

Czas na przełom! Wyniki najnowszych randomizowanych badań chorych z przetrwałym otworem owalnym po przebytych kryptogennym udarze mózgu jednoznacznie wskazują na konieczność zamykania ubytku

A breakthrough is coming!
The latest randomized
studies of patients with
patent foramen ovale after
cryptogenic stroke clearly
indicate the need for the
defect closure

STRESZCZENIE

Wyniki ostatnio opublikowanych trzech badań randomizowanych dowodzą, że przeszskórne zamknięcie przetrwałego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*) stanowi skuteczną profilaktykę powtórnego udaru kryptogennego u chorych poniżej 60. roku życia. Jest to populacja, która może odnieść największe korzyści z zamknięcia ubytku i tylko taka powinna być celem działania interwencyjnego. Konieczny jest staranny wybór pacjentów zarówno na podstawie obrazu klinicznego i badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (w sytuacjach wątpliwych we współpracy z neurologiem), jak również anatomii ubytku (duży przeciek, obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej) 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 przemijającym ataku niedokrwiennym, ale bez zmian w badaniach obrazowych, wydaje się kontrowersyjne i aktualnie nie znajduje naukowego uzasadnienia. W chwili obecnej, do czasu publikacji wyników toczących się obecnie badań, nie ma także wskazań do zamykania PFO w terapii migrenowych bólów głowy.

Słowa kluczowe: przetrwały otwór owalny, udar kryptogeny
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 11–16

ABSTRACT

The results of recently published three randomized trials indicate that percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) in patients under 60 years of age provides effective prevention of recurrent cryptogenic stroke. This group of patients can benefit the most from this procedure and therefore they should be the target for this intervention. Patients should be carefully selected both on the basis of the clinical assessment, central nervous system imaging (in case of doubts in co-operation with neurologists) as well as the defect anatomy (large shunt, presence of atrial septal aneurysm) and the presence of additional factors that increase the risk of stroke. It should be emphasized that there is no indication for prophylactic PFO closure in asymptomatic patients. PFO closure in patients after transient ischemic attack without changes in imaging studies remains to be controversial and seems currently not justified. At present, until the publication of the results of ongoing trials, there is also no indication for PFO closure in patients with migraine headaches.

Key words: patent foramen ovale, cryptogenic stroke
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 11–16

Wstęp

Przetrwały otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) stanowi pozostałość po otworze owalnym łączącym w życiu płodowym prawy i lewy przedsionek serca. Po urodzeniu otwór owalny zamyka się u większości niemowląt w ciągu pierwszego roku życia, jednak u części zdrowych osób nie zamyka się całkowicie i pozostaje drożny. Na podstawie wyników badań autopsyjnych częstość występowania PFO

Marek Grygier

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii,
Uniwersytet Medyczny, Poznań

w populacji ogólnej ocenia się na około 25%, jednak przy braku objawów nie uznaje się go za patologię.

Od wielu lat toczy się debata na temat związku pomiędzy występowaniem PFO a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym udarem niedokrwiennym mózgu. Wyniki licznych, choć nierandomizowanych badań, wskazywały na zwiększoną częstość występowania PFO u chorych, którzy przebyli udar niedokrwienny o nieustalonej etiologii (tzw. udar kryptogeny) czy przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*). Udary kryptogenne stanowią 20–30% wszystkich udarów niedokrwiennych, a PFO stwierdza się w tej grupie nawet u blisko 60% chorych. Ponadto obecność przetrwałego otworu owalnego wydaje się prawie 3-krotnie zwiększać ryzyko powtórnego niedokrwienia.

Niejednoznaczne wyniki dotychczasowych badań, w tym trzech badań z randomizacją (CLOSURE 1, PC Trial i wyniki krótkiej obserwacji badania RESPECT), dotyczących skuteczności przezcewnikowego zamykania PFO w prewencji wtórnej incydentów naczyniowo-mózgowych u chorych z kryptogenym udarem mózgu sprawiały, że kwalifikacja do takowych zabiegów pozostawała kontrowersyjna, zwłaszcza w środowisku neurologów [1–3]. Wątpliwości związane z tymi badaniami omówiliśmy szerzej na łamach „Kardiologii Inwazyjnej” w poprzedniej publikacji pochodzącej z naszego ośrodka [4].

