

# Sledování pacientů po uzávěru foramen ovale patens Amplatzovým okluderem

Miroslav Hudec, Jaroslav Januška, Jiří Kopecký\*, Miloslav Dorda, Libor Škňouřil, Marian Branny

Kardiologické oddělení, Nemocnice Podlesí a. s., Třinec, \*Interní oddělení, Šumperská nemocnice a. s., Šumperk, Česká republika

Hudec M, Januška J, Kopecký J, et al. **Sledování pacientů po uzávěru foramen ovale patens Amplatzovým okluderem.** *Cor Vasa* 2009;51(3):195–201.

**Cíl práce:** Zjistit účinnost katetrizačního uzávěru foramen ovale patens (PFO), komplikace výkonu a symptomatologii pacientů v krátkodobém až střednědobém retrospektivním sledování.

**Metodika:** Do sledování byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili katetrizační uzávěr PFO nebo pokus o jeho uzavření v našem kardiocentru v letech 2003–2007. Indikací k uzávěru byl stav po kryptogenní mozkové ischemii nebo migréna. Ve všech případech jsme použili Amplatzův okluder. Sledovali jsme komplikace výkonu, recidivy tromboembolie, bolesti hlavy před výkonem a po výkonu, subjektivní posouzení celkového zdravotního stavu.

**Výsledky:** K uzávěru PFO bylo indikováno celkem 82 pacientů, jedna žena dvakrát, proběhlo celkem 83 výkonů. Průměrný věk souboru byl 49 let (21–72). Foramen ovale patens bylo uzavřeno u 69 pacientů (84 %), u osmi pacientů výkon nebyl proveditelný pro nevhodnou anatomii – malé PFO (10 %) a u pěti pacientů nebylo PFO verifikováno při katetrizaci (6 %). Průměrná délka sledování pacientů byla 19,3 měsíců (4–57). Arytmie po výkonu – palpitace, supraventrikulární extrasystoly, krátké supraventrikulární tachyarytmie – byly u 11 pacientů z 69 implantovaných (16 %); jednou byl (při 83 prováděných výkonech) zaznamenán toxoalergický exantém (1 %), jeden pacient měl po výkonu malý hematoma v tříšle s bolestmi pravé dolní končetiny (1 %), jiné komplikace nebyly. Pozdní komplikace – např. tamponáda srdeční, cévní mozková příhoda (CMP), uvolnění okluderu, endokarditida – nebyly žádné. Subjektivně hodnotilo svůj zdravotní stav 64 nemocných, 12 z nich se cítilo výrazně lépe (19 %), 28 lépe (44 %), 23 stejně (36 %) a jeden hůře (1 %). Bolestmi hlavy trpělo před výkonem 24 (37,5 %) pacientů, po výkonu osm (12,5 %). Nebyla zaznamenána žádná recidiva mozkové ischemie.

**Závěr:** Naše krátkodobé a střednědobé výsledky prokazují dobrý účinek výkonu v prevenci další tromboembolické příhody. U pacientů s migrénou jsme zaznamenali její zmírnění nebo vymizení. V tomto případě jde však o hodnocení malého počtu pacientů. Jde o metodu s nízkým rizikem komplikací.

**Klíčová slova:** Foramen ovale patens – Cévní mozková příhoda – Migréna – Amplatzův okluder

Hudec M, Januška J, Kopecký J, et al. **Follow-up of patients after patent foramen ovale closure with the Amplatz occluder.** *Cor Vasa* 2009;51(3):195–201.

**Aim of study:** To determine the efficacy of patent foramen ovale (PFO) closure, complications of the procedure, and patients' symptoms during short- to medium-term follow-up.

**Method:** Follow-up included all patients undergoing catheter-based PFO closure, or attempted PFO closure, in our heart center over the years 2003–2007. Closure was indicated in patients after cryptogenic stroke or those with migraine. The Amplatz occluder was used in all cases. The study parameters included procedure-related complications, thromboembolism recurrence, pre- and postprocedural headache, patients' self-reported assessment of their overall health status.

**Results:** Overall, PFO closure was indicated in 82 patients (with one female patient on two occasions); hence, a total of 83 procedures were performed. The mean age of the study group was 49 (21–72) years. Patent foramen ovale was closed in 69 patients (84%); the procedure could not be performed in eight patients because of unsuitable anatomy, i.e., small PFO (10%), and PFO was not verified by catheterization in five patients (6%). The mean follow-up period was 19.3 (4–57) months. Postprocedural arrhythmia, i.e., palpitations, supraventricular extrasystoles, short supraventricular tachycardia, occurred in 11 out of the 69 patients (16%) undergoing implantation. There was one case (among the 83 procedures) of toxic or allergic exanthema (1%), one patient developed a small postprocedural groin hematoma and reported right lower limb pain (1%); no other complications were reported. There were no late complications such as cardiac tamponade, stroke, occluder displacement, or endocarditis. Sixty-four patients provided self-reports of their overall health, with 12 (19%) feeling markedly better, 28 (44%) better, 23 (36%) same as before, and one (1%) worse. Preprocedural and postprocedural headache was experienced by 24 (37.5%) and eight (12.5%) patients, respectively. There was not a single case of recurrent stroke.

