

Udar kryptogenny – drożny otwór owalny – migrena z aurą: przypadkowa triada czy związek przyczynowo-skutkowy? Część I

Cryptogenic stroke – patent foramen ovale – migraine with aura: incidental triad or significant relationship? Part I

Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 2: 161-168
DOI: 10.5114/ninp.2012.28259

Streszczenie

W pierwszej części artykułu autorzy opisali związek między drożnym (przetrwałym) otworem owalnym (*patent foramen ovale* – PFO) a udarem kryptogennym. Drożny otwór owalny stanowi pozostałość krążenia płodowego i występuje u niemal 1/4 populacji ogólnej. Jest anomalią anatomiczną, która wg wielu autorów nie ma żadnego znaczenia klinicznego lub znaczenie to jest bardzo ograniczone. Wyniki niektórych badań klinicznych sugerują jednak większą częstość PFO wśród chorych na udar mózgu o nieustalonej etiologii (kryptogennej) czy osób cierpiących na migrenę z aurą. Dotąd nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy PFO jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, a jeżeli tak, to w jakim mechanizmie. W niniejszym artykule omówiono udział PFO w patofizjologii jawnych i niemych klinicznie zmian niedokrwiennych mózgu, przeanalizowano czynniki, które współwystępując z PFO, potencjalnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia udaru, a także poruszono zagadnienie, czy PFO jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko kolejnego udaru. Podjęto również tematykę profilaktyki wtórnej u chorych z udarem kryptogennym i PFO, przytaczając wyniki badań nad skutecznością farmakoterapii oraz zabiegowego zamknięcia PFO.

Słowa kluczowe: drożny otwór owalny, udar kryptogenny, profilaktyka wtórna udaru.

Abstract

In the first part of the paper we discuss the association between patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. Patent foramen ovale is a remnant of the fetal circulation, found in about quarter of the general population. According to many authors, this common anatomical anomaly is of no or limited clinical significance. However, the results of some clinical studies suggest higher prevalence of PFO among subjects with either cryptogenic stroke or migraine with aura. To date, the answer to the question whether PFO is an independent risk factor for stroke remains equivocal. The purpose of this review is to discuss the role of PFO in pathophysiology of both symptomatic and asymptomatic ischaemic lesions and to analyze the coexisting factors that increase the risk of stroke. We also discuss the effectiveness of either pharmacological treatment or PFO closure in secondary stroke prevention.

Key words: patent foramen ovale, cryptogenic stroke, secondary stroke prevention.

Adres do korespondencji: Maria Łukasik, Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 15 35, faks +48 61 869 16 97, e-mail: mlukasik@ump.edu.pl
Pracę otrzymano: 3.02.2011; przyjęto do druku: 7.07.2011

Statystyczne zależności między częstością występowania anatomicznej anomalii, jaką jest drożny (prze-trwały) otwór owalny (*patent foramen ovale* – PFO), a udarem mózgu o nieznanej etiologii oraz migreną z aurą stanowią od ok. 20 lat podstawę do prowadzenia intensywnych badań w tym zakresie zarówno dla kardiologów, jak i neurologów. Jednoznaczne udokumentowanie takiego związku mogłoby zmienić podejście terapeutyczne oraz zintensyfikować prace nad leczeniem profilaktycznym, które uchroniłoby grupy ryzyka przed tak poważnym powikłaniem, jak udar mózgu. Niestety, wyniki kolejnych badań poświęconych etiologii udaru kryptogennego oraz potencjalnym skutkom wad przegrody międzyprzedsionkowej, a także te dedykowane metodom interwencyjnym czy farmakologicznym stosowanym w profilaktyce udaru kryptogennego wciąż nie prowadzą do jednoznacznych wniosków. W niniejszym artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie oraz podjęto próbę wskazania zarówno pewnych stwierdzeń, jak i wątpliwości w odniesieniu do wysuwanych hipotez.