Prawdziwym przełomem w tej dziedzinie jest jednoczesna publikacja 14 września bieżącego roku w prestiżowym „The New England Journal of Medicine” wyników trzech badań randomizowanych (REDUCE, CLOSE i odległych wyników badania RESPECT) [5–7] porównujących leczenie interwencyjne z farmakoterapią w grupie chorych po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu o nieznannej etiologii, u których stwierdza się obecność PFO. Wydaje się, iż stanowią one jednoznaczną odpowiedź na pytania: kiedy, komu i dlaczego powinniśmy zamykać PFO, a naszą rolą jako kardiologów powinno być przekonanie naszych kolegów neurologów, że takie postępowanie jest obecnie w pełni uzasadnione w oparciu o „medycynę opartą na faktach” dla dobra naszych wspólnych pacjentów. Stąd poniższa prezentacja wyników tych trzech badań.

Badanie RESPECT

W badaniu *Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment* (RESPECT) porównywano skuteczność zamykania przetrwałego otworu owalnego z farmakoterapią w grupie 980 chorych z PFO i przebyłym kryptogenym udarem mózgu w prewencji powtórnego udaru niedokrwiennego. Badanie przeprowadzono w 69 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [5]. Wstępne wyniki

badania obejmujące dwuletnią obserwację zostały opublikowane w 2013 roku i rodziły wiele pytań dotyczących głównie skuteczności terapii przezskórnej w tak krótkim okresie obserwacji. W obecnej publikacji autorzy przedstawiają wyniki obserwacji odległej tej samej grupy pacjentów.

Do badania RESPECT włączano chorych w przedziale wieku 18–60 lat, których randomizowano (1:1) do interwencyjnego zamknięcia PFO lub leczenia farmakologicznego (aspiryna, warfaryna, kłopidogrel lub aspiryna z dipirydamolem). Zabieg zamknięcia PFO przeprowadzano zapinką Amplatza (Amplatzer PFO Occluder — St. Jude Medical obecnie Abbott). Po zabiegu u chorych stosowano podwójną terapię przeciwplatekową przez jeden miesiąc (aspiryna + kłopidogrel), a następnie samą aspirynę przez kolejne 5 miesięcy. Konieczność dalszego leczenia przeciwplatekowego pozostawiano do decyzji badaczy. W grupie leczonej farmakologicznie stosowano wymienione wcześniej leki, a do 2006 roku dopuszczano również łączne podawanie aspiryny z kłopidogrelem.

Pierwotnym złożonym punktem końcowym badania był udar niedokrwienny niezakończony bądź zakończony zgonem lub wczesny zgon (w ciągu 30 dni od wszczęcia urządzenia lub 45 dni od randomizacji w grupie interwencyjnej lub leczonej zachowawczo). Analizowano również szczegółowo mechanizm kolejnego udaru, określając go jako kryptogeny lub wtórny do innych patologii w oparciu o klasyfikację ASCOD [A — *atherosclerosis* (zmiany miażdżycowe), S — *small vessel disease* (choroba małych naczyń), C — *cardiac pathology* (patologia serca), O — *other causes* (inne przyczyny), D — *dissection* (dyssekcja)]. Analizowano również drugorzędowe punkty końcowe obejmujące objawy kryptogeny udaru mózgu niezakończony zgonem lub wczesny zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz występowanie przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA).

Do badania zrandomizowano 980 chorych, w tym 499 zakwalifikowano do zamknięcia PFO a 481 do leczenia farmakologicznego. Średnia wieku chorych wyniosła 45,9 lat. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,9 lat (zakres 4,2–8,0). Dane dotyczące długoterminowej obserwacji uzyskano dla 716 pacjentów (73,1%) w porównaniu do 851 chorych (86,8%) pod koniec pierwszego okresu obserwacji i pierwotnej publikacji. Chorzy z grupy farmakoterapii częściej przedwcześnie kończyli udział w badaniu (33,3 vs 20,8%; $p < 0,001$).

Dane demograficzne i kliniczne w obu badanych grupach były dobrze zbalansowane. Spośród 499 chorych zrandomizowanych do leczenia inwazyjnego zabieg podjęto u 467 chorych (93,6%), a u 465 pacjentów wszczepiono zapinkę Amplatza. W grupie leczonej farmakologicznie zdecydowanie częściej stosowano antykoagulanty niż w grupie leczonej interwencyjnie (21,6 vs 3,3%).