**Conclusion:** Our short- and mid-term results document good efficacy of the procedure in preventing another thromboembolic event. While reduction or cessation of migraine was reported by migraine patients, their numbers were small. Procedure is associated with a low risk of complications.

**Key words:** Patent foramen ovale – Stroke – Migraine – Amplatz occluder

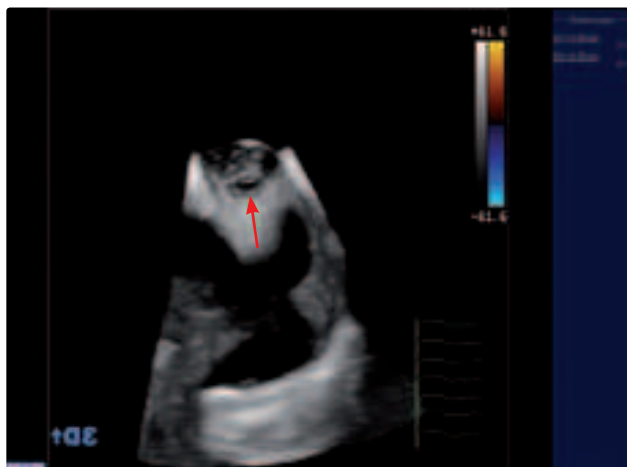
**Adresa:** MUDr. Miroslav Hudec, Kardiologické oddělení, Nemocnice Podlesí a. s., Kanská 453, 739 61 Třinec, Česká republika, e-mail: miro.hudy@seznam.cz

## Úvod

Foramen ovale patens ([latinsky], patent foramen ovale [anglicky], PFO, *obrázek 1*) je pozůstatek fetálního oběhu, který vzniká neúplným srůstem septum primum a secundum po narození. Tento defekt umožňuje proudění krve mezi pravou a levou síní, za fyziologických podmínek způsobuje pouze malý levo-pravý zkrat.<sup>(1)</sup> Výskyt PFO se uvádí v literatuře asi u 30 % populace, ve vyšších věkových skupinách je patrný pokles prevalence.<sup>(1,2)</sup> To je vysvětlováno možným spontánním uzávěrem i ve vyšším věku, případně předčasným úmrtím postižených jedinců. Uvádí se průměrná velikost PFO 0,5 cm.<sup>(1)</sup> Častá je přítomnost aneurysmatu septa síní, jehož definice není jednotná. Někteří autoři uvádějí vyklenutí mezisíňového septa 10 mm a šířku báze 10 mm,<sup>(3,4)</sup> jiní 15 a 15 mm.<sup>(5,6)</sup>

Řada prací dokládá v souvislosti s přítomností PFO a případným aneurysmatem síňového septa výskyt kryptogenní cévní mozkové příhody (CMP), zejména v mladších věkových skupinách.<sup>(5,7-9)</sup> Kryptogenní CMP je definována jako akutní fokální neurologický deficit s odpovídajícím nálezem při zobrazení mozku výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR), při nepřítomnosti možného embolického zdroje v levém srdci, vzestupné aortě a mozkových tepnách. Mechanismem vzniku je průnik embolu přes PFO pravo-levým zkratem (paradoxní embolizace), nebo vycestování trombu vzniklého přímo v kanálu PFO.

Další problém může způsobit potápění, při kterém dochází ke zvýšení tlaků v pravostranných srdečních oddílech, což umožňuje paradoxní embolizaci. Navíc, při vynořování se uvolňují bublinky nadbytečného dusíku z tkání, které se zachytávají v plicích. Pokud proniknou do velkého oběhu, mohou způsobit mozkovou příhodu, ale i infarkt myokardu. Plynová paradoxní embolizace se objevuje několik minut až 48 hodin po vynoření a je charakterizována embolizací do horní části páteře, mozku, mozečku a vnitřního ucha.<sup>(10,11)</sup> Byl prokázán i vztah mezi dekompresní nemocí a významným PFO s hypermobilním septem síní.<sup>(12,13)</sup> I naši autoři



Obrázek 1 3D echo obraz PFO z levé síně o velikosti 9 × 4 mm a délce tunelu 8 mm (šipka)

PFO – foramen ovale patens

publikovali studii, ve které uvádějí vyšší prevalenci PFO u pacientů s dekompresní nemocí.<sup>(14)</sup>

Velmi diskutovanou problematikou je v současné době vztah mezi PFO a migrénou. Tato souvislost byla zjištěna náhodou při sledování pacientů s uzavřeným PFO z jiné indikace.<sup>(15)</sup> Jedinou dokončenou klinickou studií na toto téma je randomizovaná, prospektivní, dvojité slepá studie MIST (Migraine Intervention With STARFlex Technology Trial), o které dále informujeme v diskusi.