Częstość występowania drożnego otworu owalnego i udaru kryptogennego w populacji ogólnej

Otwór owalny jest elementem prawidłowego krążenia płodowego i pełni funkcję połączenia, przez które bardziej utlenowana krew z żyły głównej dolnej dostaje się bezpośrednio do lewego przedsionka i dalej do tętnic głowy i kończyn górnych. Po urodzeniu, wskutek odwrócenia gradientu ciśnień między prawym i lewym przedsionkiem, otwór ten w ciągu pierwszych dwóch lat życia ulega zamknięciu, jednak u części osób połączenie to ma charakter przetrwały i budową anatomiczną przypomina wąski kanał [1], będąc jednocześnie najczęstszą anomalią przegrody międzyprzedsionkowej. W badaniach autopsyjnych częstość występowania PFO wynosiła od 15% do 35% i miała związek z wiekiem badanych. W grupie poniżej 30. roku życia defekt potwierdzono u 34,3%, a wśród badanych po 90. roku życia – jedynie u 20,2% [2–5]. Wykazano ponadto, że wraz z wiekiem zwiększa się średnica otworu. Częstość PFO oszacowana za pomocą echokardiografii przezprzelykowej (*transesophageal echocardiography* – TEE) – najbardziej czułej metody wykrywania PFO – w losowej grupie osób powyżej 45. roku życia wynosiła 25,6%. Defektem przegrody międzyprzedsionkowej, który w 60% przypadków współwystępuje z PFO, jest tętniak przegrody (*atrial septum aneurysm* – ASA). Anomalia ta

pojawia się u 1–4% populacji ogólnej i według części badaczy jej współistnienie z PFO szczególnie predysponuje do wystąpienia udaru kryptogennego [6, 7], którego przyczyny nie ustalono mimo szczegółowej diagnostyki znanych czynników ryzyka. Według badań Sacco i wsp. dzieje się tak w jednej czwartej wszystkich udarów, a w grupie osób młodych aż u 50% pacjentów z udarem [8].

Związek drożnego otworu owalnego z ryzykiem udaru mózgu

Dane statystyczne

Związek PFO z udarem niedokrwiennym zasugerowano po raz pierwszy na podstawie wyników badań prowadzonych wśród osób młodych (poniżej 55. roku życia) z udarem o nieznanej etiologii i odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Wyniki te wskazywały na 4-krotnie częstsze występowanie PFO w grupie osób z udarem kryptogennym niż w grupie kontrolnej [9–11]. Związek ten potwierdzili również Overell i wsp. w metaanalizie uwzględniającej 9 badań klinicznych przeprowadzonych do 2000 r., podsumowując, że ryzyko wystąpienia PFO wśród chorych z udarem przed 55. rokiem życia jest znacznie większe niż w starszej populacji, przy szczególnie dużym w młodej populacji ryzyku łącznego występowania PFO i ASA [dla młodych chorych ryzyko PFO: OR = 3,9 (95% CI: 2,29–4,21); ryzyko PFO + ASA: OR = 15,9 (95% CI: 2,83–85,87)]. Autorzy powyższej metaanalizy zanegowali jednak bardziej kontrowersyjną zależność między udarem a obecnością PFO w starszej populacji [7]. Natomiast Handke i wsp. potwierdzili powiązanie PFO z udarem kryptogennym we wszystkich badanych grupach wiekowych, w tym i w starszej populacji [12]. Badania kliniczno-kontrolne oraz metaanalizy mają wiele ograniczeń metodologicznych wpływających na końcowe wyniki, dlatego przeprowadzono prospektywne badania kohortowe. Największe z nich – SPARC [13] i NOMAS [14] – wykazały nieznacznie większe, niemniej statystycznie nieistotne ryzyko wystąpienia udaru w grupie z PFO [odpowiednio: OR = 1,46 (95% CI: 0,74–2,88) i OR = 1,64 (95% CI: 0,87–3,09)], a rezultaty siedmioletniej obserwacji sugerują, że PFO nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru. Ponadto w badaniu NOMAS wykazano, że współistnienie PFO i ASA nie zwiększa ryzyka udaru; w SPARC aspekt ten nie był oceniany. Zatem badania te nie potwierdzają hipotezy zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru w wypadku obecności PFO. Być może

wyrażniejszy statystycznie efekt osiągnięto by przy większej próbie obserwowanej przez dłuższy okres. Jak sugerują Sacco i Homma, autorzy wielu prac poświęconych temu zagadnieniu, udział PFO w etiologii udarów kryptogenywnych osiąga statystyczną istotność dopiero przy współistnieniu innych czynników, które wzmacniają negatywną rolę PFO w etiologii udaru mózgu.

