

Kryptogenní CMP a patentní foramen ovale – indikační kritéria intervenčního uzávěru na našem pracovišti

MUDr. Jiří Ostřanský, doc. MUDr. Dan Marek, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Otevřené foramen ovale (PFO) je běžným nálezem u zdravých osob, jeho výskyt je vyšší u pacientů s prodělanou kryptogenní mozkovou příhodou. U některých pacientů lze předpokládat roli PFO při jeho vzniku cestou paradoxní embolizace. Pro průkaz PFO a pravolevého zkratu přes síňovou přepážku zůstává zlatým standardem jícnová echokardiografie. Není známo, zda uzávěr PFO je účinný v prevenci recidivy po kryptogenní CMP. Observační studie svědčí pro benefit uzávěru, tři randomizované studie – všeobecně – neprokázaly rozdíl oproti medikamentózní léčbě. Uvádíme naše zkušenosti a indikační kritéria intervenčního uzávěru PFO.

Klíčová slova: kryptogenní mozková příhoda, otevřené foramen ovale, jícnová echokardiografie, katetrizační uzávěr.

Cryptogenic stroke and patent foramen ovale – our indication criteria for interventional PFO closure

Patent foramen ovale (PFO) is a common finding in healthy persons. The prevalence of PFO is increased in patients with a cryptogenic stroke. The role of PFO is supposed in ethiology of paradoxical embolisation in some patients. Transesophageal echocardiography remains a gold standard for detection of PFO and right-to-left shunt. It is unknown whether closure of PFO is effective in the prevention of recurrent stroke after a cryptogenic ischemic stroke. Observational studies have suggested that closure is associated with a benefit. In generally three randomized trials failed to show the superiority of closure over medical therapy alone. This article gives our experience and our indication criteria for PFO closure.

Key words: cryptogenic stroke, patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, interventional closure.

Interní Med. 2014; 16(3): 98–100

Úvod

Patentní foramen ovale (PFO) je fyziologická varianta síňového septa, charakterizovaná přítomností minimálního zkratového toku mezi jeho laminami. Výskyt se udává u 17–27 % neselektované populace s postupným poklesem prevalence ve vyšších věkových kategoriích. Jde o kanál variabilního tvaru, lokalizovaný mezi laminami síňového septa primum a secundum. V embryonálním životě zajišťoval tok arteriální krve z vena cava inferior přímo do levostranných srdečních oddílů a systémového oběhu. PFO je za normální situace neprůchodné nebo je provázáno většinou hemodynamicky nevýznamným levoprávním zkratovým tokem. V určitých situacích je tok přes PFO bidirekční, přičemž za předpokladu trvalého (prekapilární formy plicní hypertenze) nebo přechodného (Valsalvův manévru nebo kašel) zvýšení tlaku v pravé síni dochází k zvýraznění pravolevé zkratové složky (1).

S výskytem PFO je skloňována otázka tzv. **kryptogenních cévních mozkových příhod (CMP)**, které tvoří až 30 % z ischemických CMP (jinými příčinami jsou dle klasifikace TOAST makroangiopatie, mikroangiopatie a kardioembolizace). U kryptogenních CMP není jejich etiologie objasněna: při rutinním vyšetřovacím postupu se nezjistí žádný ze známých rizikových

faktorů infarktu mozku, jako jsou rizikové faktory aterosklerotické postižení tepen zásobujících mozek (dle sonografie, magneticko-rezonanční angiografie [MRA], výpočetně-tomografické angiografie [CTA] nebo – při nejasných nálezech – dle digitální subtrakční angiografie [DSA]), kardioembolie (fibrilace síní, mechanická chlopeč, trombus v levé síni, recentní infarkt myokardu, trombus v levé komoře, síňový myxom, infekční endokarditida), prokoagulační poruchy, imunologická porucha (vaskulitis) či arteriolopatie při arteriální hypertenzi (lakunární iktus) (2). Procento kryptogenních příhod vzrůstá s nižším věkem pacientů, přičemž u mladších 55 let mají až 40 % zastoupení. U pacientů s kryptogenním mozkovým infarktem se nachází PFO až u 46 %, na rozdíl od skupiny pacientů, kteří prodělali etiologicky objasněnou příhodu s výskytem PFO pouze u 11 %. Nabízí se kauzální vztah mezi vznikem kryptogenní rekurentní CMP a přítomností PFO, jeho morfologií a rozsahem pravolevého zkratu, zvláště u mladších jedinců pod 55 let. Základním patogenetickým mechanismem je paradoxní embolizace z žilního systému přes kanál PFO, jehož morfologie představuje jednu ze základních determinant rizika vzniku této