PFO má vztah i k dalším onemocněním, jako je např. platypnoe-orthodeoxie, které se projevuje dušností a desaturací krve při změně polohy do postavení a mizí vleže.<sup>(16)</sup> Důvodem je přechodný pravo-levý zkrat při zvýšení tlaku v pravostranných srdečních oddílech. Další jsou: karcinoid,<sup>(17)</sup> chronická obstrukční plicní nemoc,<sup>(18)</sup> vysokohorský plicní edém,<sup>(19)</sup> syndrom spánkové apnoe,<sup>(20-22)</sup> syndrom „ekonomické třídy“,<sup>(23)</sup> popsána byla i mikroembolizace do mozku během totální náhrady kolenního kloubu.<sup>(24)</sup> Paradoxní embolizace může být i jednou z příčin vzniku Alzheimerovy nemoci, případně i některých jiných postižení mozku způsobujících demenci.<sup>(25,26)</sup>

## Soubor pacientů

Do našeho sledování byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli v letech 2003–2007 indikováni ke katetrizačnímu uzávěru PFO na našem pracovišti. Šlo o 82 nemocných – 45 žen a 37 mužů, průměrného věku 49 let (21–72). Věkové rozložení souboru ukazuje *obrázek 2*.

Indikací k uzávěru byl v 73 případech stav po kryptogenní CMP nebo transitorní ischemické atace (TIA), v osmi případech těžká migréna s aurou. Jeden pacient byl potápěč s prodělanou CMP při dekompresi.

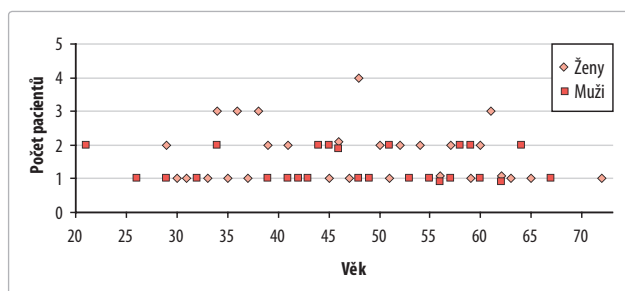
Jedna žena podstoupila pokus o uzávěr PFO dvakrát, v obou případech neúspěšně; indikací u ní byla migréna.

Významnost přítomného PFO byla posuzována zpočátku pouze pomocí jícnové echokardiografie (TEE), později i pomocí transkraniálního dopplerovského vyšetření (TCD). Podmínkou indikace byl velký zkrat: průnik více než 20 bublin do levé síně při transthorakální echokardiografii (TTE) nebo TEE, při TCD „shower“ (sprcha – nepočitatelné množství) HITS (high intensity transient signals). V kolika případech bylo přítomno i aneurysma síňového septa, nelze zjistit, neboť morfologie mezisíňového septa nebyla vždy popsána – šlo o vyšetření z jiných pracovišť.

## Metodika

Pacienti byli odesláni z neurologických ambulancí ke kardiologickému vyšetření. Ke zjištění přítomnosti a významnosti PFO bylo použito v počátcích TEE, později i TCD. U pacientů po CMP či TIA byl vyloučen jiný zdroj embolizace (levé srdce, karotidy, aorta) a provedeno hematologické vyšetření na trombofilní stavy.

Uzávěr byl prováděn katetrizačně Amplatzovým okluderem (*obrázek 3*) cestou pravé vena femoralis v lokální anestezii, s podaným heparinem 5 000–8 000 j. i.v., a s před-



