

Przetrwały otwór owalny a kryptogenny udar mózgu i migrenowe ból głowy – czy najnowsze wyniki badania RESPECT otworzą nam drzwi do szerszego stosowania zabiegu przezskórnego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO)?

STRESZCZENIE

Z ostatnich badań wynika, że przezskórne zamknięcie przetrwałego otworu owalnego (PFO) stanowi skuteczną profilaktykę powtórnego udaru kryptogennego, zwłaszcza u chorych poniżej 60. roku życia. Ta populacja może odnieść największe korzyści z zamknięcia ubytku i ona powinna być celem działania interwencyjnego. Kluczowy jest — we współpracy z neurologiem — staranny dobór pacjentów na podstawie obrazu klinicznego, anatomii PFO oraz obecności dodatkowych czynników zwiększających ryzyko powtórnego udaru. Na obecnym etapie nie ma wskazań do profilaktycznego zamykania PFO u chorych bezobjawowych, a zamykanie PFO u chorych po epizodzie TIA, ale bez zmian w badaniach obrazowych budzi kontrowersje. Nie ma także wskazań do zamykania PFO w terapii migrenowych bólów głowy.

słowa kluczowe: przetrwały otwór owalny, udar mózgu, zapinka Amplatza

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (3): 23–27

ABSTRACT

Recent studies suggest that percutaneous patent foramen ovale (PFO) closure is an effective prevention for the recurrent cryptogenic stroke, especially in patients under 60 years of age. This population may benefit the most from the closure of the PFO and it should be the goal of the interventional therapy. The key is careful patient selection in cooperation with the neurologist, based on clinical characteristics, the PFO anatomy and the presence of additional factors that increase the risk of recurrent stroke. At present, prophylactic PFO closure is not indicated in asymptomatic patients with PFO, closure in patients after an episode of transient ischemic attack without changes in imaging examinations is controversial. There is also no indication for PFO closure in the treatment of migraine headaches.

key words: patent foramen ovale, stroke, Amplatzer occluder
Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (3): 23–27

Sylwia Iwańczyk,
Aleksander Araszkievicz,
Marek Grygier

I Klinika Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wstęp

Przetrwały otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) stanowi pozostałość po otworze owalnym łączącym w życiu płodowym prawy i lewy przedsionek serca. Na skutek zmian ciśnienia w przedsionkach po urodzeniu otwór owalny ulega zamknięciu u większości niemowląt w ciągu pierwszego roku życia [1]. Jednakże u części zdrowych osób nie zamyka się całkowicie i w jego miejscu pozostaje nieczynny PFO — kanał otoczony rąbkami tkanki łącznej, tworzącym rodzaj zastawki. Problem może pojawiać się, gdy w sytuacjach zwiększonego ciśnienia w prawym przedsionku (kaszel, kichanie, zwiększenie tętna brzusznej w czasie defekacji, podnoszenie ciężarów, nadciśnienie płucne, niedomykalność zastawki trójdzielnej) dochodzi do otwarcia kanału i wystąpienia krótkotrwałego przecieku prawo-lewego oraz potencjalnie związanego z tym następczego przedostania się materiału zatorowego do dużego krążenia. Ponadto, możliwe jest również formowanie i uwalnianie skrzepliny z kanału PFO, zwłaszcza w przypadku współwystępowania wiotkiej, tak zwanej tętniakowatej przegrody międzyprzedsionkowej, a także przepływ naczynioaktywnych substancji humoralnych, które w warunkach prawidłowych ulegają degradacji w płucach [2–4]. Na podstawie wyników badań autopsyjnych częstość występowania PFO w populacji ogólnej ocenia się na 20–28% [5, 6] i przy braku objawów nie uznaje się go za patologię.