W grupie leczonej inwazyjnie ponowny udar mózgu wystąpił u 18 chorych, a w grupie leczonej farmakologicznie u 28 pacjentów (0,58 incydentów na 100 pacjentolat w grupie zabiegowej w porównaniu do 1,07 incydentów na 100 pacjentolat w grupie farmakoterapii). Oznacza to 45-procentową redukcję ryzyka udaru w okresie obserwacji [HR (*hazard ratio*) 0,55; 95% CI (*confidence interval*) 0,31–0,999; $p = 0,046$].

Kiedy w ocenie uwzględniono również wspomnianą wcześniej klasyfikację ASCOD, okazało się, że spośród 46 udarów, do których doszło w okresie obserwacji, u 13 chorych (28,3%) można było precyzyjnie określić mechanizm udaru i stwierdzić brak związku z obecnością PFO, a u pozostałych 33 pacjentów (71,7%) etiologia udaru pozostała nieustalona i został on określony jako kryptogeny. Biorąc pod uwagę wyłącznie chorych z powtórными udarami kryptogennymi (bo tylko takim możemy zapobiegać, zamykając PFO) wystąpiły one u 10 pacjentów w grupie interwencyjnej *versus* 23 pacjentów w grupie leczonej farmakologicznie — oznacza to 72-procentową redukcję w okresie obserwacji (HR 0,38; 95% CI 0,18–0,79; $p = 0,007$). Natomiast częstość powtórnych udarów o znanej etiologii była podobna w obu grupach (HR 1,34; 95% CI 0,44–4,11; $p = 0,6$).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych w okresie obserwacji długoterminowej w grupie leczonej inwazyjnie doszło do jednego powtórny udaru kryptogennego, a do 11 takich incydentów w grupie leczonej farmakologicznie (HR 0,08; 95% CI 0,01–0,58; $p = 0,01$). Epizody TIA występowały z podobną częstością w obu grupach (HR 0,64; 95% CI 0,34–1,2; $p = 0,16$).

W zakresie bezpieczeństwa stosowanego leczenia nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania poważnych działań niepożądanych (40,3% w grupie leczonej interwencyjnie oraz 36,0% w grupie farmakoterapii; $p = 0,17$). W grupie leczonej inwazyjnie zatorowość płucną, choć rzadką, (0,41 na 100 pacjentolat) obserwowano istotnie częściej (HR 3,48; 95% CI 0,98–12,34; $p = 0,04$), podobnie jak zakrzepicę żył głębokich (0,16 na 100 pacjentolat) niż u pacjentów leczonych farmakologicznie (HR 4,44; 95% CI 0,52–38,05; $p = 0,14$). W trakcie badania wystąpiło siedem zgonów w grupie chorych leczonych inwazyjnie i 11 w grupie farmakoterapii — wszystkie zgony wystąpiły po 45 dniach od randomizacji i zostały sklasyfikowane jako niezwiązane z badaniem. W grupie zamknięcia PFO doszło także do 25 poważnych powikłań potencjalnie związanych z urządzeniem, określanych jako poważne, częstość występowania migotania przedsionków natomiast była podobna w obu grupach (0,48 na 100 pacjentolat w grupie leczonej inwazyjnie *versus* 0,34 na 100 pacjentolat w grupie leczonej farmakologicznie (HR 1,47; 95% CI 0,64–3,37; $p = 0,36$).

Szczegółowa analiza podgrup chorych włączanych do badania sugeruje, że największe korzyści z zamknięcia PFO w stosunku do leczenia farmakologicznego odnoszą chorzy z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej oraz z dużym przeciekiem prawo-lewym (stopień 3. w trzystopniowej skali). Autorzy wskazują również na znaczną efektywność takowej terapii, ponieważ, aby zapobiec jednemu udarowi kryptogennemu u chorych z PFO, wystarczy zastosować terapię interwencyjną u 42 chorych (NNT — 42) w porównaniu do farmakoterapii.

Wartym podkreślenia jest także fakt, że zespół ekspertów powołany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) na posiedzeniu w dniu 24.05.2016 r., w oparciu o wyniki przedłużonej obserwacji badania RESPECT, ogłoszone podczas kongresu TCT 2015 (przed obecną publikacją), wydał pozytywną opinię rekomendującą przezskórne zamykanie PFO za pomocą systemu Amplatza (Amplatzer PFO Occluder — St. Jude Medical, obecnie Abbott) u pacjentów po przebytych udarze kryptogennym w celu prewencji powtórny incydentu naczyniowo-mózgowego. Eksperci niemal jednogłośnie zgodzili się co do bezpieczeństwa stosowanych procedur inwazyjnych (15 głosów za, jeden głos przeciw), natomiast za ich skutecznością opowiedzieli się większością głosów (9 głosów za, 7 głosów przeciw).