Obrázek 2 Věková charakteristika souboru pacientů

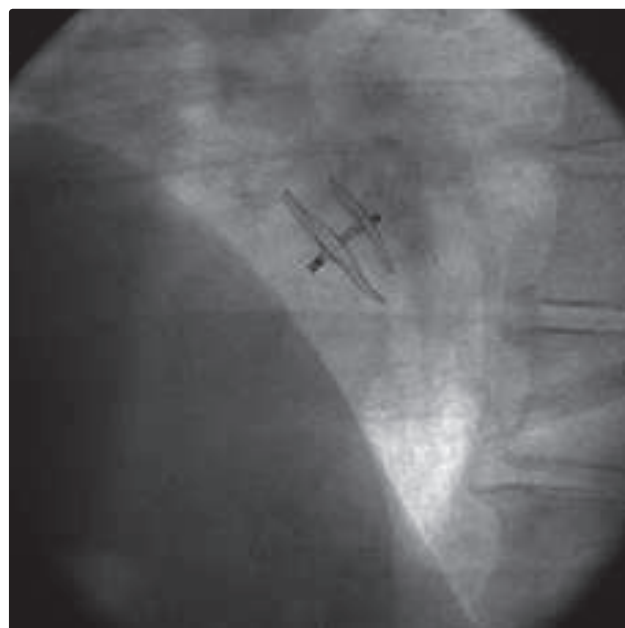
chozím nasycením kyselinou acetylsalicylovou a ticlopidinem/clopidogrelem. Okluder má dva „deštníčky“ spojené uprostřed tenkou spojovací částí; jeden „deštník“ se rozevře v levé síni, spojovací část projde PFO a druhý „deštník“ se rozevře v pravé síni. Poloha se zkontroluje skiaskopicky (obrázek 4), většinou v kombinaci s TTE, TEE nebo intrakardiální echokardiografií (ICE). Pacienti byli hospitalizováni do druhého dne, před dimisí byla všem provedena kontrolní transthorakální echokardiografie k ověření polohy okluderu a k vyloučení případného perikardiálního výpotku. Za týden po propuštění bylo u většiny nemocných provedeno kontrastní echokardiografické vyšetření (TTE či TEE), případně TCD. Duální antiagregace byla užívána po dobu tří měsíců, další tři měsíce pak jen kyselina acetylsalicylová. V úvodních asi dvou a půl letech byla užívána jen kyselina acetylsalicylová. V případě trombofilních stavů jsme se řídili doporučením hematologa. Průměrná doba sledování pacientů byla 19,3 měsíce (4–57). Sledovali jsme výskyt arytmií, palpitací, alergické reakce, komplikace související s výkonem, bolest hlavy před výkonem a po výkonu, recidivy tromboembolie, subjektivní posouzení celkového zdravotního stavu po uzávěru PFO. Pacienti byli kontaktováni telefonicky v březnu roku 2008.

## Výsledky

Ve skupině pacientů s uzávěrem PFO po CMP/TIA nebyla zaznamenána žádná recidiva tromboembolické příhody. Z nemocných se celkově cítí výrazně lépe deset pacientů (15,6 %), lépe 26 (40,6 %), stejně 23 (35,9 %) a hůře žádný; pět pacientů se nám nepodařilo kontaktovat. Ti pacienti, kteří se cítili stejně, neměli před uzávěrem PFO jiné obtíže než prodělanou CMP nebo TIA. Ze 74 indikovaných pa-



Obrázek 3 Amplatzův okluder



Obrázek 4 Skiaskopie uvolněného Amplatzova PFO okluderu. Velikost levostranného disku je menší než velikost pravostranného disku

PFO – foramen ovale patens

cientů byl proveden uzávěr PFO 64 nemocným, v pěti případech nebylo PFO přítomno. Ve stejném počtu bylo PFO malé a výkon skončil technickým neúspěchem. Všichni pacienti, kterým nebyl proveden uzávěr PFO, uvádějí, že se cítí subjektivně stejně.

U pacientů s migrénou, kterým bylo PFO uzavřeno, došlo buď k vymizení, nebo ke zmírnění bolesti. Úspěšně bylo uzavřeno PFO pěti nemocným z osmi. Dva z nich se cítí celkově lépe, dva výrazně lépe, jedna pacientka hodnotí svůj stav celkově hůře. Žena jako důvody uvádí, že se více potí, což sama přikládá klimakteriu, více jí oteklá levá dolní končetina, výkon jí byl ale proveden z pravého třísla, které je v pořádku (včetně kontroly ultrazvukem), a nakonec udává námahovou dušnost, která je ale stejná jako před výkonem. Bolesti hlavy má menší. Celkový přehled ukazuje *tabulka 1*. Jedna žena absolvovala pokus o uzavření dvakrát, v obou případech neúspěšně, celkem tedy proběhlo devět pokusů o implantaci. Jednou nebylo PFO prokázáno, ve dvou případech byl technický neúspěch (PFO malé). Všichni tito nemocní mají bolesti hlavy stejně.