Od wielu lat toczy się debata na temat związku między PFO a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym najpoważniejszym — udarem niedokrwiennym mózgu [7, 8]. Jednak z uwagi na dużą liczbę pacjentów bezobjawowych oraz niejednoznaczne wyniki dotychczasowych badań dotyczących skuteczności zabiegów zamknięcia PFO w prewencji incydentów naczyniowo-mózgowych kwalifikacja do procedur inwazyjnych pozostawała wciąż kontrowersyjna [10–12]. Wciąż nie jest także jasne czy równoważne są wszystkie typy urządzeń do zamykania PFO. Pojawia się pytanie, czy ukazujące się ostatnio wyniki rozszerzonego badania RESPECT (*Randomized Evaluation of recurrent Stroke comparing PFO closure to Established Current standard of care Treatment*) rozwieją dotychczasowe wątpliwości i przyczynią się do powszechniejszego wykonywania zabiegów przezskórnego zamknięcia PFO w codziennej praktyce klinicznej.

Związek między udarem niedokrwiennym mózgu a PFO

Wyniki licznych prospektywnych badań nierandomizowanych wskazują na zwiększoną częstość występowania PFO u pacjentów, którzy przebyli udar niedokrwienny o nieustalonej etiologii (tzw. udar kryptogeny) czy przemijający atak niedokrwienny

(TIA, *transient ischemic attack*) [6–9]. Udary kryptogenne stanowią niemal połowę wszystkich udarów niedokrwiennych u pacjentów poniżej 55. roku życia [13, 14], a PFO stwierdza się w tej grupie nawet u 61% chorych. Ponadto, obecność przetrwałego otworu owalnego 3-krotnie zwiększa ryzyko powtórnego niedokrwienia [5–7]. Sugerowano również związek przyczynowo-skutkowy między PFO a takimi jednostkami chorobowymi jak: *platypnoe-orthodeoxia*, choroba kesonowa, migrena z aurą czy wysokościovym obrzęk płuc [15, 16].

Technika zamknięcia PFO

Technika zamknięcia PFO jest stosunkowo dobrze poznana i opisana. Najczęściej stosowana jest zapinka Amplatza (St. Jude Medical). Zapinka jest wykonana z nitinolu z uszczelniającym materiałem wykonanym z politetrafluoroetyleny (PTFE). Zbudowana jest z dwóch dysków: prawo- i lewoprzedsionkowego z wąskim łącznikiem, który przebiega przez kanał PFO. Zabieg wykonuje się pod kontrolą angiografii i echokardiografii przezprzełykowej. Po nakłuciu żyły udowej przechodzi się przez kanał PFO z prawego do lewego przedsionka i „kotwicz” prowadnik z żyły płucnej (najczęściej górnej lewej). Następnie wprowadza się koszulkę, przez którą wprowadzane jest urządzenie. Najpierw otwierany jest dysk lewoprzedsionkowy, który opiera się o przegrodę międzyprzedsionkową, a następnie otwierany jest dysk prawoprzedsionkowy. Wykonuje się kontrolę stabilności mechanicznej zapinki (*tug test*), a następnie uwalnia, odczepiając od systemu doprowadzającego. Zabieg jest stosunkowo bezpieczny i w doświadczonych ośrodkach trwa od kilkunastu do kilkudziesięciu minut z niewielkim ryzykiem powikłań, takich jak: tamponada serca, embolizacja zapinki, powikłania zakrzepowo-zatorowe czy powikłania miejscowe związane z miejscem nakłucia. Do zamykania PFO mogą być używane również systemy oferowane przez innych producentów (Occlutech, PFM, Terumo, Lifetech, UltraSept), jednak ich szczegółowy opis przekracza ramy niniejszego opracowania.

Dotychczasowe badania

Literatura medyczna obfituje w nierandomizowane badania obserwacyjne wskazujące korzyści płynące z zamknięcia PFO w postaci zmniejszenia ryzyka kolejnego incydentu naczyniowo-mózgowego [17, 18]. Zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność zabiegów przezskórnych na przestrzeni ostatnich dekad znacznie się poprawiły i obecnie tylko w około 1,5% przypadków są one przyczyną poważnych powikłań okołozabiegowych [19].

Dużym zaskoczeniem, które zachwiało dotychczasowym podejściem do problematyki terapii u pacjentów z PFO, były wyniki prospektywnego rando-

mizowanego badania CLOSURE I (*Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale*), które nie wykazały przewagi leczenia inwazyjnego za pomocą zapinki STARflex nad farmakoterapię w zapobieganiu wtórnemu udarowi mózgu [10]. Dodatkowo ryzyko powikłań naczyniowych (3,2% v. 0%, $p < 0,001$) oraz migotania przedsionków (5,7% v. 0,7%, $p < 0,001$) było istotnie większe w grupie leczonej interwencyjnie.

