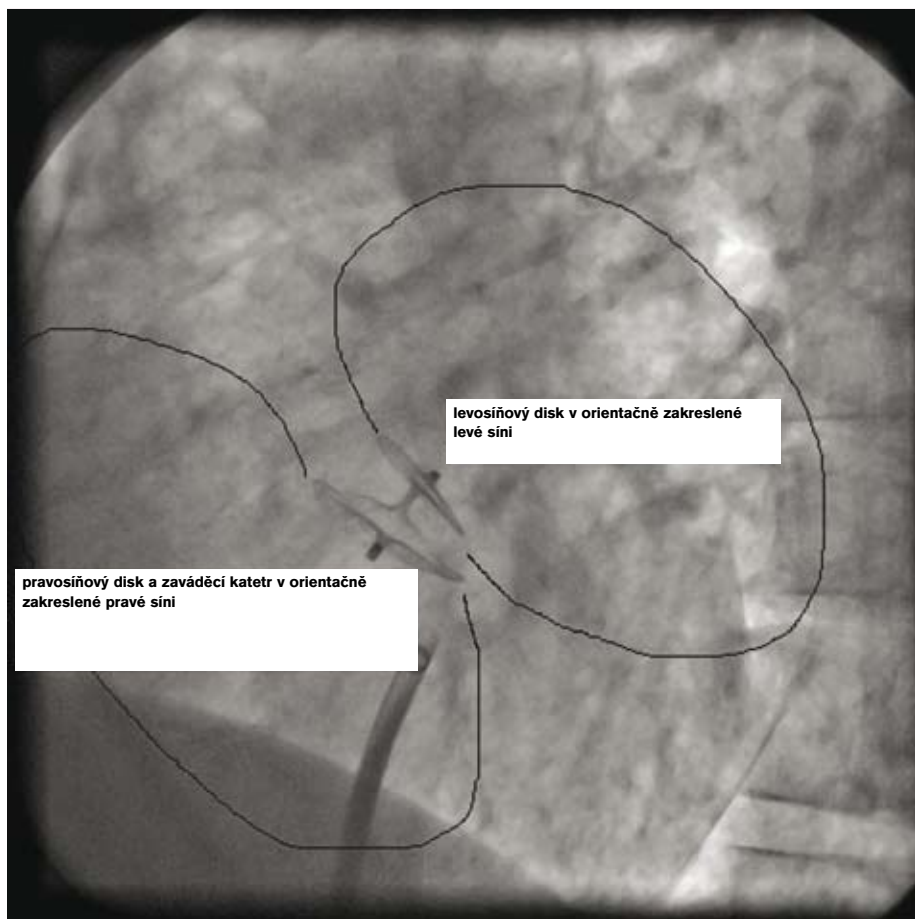
Za jistou indikaci uzávěru PFO se v současnosti považuje opakovaná CMP/TIA při optimálně vedené farmakoterapii (která je ovšem



Obr. 4. Intrakardiální echokardiografie – otevřený levosíňový disk Amplatzerova PFO okludéru 25 mm.



Obr. 5. Intrakardiální echokardiografie – výsledek po uvolnění Amplatzerova PFO okludéru 25 mm.



Obr. 6. Angiografie – výsledný angiografický obraz uvolněného Amplatzerova PFO okludéru 25 mm.

velmi nejasně definovaná), v ostatních případech je volba optimální léčebné strategie otázkou konsenzu a je také dána možnostmi a erudicí jednotlivých pracovníků.

## Závěr

Katetrizační uzávěr otevřeného foramen ovale je bezpečnou a efektivní metodou v sekundární prevenci paradoxní systémové embolizace, která může být provázána mnohočetnými klinickými projevy.

Diagnóza kryptogenní CMP/TIA by měla být stanovena teprve po vyloučení klasických rizik včetně paradoxní embolizace při PFO, defektu septa síní či plicních zkratů.

Výsledky multicentrických randomizovaných projektů se očekávají v roce 2011.

## Literatura

1. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–390.
2. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451.
3. Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1197–1198.
4. Cohnheim J. Thrombose und embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald 1877; 1: 134.
5. Lechat P, Mas JL, Lascault G et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–1152.
6. Parsons FG, Keith A. Seventh report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical So-

ciety of Great Britain and Ireland, 1896–97. *J Anat Physiol* 1897; 32: 164–186.

7. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.

8. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–12.

9. Hausmann D, Mügge A, Becht I et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668–672.

10. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B et al. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993; 71: 596–598.

11. Meier B. Catheter–Based Closure of the Patent Foramen Ovale. *Circulation* 2009; 120: 1837–1841.

12. Mareedu RK, Shah MS, Mesa JE et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale: A Case Series and Literature Review. *Clinic Med Res* 2007; 5: 218–226.

13. King TD, Thompson SL, Steiner C et al. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976; 235: 2506–2509.

14. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902–1908.

15. Wahl A, Meier B. Patent foramen ovale and ventricular septal defect closure. *Heart* 2009; 95: 75–82.

16. Poloczek M, Kala P, Brychta T et al. Katetrizační uzávěry na mezišišňovém septu – roční follow-up. XVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti 2009.

17. Wahl A, Tai T, Praz F et al. Late results after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder without intraprocedural echocardiography: effect of device size. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 116–123.

Doručeno do redakce 16. 3. 2010

Přijato po recenzi 18. 3. 2010

**MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI**

**MUDr. Martin Poloczek**

**MUDr. Tomáš Brychta**

**MUDr. Svatopluk Nehyba**

**doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc.**

Interní kardiologická klinika FN Brno

**pkala@fnbrno.cz**