Z časných komplikací se vyskytly po uzávěru PFO arytmie (palpitace, supraventrikulární extrasystoly [SVES], krátké supraventrikulární tachyarytmie [SVT]) u 11 pacientů z 69 implantovaných (15,9 %). Ani jednou nebyla zachycena fibrilace síní, všechny zachycené arytmie byly benigní a nevyžadovaly žádnou medikamentózní intervenci. Jednou se vyskytl toxoalergický exantém (1,2 % z 83 prováděných výkonů), jeden pacient měl malý hematoma v tříslu s bolestmi pravé dolní končetiny (1,2 %). Pozdní komplikace, jako např. srdeční tamponáda, CMP, uvolnění okluderu, endokarditida, nebyly zjištěny, stejně jako jakékoli jiné komplikace.

Bolestmi hlavy trpělo před uzávěrem 24 nemocných (37,5 %), po výkonu jen osm (12,5 %). Názorně to ukazuje

Tabulka 1 Subjektivní hodnocení stavu – skupina po CMP/TIA, s migrénou a celkově

|              | Skupina po CMP/TIA |      | Skupina s migrénou |    | Celkem |      |
|--------------|--------------------|------|--------------------|----|--------|------|
|              | Počet              | %    | Počet              | %  | Počet  | %    |
| Výrazně lépe | 10                 | 15,6 | 2                  | 40 | 12     | 17,4 |
| Lépe         | 26                 | 40,6 | 2                  | 40 | 28     | 40,6 |
| Stejně       | 23                 | 35,9 | 0                  |    | 23     | 33,3 |
| Hůře         | 0                  | 0    | 1                  | 20 | 1      | 1,5  |
| Neodpovědělo | 5                  | 7,8  | 0                  |    | 5      | 7,2  |

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka

obrázek 5. Ve skupině pacientů po CMP/TIA (64, z toho odpovědělo 59) se vyskytovaly bolesti hlavy před výkonem v 19 případech (32,2 %), po výkonu v osmi případech (13,6 %), viz obrázek 6.

Jeden nemocný po uzávěru PFO (pro CMP) byl rehospitalizován pro amentní stav, závěrečná diagnóza byla hypoglykemie. Jiný nemocný po uzávěru PFO pro CMP byl hospitalizován pro suspektní recidivu CMP, která však nebyla potvrzena magnetickou rezonancí. Další pacient po neúspěšném uzávěru PFO (indikací byla CMP), přičemž při katetrizaci nebylo PFO prokázáno, zemřel náhlou smrtí. Pitva neprokázala žádnou patologii. Podle echokardiografie v předchorobí nebylo přítomno strukturální srdeční postižení. Pacientka, která dvakrát neúspěšně absolvovala pokus o uzavření PFO, byla hospitalizována pro suspektní arytmiu, která se však neprokázala. Léčí se kromě jiných onemocnění s latentní tetanií.

## Diskuse

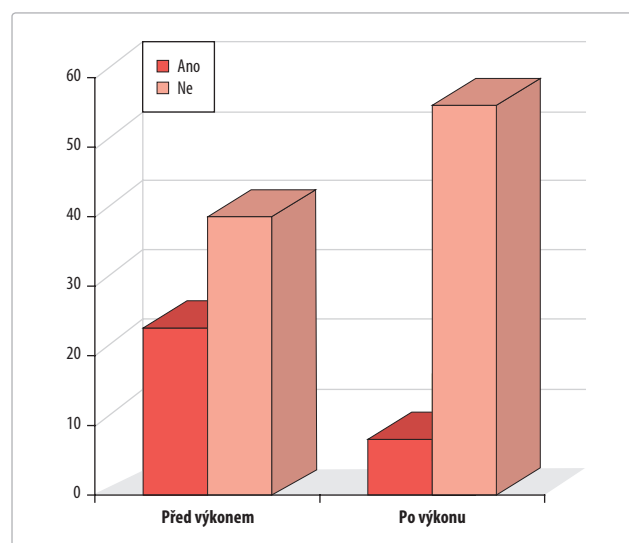
Předložená práce sleduje všechny pacienty, kteří byli indikováni k uzávěru PFO v kardiocentru Nemocnice Podlesí a podstoupili katetrizační uzávěr PFO nebo pokus o něj v letech 2003–2007. Zahrnuje tedy všechny pacienty od za-

vedení této metody na tomto pracovišti až do roku 2007 včetně. Nejedná se o randomizovanou studii, ale o retrospektivní hodnocení výsledků.