Przewagi strategii inwazyjnej nie potwierdzono także w dwóch kolejnych prospektywnych badaniach randomizowanych (RESPECT i PC trial) z użyciem systemu Amplatzer PFO Occluder [11, 12]. Ich wyniki zostały zaprezentowane po raz pierwszy podczas warsztatów TCT 2012 i wywołały burzliwą debatę na temat celowości zamykania ubytku.

Do badania PC Trial (*Percutaneous Treatment of Foramen Ovale versus Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism*) włączono 414 pacjentów poniżej 60. roku życia, ze stwierdzonym PFO oraz potwierdzonym w badaniu obrazowym udarem niedokrwiennym, TIA lub zatorom w krążeniu systemowym po wykluczeniu innych przyczyn zatorowości tętniczej [12]. Pierwotny punkt końcowy złożony ze zgonu, udaru, TIA oraz zatorowości obwodowej w grupie leczonej zapinką Amplatzera wynosił 3,6%, natomiast 5,2% w grupie leczonej farmakologicznie. Jednak, stosując definicję udaru z badania RESPECT, obserwowano tendencję w kierunku redukcji udaru w grupie pacjentów z zamkniętym PFO.

W badaniu RESPECT 980 pacjentów poniżej 60. roku życia, ze stwierdzonym drożnym otworem owalnym oraz przebyłym kryptogennym udarem mózgu potwierdzonym w badaniu rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej, kwalifikowano do zamknięcia PFO lub prewencji farmakologicznej [11]. W analizie „*intention-to-treat*” częstość powtórznego udaru wynosiła 0,66 na 100 pacjentów rocznie w grupie leczonej inwazyjnie v. 1,38 na 100 pacjentów rocznie w grupie leczonej zachowawczo. Jednakże, gdy badacze przeanalizowali wyniki odległe, u 944 pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania wykazano istotną statystycznie 63,4-procentową redukcję względnego ryzyka powtórznego udaru ($p = 0,03$). Podobnie, gdy wyodrębniono grupę 958 chorych, u których ostatecznie wykonano zabieg zamknięcia PFO, redukcja względnego ryzyka powtórznego niedokrwienia była istotnie statystycznie niższa (redukcja o 73%, $p = 0,007$).

W dyskusjach omawiających wyniki powyższych badań zwracano uwagę na istotne trudności w przeprowadzaniu badań randomizowanych dotyczących zamykania PFO i stąd potencjalnie niewłaściwą selekcję chorych i włączanie do badań chorych niskiego ryzyka (chorzy wysokiego ryzyka mieli zamykany

ubytek poza protokołem badania, ze względu na domniemaną skuteczność oraz prostotę procedury), konieczność włączania pacjentów w młodszy wiek (najlepiej < 55 . rż.), brak równoważnej skuteczności poszczególnych typów zapinek oraz związanej z nimi częstości powikłań okołozabiegowych (w tym zwłaszcza przecieków resztkowych), stosunkowo rzadkie występowanie punktu końcowego (zbyt małe i niewłaściwie dobrane grupy badane) oraz przede wszystkim na zbyt krótki czas obserwacji (większych korzyści z zamykania PFO należy spodziewać się wraz z wydłużaniem okresu obserwacji).