W podsumowaniu obecnej publikacji autorzy stwierdzają, że długoterminowa obserwacja chorych z PFO po udarze kryptogennym w przeszłości wskazuje, iż interwencyjne zamknięcie ubytku wiąże się z niższą częstością powtórnych udarów niedokrwiennych w porównaniu do farmakoterapii, a szczególne korzyści odnoszą chorzy z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej i dużym przeciekiem przez PFO.

Badanie CLOSE

W wieloośrodkowym badaniu *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence* (CLOSE) przeprowadzonym w 32 ośrodkach francuskich i dwóch niemieckich, porównywano: 1) przezcewnikowe zamknięcie przetrwałego otworu owalnego w połączeniu z długoterminową terapią przeciwplatetkową do 2) samego leczenia przeciwplatetkowego oraz 3) doustne leczenie przeciwzakrzepowe do leczenia przeciwplatetkowego w prewencji wtórny udaru mózgu u chorych (wiek 16–60 lat) po przebytych kryptogennym udarze mózgu w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, u których stwierdzono PFO z towarzyszącymi anatomicznymi wysokimi czynnikami ryzyka powtórny udaru, takimi jak tętniak przegrody międzyprzedsionkowej i/lub duży przeciek prawo-lewy [6].

Do badania włączono łącznie 663 chorych. W grupie 524 chorych, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do doustnych antykoagulantów lub implantacji zapinki, przeprowadzono randomizację do trzech różnych strategii postępowania: 1) przezskórnego zamknięcia PFO w połączeniu z długoterminową terapią przeciwplatekową; 2) samego leczenia przeciwplatekowego lub 3) doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (Grupa randomizacyjna 1 — randomizacja 1:1:1).

Spośród 129 chorych, u których występowały przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, przeprowadzono randomizację do: 1) zamknięcia PFO z łącznym stosowaniem terapii przeciwplatekowej (65 osób) lub 2) samego leczenia przeciwplatekowego (64 osoby) (Grupa randomizacyjna 2 — randomizacja 1:1).

Pozostałych 10 chorych, u których występowały przeciwwskazania do zamknięcia PFO, zrandomizowano do: 1) grupy leczenia przeciwzakrzepowego (7 osób) lub 2) grupy leczenia przeciwplatekowego (3 osoby) (Grupa randomizacyjna 3).

Zabieg wykonano różnymi rodzajami zapinek do zamykania PFO (11 typów), używanymi przez operatorów w poszczególnych ośrodkach. W grupie zabiegowej po zamknięciu PFO chorzy otrzymywali podwójną terapię przeciwplatekową (aspiryna + kłopidogrel) przez 3 miesiące, a następnie jeden lek przeciwplatekowy przez dalszy okres trwania badania.

Częścią protokołu była ocena neurologiczna przeprowadzana w 2. i 6. miesiącu od początku badania, a następnie co kolejne 6 miesięcy, a także kontrolne badanie echokardiograficzne z kontrastem, wykonywane 6–12 miesięcy po zabiegu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było wystąpienie udaru mózgu zakończonego lub niezakończonym zgonem. Drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: udar niedokrwienny, TIA lub zatorowość obwodową; udar mózgu z utrzymującą się niepełnosprawnością; udar niedokrwienny mózgu; udar krwotoczny; przemijający atak niedokrwienny; zatorowość obwodową; śmiertelność całkowitą; śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych; skuteczną implantację zapinki oraz skuteczne zamknięcie PFO (brak przecieku). Oceniano także bezpieczeństwo leczenia, biorąc pod uwagę poważne lub śmiertelne powikłania związane z zabiegiem oraz duże powikłania krwotoczne.