ischemické komplikace. Další možností vzniku embolizace do mozkové cirkulace je in situ trombóza přímo v kanále PFO v důsledku krevní stázy nebo hyperkoagulačního stavu (1).

K problematice paradoxní embolizace je nutno doplnit, že stejným mechanismem může proběhnout i přes defekt septa síní, a že cílovým orgánem není jen mozek, ale i jiné orgány (embolizace do koronárních či periferních tepen).

Zatímco 12 metaanalýz porovnávajících efekt uzávěru PFO versus konzervativní léčby na redukci výskytu cévních příhod publikovaných v roce 2013 (3) neprokázala všeobecně vliv přítomnosti PFO na riziko recidivy iktu, z jiných dat jsou známy faktory, které toto riziko mohou zvyšovat: jedná se hlavně o přítomnost aneuryzmatu síňového septa (jeho prevalence v neselektované populaci je 2,2 %, ale u jedinců s PFO již 60 %), dále velikost kanálu PFO, rozsah pravolevého zkratu, přítomnost Eustachovy chlopně (struktura, která v embryonálním životě směřovala krev z dolní duté žíly směrem k PFO), plicní hypertenze, výskyt Chiariho sítky v pravé síni, prokoagulační stavy.

Diagnóza

Zlatým standardem je v současnosti **transefagální echokardiografie (TEE)** s použitím

kontrastní látky (mechanicky agitovaný fyziologický roztok nebo koloid) a jejím opakovaným podáním během vyšetření v klidu a po provokačních manévrech. Je nutné dobré zobrazení kanálu PFO s možností detekce i minimálního průniku mikrobublin kontrastní látky přes kanál do levé síně. Kromě samotné přítomnosti PFO, charakteru toku a diagnostiky přítomnosti pravolevé složky bidirekčního toku umožňuje toto vyšetření zkrat posoudit semikvantitativně, přičemž průnik více než 20 (-25) mikrobublin echoktrastní látky do levé síně naznačuje relativně velký pravolevý zkrat (obrázek 1). Pokud není spolehlivě vizualizován kanál PFO, a přesto se se zpožděním maximálně tří srdečních cyklů v levé síni objeví kontrastní látka, zpravidla se jedná o zkrat intrakardiálně lokalizovaný. Průnik malého množství echoktrastní látky se zpožděním 8-10 cyklů je zpravidla fyziologický, větší množství echoktrastu, proniklého s výše uvedeným zpožděním, může provázet plicní arteriovenózní malformaci. Kromě výše uvedeného je TEE nezbytné pro posouzení morfologie oblasti síňového septa: šířky a délky kanálu PFO, přítomnosti aneuryzmatu síňové přepážky, tj. protruze septa, většinou do pravé síně, o 10, resp. 15 mm (obrázek 2), dále detekci Eustachovy chlopně či Chiariho sítky (1).

Přítomnost pravolevého zkratu lze potvrdit pomocí **transkraniální dopplerovské sonografie** (TCS), vč. jeho kvantifikace.

Transtorakální echokardiografie (TTE) má proti TEE výtežnost malou, výjimkou by snad mohl být rozvoj trojrozměrné echokardiografie.

Profylaxe

Podle výsledků studie NOMAS, kdy incidence iktu nebyla statisticky rozdílná u pacientů s přítomností či absencí PFO, lze konstatovat, že

všeobecně primární prevence nemá význam.

Diskutované jsou otázky primárního uzavírání PFO u nemocných s hemokoagulační poruchou a tromboembolickou nemocí, dále u potápěčů, kde dochází pravidelně ke vzestupu pravostranných srdečních tlaků.