Badanie RESPECT

Zespół ekspertów powołany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) na posiedzeniu w dniu 24.05.2016 roku wydał pozytywną opinię rekomendującą przeszkrone zamykanie PFO za pomocą systemu Amplatza (St. Jude) u pacjentów po przebyłym udarze kryptogennym, celem prewencji wtórnej incydentu naczyniowo-mózgowego. Eksperti niemal jednogłośnie zgodzili się co do bezpieczeństwa stosowanych procedur inwazyjnych (15 głosów — za, 1 głos — przeciw), natomiast za ich skutecznością opowiedzieli się większością głosów (9 głosów — za, 7 głosów — przeciw). Uzasadnieniem decyzji były wyniki przedłużonej obserwacji badania RESPECT ogłoszone podczas kongresu TCT 2015 [20]. W nowej analizie okres obserwacji grupy chorych z zamkniętym PFO wyniósł 5,5 roku oraz 4,9 roku w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie. Wprawdzie nie odnotowano istotnej różnicy w ogólnej częstości występowania powtórznego udaru między obiema grupami, jednak w subanalizie wykazano istotną redukcję liczby udarów kryptogennych w grupie leczonej inwazyjnie w porównaniu z grupą leczoną zachowawczo (10 v. 19%, $p = 0,04$). Dodatkowym problemem okazał się wiek populacji poddanej analizie, bowiem aż 20% pacjentów było powyżej 60. roku życia. W tej grupie wiekowej istnieje zwiększone ryzyko udaru mózgu o innej etiologii, któremu nie zapobiega zamknięcie PFO. W populacji chorych poniżej 60. roku życia redukcja względnego ryzyka udaru wyniosła 52% w grupie leczonej interwencyjnie ($p = 0,035$). Autorzy podsumowują, iż pacjenci powyżej 60. roku życia nie powinni być kwalifikowani do procedury zamknięcia PFO. Ponadto, w grupie pacjentów z towarzyszącym tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej lub dużym przeciekiem przez ubytek, po zabiegu uzyskano aż 75-procentową redukcję względnego ryzyka udaru kryptogennego ($p = 0,007$). Warto również podkreślić, że współistnienie czynników ryzyka, między innymi takich, jak: duży PFO z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, spoczynkowy przeciek prawo-lewy, przebyty udar mózgu czy też trombofilia, może zwiększać znaczenie obecności PFO dla wystąpienia udaru mózgu.

Skuteczność zamykania PFO wykazano dotychczas jedynie dla zapinki Amplatza — w świetle negatywnych wyników badania CLOSURE-1, do czasu publikacji innych badań wydaje się, że automatyczne przenoszenie tych doświadczeń na inne typy zapinek jest kontrowersyjne.

Przetrzywały otwór owalny a migrena

Migrenowe bóle głowy stanowią poważny problem terapeutyczny, a ich patofizjologia nadal pozostaje nie w pełni poznana [21]. Na przestrzeni ostatnich lat w badaniach zarówno retrospektywnych, jak i randomizowanych wykazano, że ich występowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udarów, zwłaszcza u młodych kobiet [22, 23]. Ponadto, w kilku badaniach klinicznych sugerowano częstsze występowanie PFO u osób z migrenami z aurą, postulując związek przyczynowy między przepływem substancji wazoaktywnych przy istniejącym przecieku prawolewym a wystąpieniem ataków migrenowego bólu głowy. Wyniki badań obserwacyjnych wskazywały na zmniejszenie częstości napadów migreny lub całkowite jej ustąpienie po zamknięciu PFO [24–28]. Ale nie potwierdzono tego związku w randomizowanym badaniu MIST (*Migraine Intervention with STARFlex Technology*), gdzie zamknięcie PFO za pomocą urządzenia STARFlex nie przyniosło zmniejszenia liczby migrenowych bólów głowy [29]. Obecnie prowadzone są również inne badania, jakkolwiek zgodnie z obecnym stanem wiedzy brakuje uzasadnienia dla zamykania PFO u pacjentów z migreną.

Podsumowanie

Wyniki obserwacji odległej w badaniu RESPECT dowodzą, że przeszkrone zamknięcie PFO stanowi skuteczną profilaktykę powtórnego udaru kryptogennego, zwłaszcza u chorych poniżej 60. roku życia z potwierdzonym w badaniach obrazowych przebyłym uprzednio udarem kryptogennym. W związku z czym jest to populacja, która może odnieść największe korzyści z zamknięcia ubytku i taka powinna być celem działania interwencyjnego. Niewątpliwie konieczny jest staranny dobór pacjentów zarówno na podstawie obrazu klinicznego (często we współpracy z neurologiem), jak również anatomii PFO oraz obecności dodatkowych czynników zwiększających ryzyko powtórnego udaru mózgu. Należy także podkreślić, że na obecnym etapie wiedzy nie ma wskazań do profilaktycznego zamykania PFO u chorych bezobjawowych, a zamykanie PFO u chorych po epizodzie TIA, ale bez zmian w badaniach obrazowych, jest kontrowersyjne. W chwili obecnej, do czasu publikacji wyników trwających badań, nie ma także wskazań do zamykania PFO w terapii migrenowych bólów głowy.