W analizie Grup randomizacyjnych 1 i 2 łącznie 238 chorych zakwalifikowano do zamknięcia PFO — zabiegu nie wykonano u czterech pacjentów (dwóch chorych odmówiło interwencji, u jednego nie stwierdzono PFO w czasie zabiegu, a u jednego stwierdzono obecność ubytku w przegrodzie międzykomorowej [ASD, *atrial septal defect*], a nie PFO), a 17 odstawiło leczenie przeciwplatekowe. Z kolei

w grupie 235 chorych leczonych zachowawczo 10 odstawiło leczenie, a trzech chorych miało wykonany zabieg zamknięcia PFO poza protokołem badania. W zakresie leczenia przeciwplatekowego obie grupy nie różniły się istotnie, a podstawą leczenia przeciwplatekowego była u większości chorych aspiryna (86,7%) lub kłopidogrel (10,8%), poza pierwszymi 3 miesiącami w grupie leczonej zabiegowo, gdzie zgodnie z protokołem badania stosowano podwójne leczenie przeciwplatekowe. Okres obserwacji wyniósł średnio dla obu grup ponad 5 lat. W tym czasie wśród 238 chorych, u których wykonano zabieg zamknięcia PFO, nie wystąpił żaden udar, natomiast w grupie 235 chorych leczonych zachowawczo lekami przeciwplatekowymi doszło do 14 udarów (HR 0,03; 95% CI 0–0,26; $p < 0,001$). Wyniki były podobne w analizie *per protocol* (HR 0,04; 95% CI 0–0,27; $p < 0,001$). Pięcioletnie skumulowane ryzyko wystąpienia udaru mózgu w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera wyniosło 0% w grupie inwazyjnej i 4,9% w grupie leczonej zachowawczo. W tej grupie chorych nie udało się znaleźć innej niż PFO przyczyny wystąpienia ponownego udaru mózgu. W grupie chorych leczonych zachowawczo udar mózgu wystąpił u dziewięciu spośród 74 chorych (12,2%), u których PFO występował łącznie z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej oraz u pięciu spośród 161 (3,1%), gdzie PFO wiązał się z dużym przeciekiem prawo-lewym.

Złożony punkt końcowy (udar mózgu, TIA lub zatorowość obwodowa) występowały istotnie statycznie rzadziej u chorych, którym zamknięto PFO, w porównaniu do chorych leczonych jedynie przeciwplatekowo (3,4% vs 8,9%; HR 0,39; 95% CI 0,16–0,82; $p = 0,01$). Częstość występowania TIA, udarów mózgu z utrzymującą się niepełnosprawnością, dużych powikłań krwotocznych lub innych poważnych działań niepożądanych była podobna w obu grupach. W trakcie obserwacji w żadnej z grup nie odnotowano udarów krwotocznych, zatorowości obwodowej ani zgonów. Skuteczność zamknięcia PFO oceniona w badaniu echokardiograficznym wynosiła 93% (brak lub minimalny przeciek).

Powikłania związane z zabiegiem zamknięcia PFO wystąpiły u 14 pacjentów (5,9%). Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków była wyższa w grupie zamknięcia PFO w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo (4,6 vs 0,9%; $p = 0,02$). U większości chorych (10/11 pacjentów) do arytmii doszło w ciągu miesiąca od zamknięcia PFO i nie obserwowano nawrotów arytmii w okresie follow-up. U 10 spośród tych 11 chorych włączono leczenie przeciwzakrzepowe, które u siedmiu pacjentów zostało odstawione średnio po 6 miesiącach (zakres 0,2–2,1 roku). Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami (35,7% w grupie

leczonej interwencyjnie *versus* 33,2% w grupie leczonej przeciwpyłtkowo; $p = 0,56$).

Zgodnie z protokołem badania następnie porównano chorych leczonych przeciwzakrzepowo i przeciwpyłtkowo. Obie grupy nie różniły się istotnie podstawowymi parametrami demograficznymi i klinicznymi. Wśród chorych przyjmujących leczenie przeciwzakrzepowe 174 pacjentów (93,0%) otrzymało antagonistów witaminy K, a 13 (7,0%) doustne leki przeciwzakrzepowe nie będące antagonistami witaminy K. W grupie 187 pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami u trzech wystąpił udar mózgu, a wśród 174 chorych leczonych lekami przeciwpyłtkowymi udar wystąpił u siedmiu chorych. Pięcioletnie skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera wyniosło 1,5% w grupie leczonej doustnymi antykoagulantami, a 3,8% w grupie leczenia przeciwpyłtkowego.