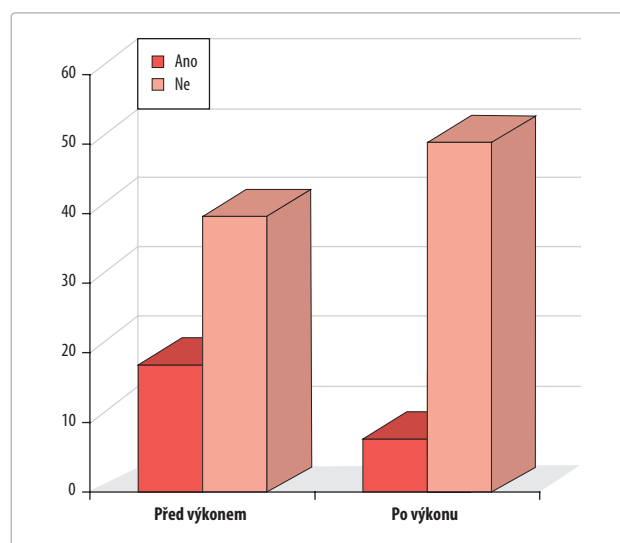
Indikace k uzávěru nejsou prozatím definovány v žádných doporučeních. Pokud jde o kryptogenní CMP, někteří autoři doporučují uzavírat všechna PFO,<sup>(27)</sup> tabulka 2. Francouzští neurologové formulovali další doporučení k uzavření PFO; uvádí je tabulka 3. Tato doporučení se však musejí modifikovat podle věku pacienta a jeho aktuálního stavu. Např. mladý pacient po CMP či TIA má i při ročním riziku 0,6% šanci na recidivu CMP, v dalších dvaceti letech asi 25%. Toto schéma neřeší také velikost PFO a zkratu.<sup>(28)</sup>

Dalšími indikacemi k uzávěru mohou být výše uvedená onemocnění, je však nutný pečlivý výběr pacientů.

U našich indikovaných a následně „uzavřených“ pacientů nebyla zaznamenána žádná recidiva CMP. Doba našeho sledování je relativně krátká a nemáme k dispozici kontrolní skupinu pacientů, kteří by byli léčeni konzervativně. To nebylo cílem našeho sledování, chtěli jsme vědět, jak se daří našim „intervenovaným pacientům“. Na otázku, zda léčit konzervativně, nebo invazivně, by mohla odpovědět právě probíhající studie CLOSURE I. Tato studie sleduje zhruba 900 pacientů, kteří jsou rozděleni do dvou skupin, z nichž jedna je léčena konzervativně (pacienti užívají běžné léky –



Obrázek 5 Bolesti hlavy před výkonem a po výkonu (celkově)



Obrázek 6 Bolesti hlavy před výkonem a po výkonu u pacientů po CMP a TIA

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka



warfarin, kyselinu acetylsalicylovou – nebo oba, a to po dobu 24 měsíců), druhá skupina je léčena invazivně (uzavření PFO katetrizačně pomocí okluderu STARFlex, poté následná terapie clopidogrelem po dobu šesti měsíců a kyselinou acetylsalicylovou 24 měsíců).

Řada publikovaných prací (viz *tabulka 4*) prezentuje různé veliké soubory pacientů po uzavření PFO. Indikací byla ve většině případů předchozí CMP/TIA, v minimu případů zde byly také jiné důvody (periferní embolizace, migréna, platypnoe-orthodeoxie). Ve všech pracích byl prokázán dobrý účinek uzávěru, celkově minimum recidiv tromboembolie a minimum komplikací. Převážně byl použit Amplatžův okluder.

Mezi našimi pacienty bylo i osm indikovaných pro migrénu s auroou, a to v době, kdy nebyly známy definitivní výsledky studie MIST. Jejím primárním ukazatelem bylo ukončení migrén. K sekundárním ukazatelům patřila mj. incidence migrén, jejich závažnost a změna charakteru (s auroou a bez aury). Bylo do ní zařazeno 147 pacientů, 74 absolvovalo uzavření PFO, 73 podstoupilo „falešný“ výkon. Sledování trvalo šest měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný pokles počtu pacientů s migrénou (primární ukazatel). Stejně tak se statisticky významně nelišily skupiny ve sledování sekundárních ukazatelů.<sup>(15,39,40)</sup> Při analýze výsledků se však ukázalo, že dva pacienti ze skupiny uzavřených PFO trpěli migrénou více než třetinu sledovaných dnů, což se zcela vymykalo ostatní populaci. Když byli tito dva pacienti ze statistik vyloučeni, byl zaznamenán 37% pokles počtu dnů s migrénou ve skupině s uzavřeným PFO a 26% pokles v kontrolní skupině, což je již statisticky významný rozdíl ( $p = 0,027$ ).<sup>(39)</sup> Na základě výsledků této studie byly navrženy studie další, prodloužením sledování pacientů ve studii MIST je studie MIST III, mezitím běží MIST II; další studie jsou Premium a Escape. Výsledky zatím nejsou známy.

Objevily se i metaanalýzy, které stratifikují riziko cévní mozkové příhody u pacientů s migrénou,<sup>(41,42)</sup> viz *tabulka 5*. Jejich závěrem bylo, že migréna není jen obyčejná bolest hlavy, ale výrazně zvyšuje riziko vzniku CMP.