V **sekundární prevenci** lze užít léčbu **farmakologickou** (antiagregační či antikoagulační) nebo **intervenční** uzávěr PFO.

Jak studie PICSS, tak i CLOSURE I neprokázaly benefit antikoagulační léčby proti antiagregační. Primární léčbou je tedy antiagregace, zatímco warfarin jen u vybraných pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem (hyperkoagulační stav, průkaz hluboké žilní trombózy).

Doporučení pro užití konkrétního **antiagregancia** se odvíjí od indikace této léčby v sekundární prevenci iktu všeobecně (nejen kryptogenního): primární volbou je klopido-grel (v dávce 1x 75 mg denně) nebo kombinace acetylsalicylová kyselina (ASA) + dipyridamol (tablety po 25/200 mg v dávce 2x 1 tbl. denně). Druhotnou volbou je ASA samotná (v našich podmínkách v dávce 1x 100 mg denně). Kombinace ASA + klopido-grel není doporučena, neboť nebyl prokázán lepší účinek této kombinace ve srovnání s klopido-grelem samotným a současně byl zjištěn významně vyšší počet fatálních intracerebrálních krvácení na kombinované terapii (1).

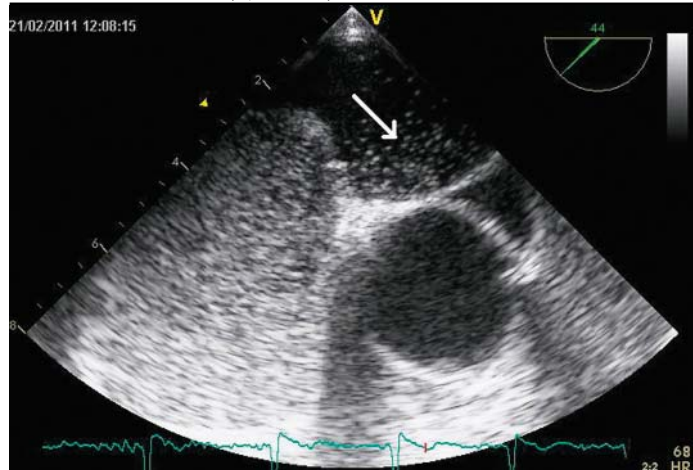
Alternativní léčbou je **uzávěr PFO – intervenční**, když **kardiochirurgická operační okluze PFO** je v dnešní době prováděna – vzhledem ke své výrazné invazivnosti – jen jako součást jiného výkonu na srdci.

V současné době známe výsledky několika studií pro srovnání farmakologické a intervenční léčby. Observační studie, hovořící ve prospěch uzavěru PFO, tvořily nadějný podklad pro výsledky studií randomizovaných.

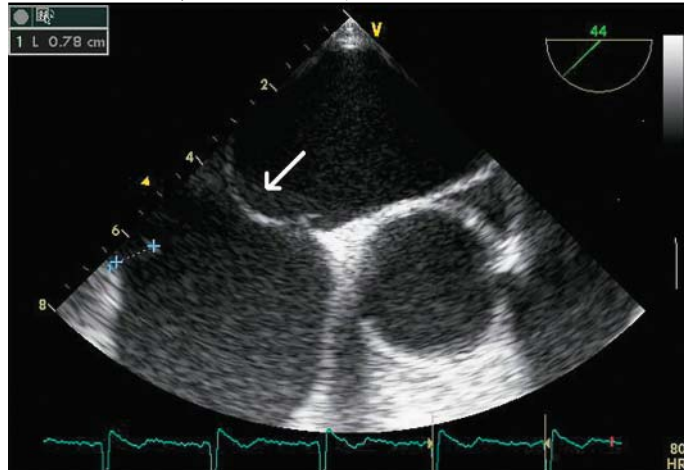
Studie CLOSURE I zahrnuje 900 pacientů s anamnézou kryptogenní CMP ve skupině léčené ASA nebo warfarinem a skupině s intervenčním uzávěrem systémem Starflex. Výskyt recidivy CMP/transitorní ischemické ataky (TIA) po 2 letech byl v obou skupinách malý (5,9 % vs. 7,7 % ve prospěch uzávěru – statisticky nesignifikantně), výskyt závažných komplikací (SAE) byl stejný u obou skupin, ale u uzávěrů byl významně vyšší výskyt vaskulárních komplikací a vzniku fibrilace síní. Mortalita se nelišila. Studie tedy neprokázala superioritu uzávěru PFO systémem Starflex (i vzhledem k vyšší incidenci paroxysmů fibrilace síní je někde považován za obsolentní) proti farmakologické léčbě (4).