W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę, że u chorych po przebyłym kryptogennym udarze mózgu z obecnym PFO oraz tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej i/lub dużym przeciekiem międzyprzedsionkowym zamknięcie ubytku wraz z towarzyszącą terapią przeciwpyłtkową skuteczniej zapobiega powtórny udarom mózgu niż samo leczenie przeciwpyłtkowe.

Badanie REDUCE

W trzecim z przedstawianych badań określonym akronimem Gore REDUCE Clinical Study (REDUCE) autorzy porównali skuteczność zamykania przetrwałego otworu owalnego dwoma typami zapinek: Helex Septal Occluder (do 2012 r.) oraz Cardioform Septal Occluder (od 2012 r.) (W.L.Gore and Associates) w połączeniu z terapią przeciwpyłtkową oraz samą terapią przeciwpyłtkową w zapobieganiu nawrotom udaru mózgu i nowym ogniskom niedokrwiennym w ośrodkowym układzie nerwowym [7]. Unikalną składową badania była konieczność dwukrotnego wykonania badania rezonansu magnetycznego mózgu (przed włączeniem do badania i po 24 miesiącach obserwacji). Protokół badania wymagał również kontrolnych wizyt wraz ze szczegółową oceną neurologiczną, które odbywały się po 1., 6., 12., 18., 24., 36., 48. i 60. miesiącach od włączenia do badania w celu wykrycia ewentualnych udarów lub epizodów TIA.

W protokole ustalono dwa równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w czasie 24-miesięcznej obserwacji: 1) jawny klinicznie udar mózgu i 2) jawny klinicznie udar mózgu lub wystąpienie nowych, niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych w badaniach obrazowych.

Do badania włączano 664 chorych w przedziale wieku 18–59 lat (średnio 45,2 lat), u których w ciągu

6 miesięcy przed randomizacją wystąpił kryptogeny udar mózgu, a którym w badaniu echokardiograficznym opisano PFO z przeciekiem prawo-lewym (u 81% ocenionym jako umiarkowany lub duży). Z badania wykluczono chorych z inną uchwytą przyczyną udaru mózgu. Rodzaj stosowanej terapii przeciwpyłtkowej pozostawiono do decyzji badaczy w poszczególnych ośrodkach.

Po przeprowadzonej randomizacji zabieg zamknięcia PFO wykonano u 441 chorych a 223 chorych włączono do grupy leczonej lekami przeciwpyłtkowymi. Charakterystyka kliniczna i demograficzna obu grup nie różniła się istotnie. Średni okres obserwacji wyniósł 3,2 roku. W grupie leczonej interwencyjnie 8,8% chorych, a w grupie terapii przeciwpyłtkowej 14,8% chorych przedwcześnie zakończyło udział w badaniu.

Badania obrazowe przed włączeniem do programu wykonano u 99,8% chorych, a po 24 miesiącach u 383 chorych po zamknięciu PFO i u 177 w grupie leczonej zachowawczo. Leczenie przeciwpyłtkowe w obu grupach nie różniło się istotnie.

Próbę zamknięcia PFO zapinką stosowaną w badaniu podjęto u 413 spośród 441 chorych (93,7%) zakwalifikowanych do grupy leczonej interwencyjnie. U 408 chorych wykonano skuteczne wszczepienie badanego urządzenia (98,8%). U sześciu chorych PFO zamknięto inną zapinką. Całkowite szczelne zamknięcie PFO uzyskano u 73,2% chorych bezpośrednio po zabiegu i 75,6% po 12 miesiącach obserwacji. Badanego urządzenia nie implantowano u 32 chorych (7,3%). Ponadto w trakcie badania u 14 chorych (6,3%) z grupy leczonej przeciwpyłtkowo wykonano skuteczny zabieg zamknięcia PFO.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci kolejnego udaru niedokrwiennego mózgu wystąpił u sześciu chorych (1,4%) z grupy leczonej interwencyjnie i 12 chorych (5,4%) w grupie leczonej zachowawczo (HR 0,23; 95% CI 0,09–0,62; $p = 0,002$). Drugi pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 22 chorych (5,7%), u których zamknięto PFO oraz 20 chorych (11,3%) w grupie leczonej tylko lekami przeciwpyłtkowymi [ryzyko względne, *relative risk* (RR) 0,51; 95% CI 0,29–0,91; $p = 0,04$]. Natomiast liczba nowych, niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych była podobna w obu grupach — 17 (4,4%) w grupie interwencyjnej oraz 8 (4,5%) w grupie leczenia przeciwpyłtkowego ($p = 0,97$). Terapia interwencyjna okazała się być niezwykle skuteczna; liczba chorych, u których należy wykonać zamknięcie PFO, aby uniknąć jednego udaru mózgu w ciągu 24 miesięcy obserwacji wynosiła około 28 (NNT [*number needed to treat*], liczba chorych, u których trzeba zastosować daną procedurę, aby zapobiec jednemu zdarzeniu — 28).