Patofizjologia

Hipotetyczną przyczyną udaru kryptogenywnego u osoby z PFO jest zatorowość paradoksalna. Ze zjawiskiem tym, podstawowym dla uznania związku przyczynowo-skutkowego PFO z udarem, wiąże się jednak wiele wątpliwości. Po pierwsze, udokumentowanie przecieku prawo-lewego zawierającego materiał zatorowy jest klinicznie niezwykle trudne. Co prawda, wykorzystując technikę echokardiografii, zobrazowano materiał zatorowy w czasie przechodzenia przez PFO, to jednak są to doniesienia okazjonalne i w większości przypadków obecności takiego przecieku nie można udowodnić z wystarczającą precyzją [15]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że kolorowa TEE z podaniem do żyły udowej kontrastu zawierającego pęcherzyki powietrza umożliwia (z czułością i swoistością sięgającą 100%) wykrycie nie tylko PFO, lecz także przecieku prawo-lewego, którego wykładnikiem jest przechodzenie pęcherzyków gazu wbrew gradientowi ciśnień. Czułość metody można zwiększyć, wykonując próbę Valsalvy. Niektórzy autorzy podają w wątpliwość przydatność tego testu w ocenie zatorowości paradoksalnej, argumentując, że przechodzenie pęcherzyków powietrza przez otwór owalny nie stanowi dowodu na przechodzenie w ten sam sposób i w tej samej ilości obiektów o odmiennych właściwościach biofizycznych, jakimi są zatory płytkowo-fibrynowe [16]. Należy zatem mieć świadomość, że obecność PFO nie jest jednoznaczna z przeciekiem prawo-lewym, a przechodzenie mikro-pęcherzyków gazu z prawego do lewego przedsionka nie jest tożsame z zatorom paradoksalnym.

Czynniki współwystępujące z drożnym otworem owalnym i potencjalnie zwiększające prawdopodobieństwo udaru mózgu

Według niektórych autorów do czynników zwiększających prawdopodobieństwo udaru przy obecności PFO należy rozmiar otworu, czyli odległość między *septum primum* a *septum secundum* [17,18]. U chorych z udarem kryptogenym częściej niż w grupie z udarem o zidentyfikowanej etiologii występuje PFO o dłu-

gości powyżej 2 mm, a w badaniach obrazowych mózgu wykryto więcej zmian o lokalizacji typowej dla mikrozatorów. Potwierdzono także silną dodatnią korelację między wielkością PFO (ocenioną za pomocą TEE) a ilością sygnałów z mikropęcherzyków pochodzących z kontrastu powietrznego, użytego do badania metodą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (*transcranial Doppler* – TCD) [19,20]. Słabym punktem badania był dobór materiału klinicznego: badane grupy stanowili chorzy po przebytych incydencie niedokrwinnym, przy czym nie oceniano tego zjawiska w innych populacjach. Podejmowano również próby oceny związku długości PFO z ogniskami niedokrwinnymi w mózgu. Steiner i wsp. w jednym z pierwszych badań poruszających to zagadnienie obserwowali pozytywną zależność między długością PFO a liczbą zmian niedokrwiniowych w tylnych okolicach mózgowia. Z kolei Akhondi i wsp. nie potwierdzili korelacji między parametrami morfometrycznymi PFO lub ilością przechodzących przez PFO pęcherzyków gazu a objętością zmian niedokrwiniowych ocenianą w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (RM). Ta ostatnia zmienna korelowała natomiast pozytywnie z wielkością wychYLENIA przegrody międzyprzedsionkowej przy ruchach oddechowych. Co prawda patologicznie zwiększone wychylenie przegrody jest kryterium rozpoznania ASA, nie wykazano jednak, by u chorych ze współistniejącym PFO i ASA niedokrwieniu uległy większe obszary [21].

Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej jest kolejnym czynnikiem, wielokrotnie opisywanym jako istotnie zwiększający ryzyko udaru w grupie z PFO. Jak wspomniano wcześniej, w metaanalizie Overella ryzyko wystąpienia podwójnego defektu przegrody (PFO i ASA) w grupie z pierwszym w życiu udarem było dużo większe niż ryzyko wystąpienia jedynie PFO, a różnica ta była szczególnie wyraźna w grupie poniżej 55. roku życia [7]. Wariantem anatomicznym, który może wzmacniać negatywną rolę PFO w etiologii udaru mózgu, jest opisywana przez Steinera i wsp. duża zastawka Eustachiusza, której zadaniem jest kierowanie strumienia krwi z żyły głównej dolnej w kierunku PFO [18].