Další studií, která zahrnovala 980 pacientů ve věku 18–60 let, byla **RESPECT Trial**. Farmakologická větev zahrnovala skupiny léčené ASA, klopido-grelem, ASA + dipyridamolem nebo warfarinem, intervenční větev používala systém Amplatzer PFO Occluder. Za povšimnutí (i z pohledu postupu na našem pracovišti) stojí některá vylučovací kritéria ve studii: mezi stavy suspektní z jiné etiologie CMP je zahrnuta i nekontrolovaná arteriální hypertenze a diabetes mellitus, mezi významná postižení tepenného řečiště jsou zařazeny aterosklerotické pláty v aortě nad 4 mm a vylučovacím kritériem byl i lakunární infarkt. Během průměrného 2,6letého sledování se vyskytlo 25 nefatálních mozkových příhod: 9 ve skupině uzávěru a 16 u farmakologické léčby. Toto 51% snížení rizika (analýzou „intention-to-treat“) však nebylo statisticky významné. V analýze „as-treated“ byli hodnoceni pacienti podle léčby, kterou skutečně obdrželi (z 9 nemocných s iktem v intervenované skupině byli např. vyřazeni 3 pacienti, kteří prodělali iktus ještě před uzávěrem PFO): poměr příhod byl 5 vs. 16 ve prospěch uzávěru ($p = 0,007$). Výskyt komplikací se u obou kohort nelišil (23,0 % vs.

Obrázek 1. Provokovaný pravolevý zkrat



Obrázek 2. Aneuryzma síňového septa



21,6%). Z analýzy podskupin vyplývá, že největší prospěch z uzavěru měli pacienti s aneuryzmatem síňového septa a s velkým pravolevým zkratem. (5)

Poslední ukončenou studií, porovnávající medikamentózní a intervenční léčbu, byla **PC Trial**, zahrnující 414 pacientů po prodělané kryptogenní CMP. Primární endpoint (výskyt úmrtí, nefatální CMP, TIA nebo periferní embolizace) se vyskytl v 3,4 % ve skupině uzavěru PFO a u 5,2 % nemocných v kohortě farmakologické. Rozdíl nebyl statisticky významný. Autoři studie uzavírají, že zřejmě existuje profit z uzavěru PFO, ale vzhledem k nízkému výskytu sledovaných příhod nemá studie statistickou váhu. (6)

V současné době probíhají další studie, srovnávající farmakologickou a intervenční léčbu: CLOSE a REDUCE. Výsledky budou známy v roce 2014, resp. 2016.

Naše indikační kritéria uzavěru PFO

Pro indikaci k intervenčnímu uzavěru PFO vyžadujeme:

- neobjasněnou etiologii CMP/TIA (kryptogenní):
 - zhodnocení rizika aterosklerózy
 - možnosti kardioembolie (EKG Holter, TTE, TEE)
 - výskyt stenóz tepen zásobujících mozek (sonografie, TCS, MRA, CTA, event. – při nejasných nálezech – DSA)
 - vyloučení trombofilních stavů, vaskulopatie a lakunárního iktu
- echokardiografická kritéria:
 - průkaz bidirekčního spontánního zkratového toku přes PFO
 - přítomnost spontánního či provokovaného (Valsalvův manévru) pravolevého toku
 - dostatečná vzdálenost (rim) od aortální, mitrální a trikuspidální chlopně, ústí vena cava inferior, a to minimálně 9 mm (pro nejmenší velikost okluderu č. 18)

Faktory, podporující možnost paradoxní embolizace (a indikace uzavěru PFO):

- lokalizace mozkového infarktu (vertebrobasilární povodí)

- aneuryzma síňového septa
- velký zkrat, tj. průnik více než 20 mikrobublin do levé síně
- plicní hypertenze
- okolnosti vzniku příhody (zapojení břišního lisu)
- varixy dolních končetin, hluboká žilní trombóza v anamnéze
- Eustachova chlopeč či Chiariho síťka

Vzhledem k specifikům měření a hodnocení morfologie PFO a jeho okolí (pro zvážení velikosti i typu okluderu) opakujeme TEE vyšetření na našem pracovišti (když základní je provedeno jinde).