Úspěšně jsme uzavřeli PFO u pěti pacientů s migrénou. Migréna u všech nemocných buď zcela vymizela, nebo se zmenšila. Zbývající tři pacienti bez uzávěru PFO mají ob-

tíže stále stejné. Tyto výsledky jsou sice z pohledu migrény povzbudivé, ale je třeba zdůraznit, že počet pacientů je velmi malý a nemáme kontrolní skupinu nemocných. Teprve čas, kdy budou zveřejněny výsledky právě probíhající studií, ukáže, zda bude v budoucnu migréna zařazena mezi indikace k uzávěru PFO.

Subjektivní stav pacientů byl zjišťován telefonicky v průběhu března roku 2008. Nemocní hodnotili, jak se cítí po výkonu ve srovnání s obtížemi, které měli před výkonem. Skupina po CMP/TIA, hodnotící svůj stav jako stejný, neměla před uzávěrem v podstatě jiné obtíže než prodělanou cévní mozkovou příhodu.

Po uzávěru PFO bylo zaznamenáno i snížení „bolesti hlavy“, a to jak ve skupině indikované pro migrénu, tak i ve druhé, indikované pro CMP či TIA. U dvou pacientů došlo ke vzniku cefaleje až po CMP. Bolesti hlavy hodnotili pacienti subjektivně, nebyl použit žádný specifický dotazník.

Mezi komplikacemi se vyskytly arytmie (palpitace, supraventrikulární extrasystoly, krátké běhy supraventrikulární tachykardie), žádné z nich nebyly závažné a nevyžadovaly léčebnou intervenci. Jednou se vyskytl toxoalergický exantém, jednou malý hematoma v tříslu. Žádné jiné komplikace, časně či pozdní, jsme nezaznamenali. Celkově se jednalo o komplikace nevýznamné a lze říci, že katetrizační uzávěr PFO je bezpečný výkon.

Amplatžův okluder se nepodařilo implantovat celkem 13 pacientům z 82 indikovaných; z toho u pěti z důvodu nepřítomnosti PFO, ve zbývajících osmi případech bylo PFO malé – technický neúspěch se vyskytl u 9,8 % pacientů. Vysvětlením je zpočátku extenzivní způsob indikace uzávěru i u malých zkratů a nedokonalá echokardiografická diagnostika. Později jsme, na podkladě našich zkušeností, přehodnotili diagnostiku a indikace k uzávěru – kromě TTE a TEE se nyní používá i transkraniální dopplerovské vyšetření. U posledních 40 pacientů byl technický neúspěch u jednoho pacienta (dlouhý úzký tunel), tj. 2,5 %. I tak jsou tyto metody omezeny svou specifitou a senzitivitou. Pro srovnání – např. ve studii MIST se nepodařilo uzavřít PFO u pěti ze 74 pacientů (7 %).<sup>(39)</sup>

## Limitace

Mezi hlavní limitace našeho sledování patří to, že jde o retrospektivní analýzu. Z pohledu hodnocení výsledků jde o nevelký soubor nemocných (extrémně malý v případě migrény) při relativně krátké době sledování. Ke srov-

**Tabulka 2 Indikace uzávěru PFO<sup>(27)</sup>**

- Nevysvětlitelná systémová embolizace
- Vyloučení jiného původu embolizace
  - sonografie
  - tepny mozku
  - srdce
  - aorta
  - holterovské EKG vyšetření
  - vyšetření hyperkoagulace
- Průkaz PFO
- TTE + TEE (průtok echoktrastu na konci Valsalvova manévru)

PFO – foramen ovale patens TTE – transthorakální echokardiografie, TEE – transesofageální echokardiografie

**Tabulka 3 Indikace uzávěru PFO<sup>(28)</sup>**

- CMP nebo TIA + PFO (0,6% risk/rok) → kyselina acetylsalicylová
- Opakované CMP nebo TIA + PFO → uzávěr PFO
- CMP nebo TIA + PFO + aneurysma síňového septa: (4% risk/rok) → uzávěr PFO
- CMP nebo TIA + PFO + hluboká žilní trombóza → uzávěr PFO
- CMP nebo TIA + PFO + stará ischemie na CT mozku → uzávěr PFO

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka, PFO – foramen ovale patens