Przyjmując, że PFO ma związek przede wszystkim z paradoksalną zatorowością, stanem mogąącym szczególnie predysponować do udaru przy współistnieniu tego defektu przegrody międzyprzedsionkowej jest zakrzepica żył głębokich. Jednak wyniki badań klinicznych weryfikujących tę hipotezę pozostają niejednoznaczne [22,23].

Istnieją doniesienia określające znaczenie współistnienia PFO z genetycznie uwarunkowanymi stanami

nadkrzepliwości: czynnikiem V Leiden i/lub mutacją G20210A genu protrombiny. Botto i wsp. potwierdzili, że obecność choćby jednej z powyższych mutacji wraz z PFO zwiększa ryzyko wystąpienia udaru niemal pięciokrotnie. Zważywszy jednak na częstość występowania tych mutacji, nie tłumaczą one wszystkich przypadków udarów kryptogennych u chorych z PFO [24]. W metaanalizie przeprowadzonej w 2009 r. Pezzini i wsp. wykazali, że tylko mutacja G20210A genu protrombiny zwiększa ryzyko udaru mózgu, jeżeli współistnieje z PFO [25]. Natomiast w populacji polskiej opisano niedawno polimorfizm Val34Leu czynnika XIII krzepnięcia, który częściej występował w grupie chorych po udarze i z PFO [26]. Pojedyncze doniesienia sugerują również rolę przeciwciał antyfosfolipidowych, doustnej antykoncepcji, ciąży, urazów, czynników hemodynamicznych powodujących wzrost ciśnienia w prawym przedsionku, np. manewr Valsalvy, czy takich patologii, jak zawał prawokomorowy, zaawansowana niedomykalność zastawki trójdzielnej lub zatorowość płucna [15,16,27,28].

Lokalizacja ognisk niedokrwiennych w mózgu chorych po udarze z drożnym otworem owalnym

Jeszcze bardziej niejednoznaczne wyniki uzyskano w badaniach mających na celu ustalenie, czy potencjalna zatorowość paradoksalna określona obecnością przecieku prawo-lewego przez PFO powoduje zmiany niedokrwienne wedle wzorca proponowanego dla zatorowości, czyli wieloogniskowe i zlokalizowane w obszarze zaopatrzenia więcej niż jednej dużej tętnicy. Według Liu i wsp. w populacji chorych po udarze ze zidentyfikowanym przeciekiem prawo-lewym dominuje podkorowa lokalizacja ognisk niedokrwiennych, częściej lub wyłącznie w okolicach czołowych [29]. Według Santamariny i wsp. wzorec typowy dla zatorowości występuje jedynie w grupie, w której PFO współistnieje z ASA [30]. Natomiast Feurer i wsp., porównując w ostrej fazie udaru chorych z przeciekiem prawo-lewym i bez przecieku, nie wykazali istotnych różnic w obrazie radiologicznym między grupami [31]. Wcześniejsze badania sugerują częstsze występowanie zmian niedokrwiennych w zakresie krążenia kręgowo-podstawnego – tu szczególnie predysponowany jest obszar zaopatrywany przez tętnicę mózdzku przednią górną [32,33]. Zatem występowanie typowego dla etiologii zatorowej obrazu klinicznego i radiologicznego u chorych z udarem mózgu i PFO wydaje się wątpliwe.