Na závěr prezentujeme dvě **kazuistiky**, odražející náš přístup k pacientům s diagnózou kryptogenní CMP a PFO:

Kazuistika 1

69letý pacient, hypertonik, diabetik II. typu na medikaci perorálními antidiabetiky, prodělal ischemickou CMP s pravostrannou hemiparézou. V úvodu příhody měl TK 200/100 mmHg. CT mozku bylo bez známek hemoragie, pacient byl léčen konzervativně. Při došetření byla zjištěna lehká hyperlipidemie, aterosklerotické pláty karotického povodí se stenózami do 35 % a lehká až středně významná mitrální insuficience. Nebyla zjištěna porucha rytmu ani trombofilní stav. TEE neprokázala zdroj případného trombu v levostranných srdečních oddílech, našla však PFO s provokovaným masivním pravolevým zkratem. U nemocného nebyl indikován katetrizační uzavěr PFO: při kumulaci rizikových faktorů aterosklerózy a sonografickém nálezu na karotickém řečišti se jeví aterosklerotická etiologie stavu vcelku jednoznačná. Byla doporučena přísná korekce výše uvedených rizik a antiagregační léčba (ASA 1x 100 mg denně).

Kazuistika 2

34letý obézní pacient prodělal TIA v povodí arteria cerebri media. Vznik symptomů předcházelo kýchnutí v dřepu. Magnetická rezonance mozku odhalila 3 postischemická ložiska, EKG Holter neprokázal arytmií. Nemocný nemá arteriální hypertenzi, diabetes ani hyperlipidemii, je podezřelý na syndrom spánkové apnoe, došetřený v tomto smyslu ještě nebyl. Nemá varixy

dolních končetin ani průkaz trombofilního stavu. TEE neprokázalo intrakardiální trombózu ani morfologickou abnormitu, která by podpořila její vznik. Bylo zjištěno PFO se spontánním bidirekčním zkratem a provokovaným masivním pravolevým zkratovým tokem, navíc přítomnost aneuryzmatu síňového septa. Pacient byl indikován k uzavěru PFO okluderem, který proběhl bez komplikací.

Oba pacienti jsou v průběhu osmi měsíců od primárního vyšetření bez recidivy CMP.

Závěr

Lze konstatovat, že neexistují jednotná guidelines pro indikaci intervenčního uzavěru PFO, každé pracoviště může mít individuální postupy. Dle našeho názoru je však racionální a vhodné perkutánní uzavěr PFO indikovat až na základě rozvahy o etiopatologické roli PFO při vzniku kryptogenního iktu a stanovení poměru profit kontra riziko pro každého pacienta individuálně, nikoli na základě pouhé přítomnosti PFO u pacienta s kryptogenním iktem. Nezbytná je přítom spolupráce s neurologem i zájem kvalitního transezofageálního echokardiografického vyšetření.

Literatura

1. Hutrya M, Šaňák D, Bárková A, Táborský M. Kardioembolizační ischemické mozkové příhody – diagnostika, léčba, prevence. Grada 2011.
2. Reif M. Foramen ovale patens v neurologii. Neurol. pro praxi, 2007; 3: 175–178.
3. Nagaraja V, Eslick GD. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: A meta-analytic review. Int J Cardiol; 172: 524–526.
4. Anthony Furlan, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale N Engl J Med 2012; 366: 991–999.
5. John D. Carroll, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 2013; 368: 1092–1100.
6. Bernhard Meier, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism N Engl J Med 2013; 368: 1083–1091.

Článek přijat redakcí: 24. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2014

MUDr. Jiří Ostránský

I. interní klinika – kardiologická,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jiri.ostransky@fnol.cz