Piśmiennictwo

1. Anderson R.H., Webb S., Brown N.A. i wsp. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003; 89: 949–958.
2. Giardini A., Danti A. Transcatheter patent foramen ovale closure identifying the ideal candidate according to the available evidence. *J. Neurol.* 2005; 252: 1279.
3. Danzi G.B., Sesana M., Capuano C., Baglini R. Percutaneous closure of patent foramen ovale: pathophysiology, indications, and technique. *Neurol. Sci.* 2003; 24: 17–19.
4. Halperin J.L., Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation* 2002; 105: 2580–2582.
5. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. 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.
6. Johansson M.C., Eriksson P., Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int. J. Cardiol.* 2009; 134: 17–24.
7. Tepper S.J., Cleves C., Taylor F.R. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009; 13: 221–226.
8. Post M.C., Budts W. The relationship between migraine and right-to-left shunt. Fact or fiction? *Chest* 2006; 3: 896–901.
9. Kumor M. Patent foramen ovale: to close or not to close — still the question. *Postep. Kardiol. Inter.* 2012; 8: 42–47.
10. Furlan A.J., Reisman M., Massaro J. i wsp.; the CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 991–999.
11. Carroll J.D., Saver J.L., Thaler D.E. i wsp.; the RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1092–1100.
12. Meier B., Kalesan B., Mattle H.P. i wsp.; the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1083–1091.
13. Webster M.W., Chancellor A.M., Smith H.J. i wsp. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–12.
14. Knebel F., Masuhr F., von Hausen W. i wsp. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc. Ultrasound* 2009; 7: 15.
15. Wilmschurst P.T., Nightingale S., Walsh K.P. i wsp. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648–1651.
16. Lamy C., Giannesini C., Zuber M. i wsp. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002; 33: 706–711.
17. Schuchlenz H.W., Weihs W., Berghold A. i wsp. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int. J. Cardiol.* 2005; 101: 77–82.
18. Heinisch C., Bertog S., Wunderlich N. i wsp. Percutaneous closure of the patent foramen ovale using the HELEX Septal Occluder: acute and long-term results in 405 patients. *Eurointervention* 2012; 8: 717–723.

19. Rigatelli G. Migraine and patent foramen ovale: connecting flight or one-way ticket? *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 1331–1337.
20. Carroll JD. RESPECT Confirms Long-term Safety, Efficacy of PFO Closure for Recurrent Stroke. *Transcatheter Cardiovascular Therapies Conference 15.10.2015, San Francisco, CA, USA.*
21. Del Sette M., Angeli S., Leandri M. i wsp. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc. Dis.* 1998; 8: 327–330.
22. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S. i wsp. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1020–1026.
23. Etminan M., Takkouche B., Isorna F.C., Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63–67.
24. Araszkiwicz A., Grygier A., Iwańczyk A. i wsp. Long-term follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale with Amplatzer PFO Occluder: a single center experience; *Adv. Interv. Cardiol.* 2016; 12: 49–54.
25. Kumor M., Biernacka E.K., Demkow M. i wsp. “Migraine side effect” and stroke recurrence in late follow-up after transcatheter patent foramen ovale closure as secondary prevention of cryptogenic thromboembolism. *Postep. Kardiol. Inter.* 2014; 10: 155–160.
26. Rigatelli G. Migraine and patent foramen ovale: connecting flight or one-way ticket? *Expert Rev. Neurother.* 2008; 8: 1331–1337.
27. Reisman M., Christofferson R.D., Jesurum J. i wsp. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 493–495.
28. Jesurum J., Fuller C., Kim C. i wsp. Frequency of migraine headache relief following patent foramen ovale “closure” despite residual right-to-left shunt. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 916–920.
29. Dowson A., Mullen M.J., Peatfield R. i wsp. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multi-center, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397–1404.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Aleksander Araszkiwicz
 I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
 tel./faks: (061) 854–92–23
 e-mail: aaraszkiewicz@interia.pl