Nieme klinicznie ogniska niedokrwienne w mózgu u osób z drożnym otworem owalnym

Dotąd nie ma rzetelnych doniesień na temat zmian niedokrwiennych w mózgu osób z PFO i potwierdzonym przeciekiem prawo-lewym, u których nie wystąpiły objawy neurologiczne sugerujące jawne klinicznie niedokrwienie. Jednymi z nielicznych są wyniki obserwacji przeprowadzonej wśród chorych z PFO i mikrozatorowością płucną, które potwierdziły hipotezę, że PFO jest niezależnym czynnikiem rokowniczym pojawienia się niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych przy ustalonej mikrozatorowości płucnej [OR = 34,9 (95% CI: 3,1–394,3); $p = 0,004$] [34]. Nadal nierozstrzygnięte pozostaje zagadnienie, czy w populacji chorych z PFO, która nie doznała udaru mózgu i nie jest obciążona innymi czynnikami ryzyka rozwoju zmian niedokrwiennych, liczba i/lub objętość ognisk niedokrwiennych jest podobna do spotykanej w populacji ogólnej. Brakuje również informacji na temat profilaktyki pierwotnej udaru mózgu w populacji osób z potwierdzonym PFO oraz w grupie chorych z PFO i niemych klinicznie ogniskowymi zmianami niedokrwiennymi, uwidocznionymi za pomocą badania RM mózgowia.

Drożny otwór owalny a ryzyko wystąpienia kolejnego udaru

W ciągu ostatnich 15 lat opublikowano wyniki kilkunastu badań, których celem było określenie, czy PFO jest niezależnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia kolejnego udaru mózgu [17,35–41]. Prace te różnią się metodologicznie, a ich rezultaty są niejednoznaczne. Przełomową, mimo licznych ograniczeń, jakie niesie ze sobą tego typu projekt, miała być metaanaliza opublikowana w 2009 r. przez Almekhlafiego i wsp., w której autorzy, analizując piętnaście badań klinicznych, nie znaleźli dowodów wskazujących na większe względne ryzyko wystąpienia kolejnego udaru u chorych z PFO stosujących profilaktykę wtórną w porównaniu z grupą bez defektu, jednak potwierdzili zróżnicowane ryzyko bezwzględne kolejnego udaru, co – niestety – ogranicza interpretację danych i nie przesądza o wyniku debaty [42].

Powyższa metaanaliza nie obejmowała opublikowanych w 2010 r. wyników prospektywnego badania przeprowadzonego przez Lee i wsp. u 181 chorych z udarem kryptogennym, w którym potwierdzono, że zarówno obecność ASA, jak i zwiększona ruchomość przegrody międzyprzedsionkowej, a także rozmiar PFO są nieza-

leżnymi czynnikami predykcyjnymi ponownego udaru [43]. Znamienne większą liczbę ponownych udarów mózgu w grupie chorych z podwójnym defektem przegrody (PFO i ASA) potwierdzili również Mas i wsp. [44]. Nadal nie ma jednoznacznych wniosków w tym zakresie, a zatem można przyjąć, że również i to zagadnienie, podobnie jak dotyczące patofizjologicznej roli PFO, nie zostało definitywnie rozstrzygnięte.

Profilaktyka wtórna udaru u chorych z drożnym otworem owalnym

Leczenie farmakologiczne

Wiedza na temat skuteczności profilaktyki wtórnej w przypadku udaru kryptogennego u chorych z PFO opiera się przede wszystkim na wynikach dwóch dużych badań prospektywnych. Rezultaty pierwszego z nich, przeprowadzonego w grupie 581 chorych z udarem kryptogennym, leczonych preparatem kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej 300 mg, wskazały, że ryzyko wystąpienia kolejnego udaru lub TIA w ciągu czteroletniej obserwacji wynosiło u chorych bez defektu przegrody 6,2%, w grupie z PFO 5,6% i aż 19,2% w populacji z PFO i ASA [45]. Wówczas po raz pierwszy pojawiły się opinie, że leczenie przeciwplatekcyjne jest niewystarczające w grupie zwiększonego ryzyka z podwójnym defektem przegrody międzyprzedsionkowej i prawdopodobnie ta subpopulacja wymaga intensywniejszej terapii antykoagulantami lub za pomocą zabiegowego zamknięcia PFO. Drugim ważnym w kontekście ustalenia rekomendacji było badanie *Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke* (PICSS). W 2002 r. Homma i wsp. opublikowali wyniki tego prospektywnego badania z randomizacją, którego celem było porównanie skuteczności kwasu acetylosalicylowego w dawce 325 mg na dobę z warfaryną (docelowy INR: 1,4–2,8) w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u chorych z PFO. Wzięło w nim udział 630 chorych po udarze, przy czym 42% badanych stanowili chorzy z udarem kryptogennym. W dwuletniej obserwacji nie wykazano zależności od rodzaju terapii różnic w częstości występowania kolejnego incydentu niedokrwinnego – udaru lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA). Co więcej, wykazano taką samą skuteczność profilaktyki wtórnej u chorych bez defektu przegrody oraz u chorych z potwierdzonym PFO, a także w grupie, która przeżyła udar o znanej etiologii oraz chorych z udarem kryptogenym. Nie