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 102 chorych (23,1%), u których wykonano zabieg zamknięcia PFO i 62 chorych (27,8%) leczonych jedynie za pomocą leków przeciwplatekcyjnych ($p = 0,22$). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie częstości zgonów (0,5 vs 0,0%), istotnych powikłań krwotocznych (1,8 vs 2,7%) ani zakrzepicy żył głębokich czy zatorowości płucnej (0,7 vs 0,9%). Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało częściej w grupie leczonej interwencyjnie niż zachowawczo (6,6 vs 0,4%; $p < 0,001$) i było obserwowane przede wszystkim (83%) w ciągu pierwszych sześciu tygodni po zabiegu — jego konsekwencją był udar mózgu u jednego chorego z grupy interwencyjnej. Powikłania związane z samym urządzeniem były niezwykle rzadkie i wystąpiły u sześciu chorych (1,4%) po zamknięciu PFO obejmowały dyslokację zapinki (trzech chorych), zakrzepicę na urządzeniu (dwóch chorych) oraz dyssekcję aorty (jeden chory).

Podsumowując, autorzy stwierdzają, że zamknięcie przetrwałego otworu owalnego (zapinką HELEX/Cardioform Septal Occluder) w połączeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym u chorych po przebytym kryptogennym udarze mózgu jest skuteczniejszą metodą zapobiegania ponownemu udarowi mózgu niż samo leczenie przeciwplatekowe. Leczenie interwencyjne wiąże się jednak z częstszym występowaniem migotania przedsionków, a także niewielkim odsetkiem powikłań związanych z samym urządzeniem.

Podsumowanie

Wyniki przedstawionych ostatnio opublikowanych trzech badań randomizowanych dowodzą, że przeszłokórne zamknięcie PFO stanowi skuteczną profilaktykę powtórnego udaru kryptogennego, u chorych poniżej 60. roku życia. Jest to populacja, która może odnieść największe korzyści z zamknięcia ubytku i tylko taka powinna być celem działania interwencyjnego. Konieczny jest staranny wybór pacjentów zarówno na podstawie obrazu klinicznego i badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (w sytuacjach wątpliwych we współpracy z neurologiem), jak również anatomii ubytku (duży przeciek, obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej) 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, wydaje się być kontrowersyjne i nie znajduje obecnie naukowego uzasadnienia. W chwili obecnej, do czasu publikacji wyników toczących się obecnie badań, nie ma także wskazań do zamykania PFO w terapii migrenowych bólów głowy.

Piśmiennictwo

1. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012; 366(11): 991–999, doi: [10.1056/NEJMoa1009639](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009639), indexed in Pubmed: [22417252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417252/).
2. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(12): 1083–1091, doi: [10.1056/NEJMoa1211716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211716), indexed in Pubmed: [23514285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514285/).
3. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368(12): 1092–1100, doi: [10.1056/NEJMoa1301440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301440), indexed in Pubmed: [23514286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514286/).
4. Iwańczyk S, Araszkievicz A, Grygier M. Przetwały otwór owalny, a kryptogenny udar mózgu i migrenowe bóle głowy — czy najnowsze wyniki badania RESPECT otworzą nam drzwi do szerszego stosowania zabiegu przeszłokórnego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO)? *Kardiologia Inwazyjna.* 2016; 11(3): 23–27.
5. Saver J, Carroll J, Thaler D, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1022–1032, doi: [10.1056/nejmoa1610057](https://doi.org/10.1056/nejmoa1610057).
6. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1011–1021, doi: [10.1056/nejmoa1705915](https://doi.org/10.1056/nejmoa1705915).
7. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1033–1042, doi: [10.1056/NEJMoa1707404](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707404), indexed in Pubmed: [28902580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902580/).

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Marek Grygier
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel./faks.: (61) 854 92 23
e-mail: mgrygier@wp.pl