ujawniono także różnic w częstości występowania poważnych powikłań krwotocznych. Niestety, badanie to wykazało jednoznacznie większą częstość małych powikłań krwotocznych w grupie przyjmującej warfarynę, co spowodowało, że inhibitory witaminy K nie są obecnie rekomendowane jako leki pierwszego rzutu w profilaktyce wtórnej udaru u chorych z PFO [17].

Leczenie zabiegowe – przezskórne zamknięcie drożnego otworu owalnego

Dotychczas przeprowadzone badania porównujące skuteczność farmakoterapii z przezskórnym zamknięciem PFO, mimo że liczne, ograniczały się do badań obserwacyjnych, porównań rejestrów, ewentualnie systematycznego przeglądu serii przypadków – nadal brakuje prospektywnych badań klinicznych z randomizacją.

Windecker i wsp. porównywali skuteczność obydwu metod w grupie 308 chorych z udarem kryptogenym i PFO – 158 chorych leczonych farmakologicznie i 150 chorych poddanych przezskórnemu zamknięciu PFO. Przez 4 lata obserwowano liczbę ponownych mózgowych incydentów niedokrwiniennych i wykazano trend w kierunku większej skuteczności przezskórnego zamykania PFO, jednak istotna statystycznie różnica nie została udokumentowana. W badaniu tym wykazano jednak, że u chorych ze szczelnie zamkniętym PFO ryzyko ponownego udaru lub TIA jest istotnie mniejsze niż w grupie leczonej farmakologicznie (6,5% vs 22,2%; $p = 0,04$). Ryzyko to jest również mniejsze u chorych z zamkniętym PFO i mnogimi incydentami udarowymi w wywiadzie (7,3% vs 33,2%; $p = 0,01$) [47]. Większa skuteczność w grupie chorych z mnogimi udarami w wywiadzie, potwierdzona również w kolejnych badaniach, może świadczyć o istnieniu grupy wysokiego ryzyka, w której leczenie farmakologiczne jest niewystarczające [46–48].

Te wstępne wyniki niestety mają niewielką moc statystyczną, często pozostają na granicy istotności, co powoduje, że do procedury zabiegowego zamykania PFO należy podejść z dużą ostrożnością. Niektórzy autorzy propagują tezę, że po upływie 6 miesięcy od szczelnego zamknięcia PFO (co przy współczesnej technologii uzyskuje się u 95% chorych) nie ma konieczności stosowania leczenia przeciwplatekowego [49]. Nie należy jednak zapominać, że zamykanie PFO dotyczy osób po udarze i odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego oznaczałoby uznanie PFO za jedyną przyczynę incydentu niedokrwinnego. Wysłunięcie takiego wniosku jest bardzo ryzykowne, zważywszy, że PFO jest przy-

padłością jednej czwartej populacji, i takie postępowanie być może skazuje nas na błąd zaniechania. Zatem kontynuacja leczenia przeciwplatekowego po niepowikłanym zamknięciu PFO wydaje się konieczna, co z drugiej strony stawia pod znakiem zapytania zasadność procedur inwazyjnych, zwłaszcza w grupie o mniejszym ryzyku ponownego udaru, tzn. z PFO o małych rozmiarach, bez ASA, z przeciekiem tylko po próbie Valsalvy. Powyższe dane zdają się wskazywać na pilną potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją. Duże nadzieje wiąże się z rozpoczętym w 2003 r. wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem z randomizacją CLOSURE I, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności przeszłońskiego zamknięcia PFO za pomocą urządzenia STARFlex i farmakologicznej profilaktyki wtórnej udaru w porównaniu z wyłącznie farmakologicznym leczeniem profilaktycznym w populacji chorych po udarze mózgu spowodowanym zatorowością paradoksalną. Wstępnie oszacowano, że w celu uzyskania miarodajnych wyników analizy statystycznej w badaniu powinno wziąć udział 1600 chorych. Ze względu na niedostateczną rekrutację zmieniono założenia projektu i do 2010 r. ostatecznie włączono 910 chorych. Ponieważ zakładany przez badaczy okres obserwacji wynosi 2 lata, pierwszych wyników możemy się spodziewać w 2012 r. [50].

Aktualne zalecenia towarzystw neurologicznych i kardiologicznych dotyczące profilaktyki wtórnej udaru niedokrwienne u chorych z PFO zasadniczo są zgodne; uwzględniając wyniki powyżej opisanych badań, preferowane jest leczenie przeciwplatekowe, natomiast leczenie antykoagulacyjne zaleca się rozważyć w sytuacji współistnienia PFO z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, zakrzepicą żył głębokich, zatorowością płucną lub ze stanami nadkrzepliwości. Ponadto *European Stroke Organisation* dopuszcza możliwość rozważenia zamknięcia PFO w grupie osób wysokiego ryzyka (współistnienie PFO i ASA) lub w sytuacji nawracających incydentów udarowych [51–53].

Podsumowanie

Analizując dostępne piśmiennictwo, można dokonać gradacji wniosków w zależności od ich wiarygodności.

Za pewne można uznać, że:

- PFO jest najczęstszą anomalią przegrody międzyprzedsionkowej i występuje u jednej czwartej populacji ogólnej, częściej wśród osób młodych,
- obecność PFO nie jest jednoznaczna z przeciekiem prawo-lewym, a potwierdzony za pomocą kontrastu

powietrznego przeciek prawo-lewy nie jest tożsamy z mikrozatorowością,

- nie ma jednolitego wzorca, według którego byłyby zlokalizowane zmiany niedokrwienne w mózgowiu chorych z udarem kryptogennym i PFO oraz u osób z PFO, które nie doznały jawnego klinicznie incydentu niedokrwiennego,
- stosowanie profilaktyki wtórnej w postaci kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg na dobę wiąże się z większym ryzykiem ponownego udaru w grupie chorych z PFO i ASA niż w grupie z PFO lub bez defektu przegrody.

Jest prawdopodobne (ale nadal brakuje wielu jednoznacznych dowodów), że:

- PFO występuje częściej u młodych chorych (przed 55. rokiem życia) z udarem kryptogennym,
- długość PFO i współistnienie PFO z ASA zwiększają ryzyko udaru kryptogennego,
- współwystępowanie PFO i mutacji genu protrombiny zwiększa ryzyko udaru,
- profilaktyka wtórna udaru (leczenie przeciwplatekowe lub antykoagulacja) jest skuteczna w takim samym stopniu zarówno wśród chorych z PFO, jak i bez defektu przegrody,
- skuteczność profilaktyki wtórnej (leczenie przeciwplatekowe lub antykoagulacja) jest porównywalna u chorych po udarze kryptogennym ze skutecznością profilaktyki wtórnej po udarze o znanej etiologii,
- PFO jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ponownego udaru w grupie chorych po udarze kryptogennym,
- w grupie wysokiego ryzyka (PFO + ASA, udary nawrotowe) leczenie zabiegowe PFO u chorych z udarem kryptogennym jest skuteczniejsze niż wyłącznie leczenie farmakologiczne (przeciwplatekowe lub antykoagulacja).

Nie jest pewne, czy:

- istnieje związek między defektem przegrody (PFO?, ASA?, PFO i ASA?) a liczbą zmian niedokrwiniennych w mózgu,
- istnieje związek między PFO, zakrzepicą żył głębokich i udarem mózgu,
- leczenie zabiegowe PFO u chorych z udarem kryptogennym jest skuteczniejsze niż wyłącznie leczenie farmakologiczne (przeciwplatekowe lub antykoagulacja).

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kerut E.K., Norfleet W.T., Plotnick G.D. i wsp. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *JACC* 2001; 38: 613-623.
2. 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.
3. Sweeney L.J., Rosenquist G.C. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 1979; 98: 194-199.
4. Homma S., Sacco R.L. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063-1072.
5. Meissner I., Whisnant J.P., Khandheria B.K. i wsp. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 862-869.
6. Schneider B., Hanrath P., Vogel P. i wsp. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1000-1009.
7. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a metaanalysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
8. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J. P. i wsp. Infarcts of undetermined cause: the NINDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390.
9. Lechat P., Mas J.L., Lascault G. i wsp. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152.
10. Webster M.W., Chancellor A.M., Smith H.J. i wsp. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.
11. Cabanes L., Mas J.L., Cohen A. i wsp. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873.
12. Handke M., Harloff A., Olschewski M. i wsp. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262-2268.
13. Meissner I., Khandheria B.K., Heit J.A. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440-445.
14. Di Tullio M.R., Sacco R.L., Sciacca R.R. i wsp. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 797-802.
15. Homma S., di Tullio M. Patent foramen ovale and stroke. *J Cardiol* 2010; 56: 134-141.
16. Gupta V.H. Patent foramen ovale closure and migraine: science and sensibility. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1409-1422.
17. Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R. i wsp. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
18. Steiner M.M., Di Tullio M.R., Rundek T. i wsp. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-948.
19. Telman G., Yalonetsky S., Kouperberg E. i wsp. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008; 15: 969-972.
20. Kobayashi K., Iguchio Y., Kimura K. i wsp. Contrast transcranial Doppler can diagnose large patent ovale. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 230-234.
21. Akhondi A., Gevorgyan R., Tseng C.H. i wsp. The association of patent foramen ovale morphology and stroke size in patients with paradoxical embolism. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 506-510.
22. Stollberger C., Slany J., Schuster I. i wsp. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461-465.
23. Lethen H., Flaschkamp F.A., Schneider R. i wsp. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-1069.
24. Botto N., Spadoni I., Giusti S. i wsp. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007; 18: 537-542.
25. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E. i wsp. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 813-817.
26. Wypasek E., Stępień E., Pieculewicz M. i wsp. Factor XIII Val34Leu polymorphism and ischemic stroke in patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost* 2009; 102: 1280-1282.
27. Meacham R.R. III, Headley A.S., Bronze M.S. i wsp. Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 438-448.
28. Belvis R., Santamaria A., Marti-Fabregas J. i wsp. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 537-542.
29. Liu J.-R., Plotz B.M., Rohr A. i wsp. Association of right-to-left shunt with frontal white matter lesions in T2-weighted MR imaging of stroke patients. *Neuroradiology* 2009; 51: 299-304.
30. Santamarina E., Gonzalez-Alujas M.T., Linka A.Z. i wsp. Stroke patient with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging* 2006; 16: 334-340.
31. Feurer R., Sadikovic S., Esposito L. i wsp. Lesion patterns in patients with cryptogenic stroke with and without right-to-left shunt. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1077-1082.
32. Jauss M., Wessels T., Trittmacher S. i wsp. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke* 2006; 37: 2159-2161.
33. Lamy C., Gianessini C., Zuber M. i wsp. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke* 2002; 33: 706-711.
34. Clergeau M.R., Hamon M., Morello R. i wsp. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009; 40: 3758-3762.
35. Mas J.L., Zuber M. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneu-

- rism, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-1088.
36. Hausmann D., Mugge A., Daniel W.G. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-1038.
37. Bogousslavsky J., Garazi S., Jeanrenaud X. i wsp. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.
38. Cujec B., Mainra R., Johnson D.H. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999; 15: 57-64.
39. De Castro S., Cartoni D., Fiorelli M. i wsp. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-2413.
40. Nedeltchev K., Arnold M., Wahl A. i wsp. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 347-350.
41. Feurer R., Sadikovic S., Sepp D. i wsp. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1339-1345.
42. Almekhlafi M.A., Wilton S.B., Rabi D.M. i wsp. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. *Neurology* 2009; 73: 89-97.
43. Lee J.Y., Song J.K., Song J.M. i wsp. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2010; 106: 129-134.
44. Mas J.L., 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.
45. Windecker S., Wahl A., Nedeltchev K. i wsp. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 750-758.
46. Wahl A., Krumdord U., Meier B. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 377-380.
47. 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.
48. Jumaa M.A., Wechsler L.R. Management of patent foramen ovale and stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 483-491.
49. Windecker S., Meier B. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: to close or not close? *Circulation* 2008; 118: 1989-1998.
50. Furlan A.J., Reisman M., Massaro J. i wsp. Study design of the CLOSURE I Trial: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010; 41: 2872-2883.
51. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
52. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. i wsp.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest* 2008; 133: 630S-669S.
53. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. i wsp.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-276.