Tabulka 4 Přehled některých publikovaných sledování po uzávěru PFO

| Autor práce a rok publikace           | Počet uzávěrů | Věk (průměr nebo rozsah) | Průměrná délka sledování | Použitý okluder                            | Počty recidiv ischemických příhod |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Balbi, 2008 <sup>(29)</sup>           | 128           | 46                       | 32 měsíců                | Amplatz 125x<br>Cardia 2x<br>Helex 1x      | 0                                 |
| Chatterjee, 2005 <sup>(30)</sup>      | 55            | 47                       | 19 měsíců                | Amplatz                                    | 0                                 |
| Onorato, 2003 <sup>*(31)</sup>        | 256           | 48                       | 19 měsíců                | Amplatz 248x<br>Helex 4x<br>Starflex 4x    | 0                                 |
| Mazuelos, 2008 <sup>(32)</sup>        | 52            | 46                       | 26 měsíců                | Amplatz 40x<br>Helex 11x<br>Cardia 1x      | 0                                 |
| Post, 2005 <sup>*(33)</sup>           | 112           | 52                       | 1,9 let                  | Starflex 64x<br>Amplatz 35x<br>Helex 1x    | 1,8 % CMP<br>2,8 % TIA            |
| Slavin, 2007 <sup>*(34)</sup>         | 131           | 52                       | 30 měsíců                | Amplatz 101x<br>Cardioseal 30x             | 0                                 |
| Büschek, 2008 <sup>(35)</sup>         | 67            | 18-65                    | 6 měsíců                 | Premere                                    | 0                                 |
| von Bardeleben, 2008, <sup>(36)</sup> | 357           | ???                      | kumulativně 1 265 let    | Amplatz 199x<br>Helex 110x<br>Starflex 48x | 0,7 % ročně                       |
| Vigna, 2008 <sup>(36)</sup>           | 71            | 37                       | 16 měsíců                | Amplatz 43x<br>Cardia 11x<br>Starflex 17x  | 1 %                               |
| Luermans, 2008 <sup>*(37)</sup>       | 431           | 51                       | 10 měsíců                | Cardia                                     | 0,5 % CMP<br>2,5 % TIA            |

\*Zahrnuti jsou i pacienti, kterým byl proveden uzávěr PFO z jiných indikací než z tromboembolie (ve výrazné menšině).

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – transitorní ischemická ataka, PFO – foramen ovale patens

nání není k dispozici kontrolní skupina nemocných, kteří by byli léčeni konzervativně. Avšak od počátku nejde o randomizovanou studii, ale pouze o sledování všech konsekutivních pacientů indikovaných k uzávěru, kterým byl následně proveden uzávěr PFO v našem kardiocentru. S několika pacienty se nepodařilo navázat kontakt.

Z výše uvedených důvodů jsme výsledky prozatím statisticky nezpracovávali. Zde uvedené pacienty chceme dále sledovat a také zařadit další; v budoucnu chceme pak výsledky podrobněji zpracovat a publikovat.

## Závěr

V letech 2003–2007 bylo k uzávěru PFO indikováno celkem 82 pacientů, jedna žena dvakrát, proběhlo tedy 83 výkonů – 74 pacientů po CMP/TIA, osm pro migrénu. Bylo uzavřeno 69 PFO (84 %), v pěti případech nebylo při katetrizaci

PFO prokázáno (6 %), v osmi případech bylo malé a výkon skončil technickým neúspěchem (10 %).

U pacientů po CMP či TIA nebyla zaznamenána žádná recidiva této příhody. U nemocných s migrénou došlo ke zlepšení či vymizení záchvatů migrény. V celém souboru byl zjištěn pokles výskytu bolestí hlavy.

V našem sledování jsme zaznamenali minimum komplikací, všechny byly nezávažné. Tyto komplikace se vyskytly buď v souvislosti s výkonem nebo s přítomností cizího předmětu. Pozdní komplikace nenastaly žádné. Ve shodě s literaturou můžeme konstatovat, že jde o metodu s velmi nízkým rizikem komplikací a krátkodobé až střednědobé výsledky prokazují dobrý účinek výkonu v prevenci další tromboembolie. U pacientů s migrénou je nutno vyčkat výsledků právě probíhajících studií (MIST II, MIST III, Escape, Premium).

## Literatura

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984;59:17–20.
2. Yahia AM, Shaukat A, Kirmani JF, Qureshi AI. Age is not appredictor of patent foramen ovale with right-to-left shunt in patients with cerebral ischemic events. Echocardiography 2004;21:517–22.
3. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke 1999;24:1865–73.

Tabulka 5 Relativní riziko cévní mozkové příhody u pacientů s migrénou – metaanalýza<sup>(41,42)</sup>

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Migréna (jakákoli)                | 2,16 |
| Migréna s aurou                   | 2,88 |
| Migréna bez aury                  | 1,83 |
| Migréna u žen mladších než 45 let | 2,76 |
| Migréna + hormonální antikoncepce | 8,72 |

4. Mügge A, Daniel WG, Angermann Ch, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. *Circulation* 1995;91:2785–92.
5. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407.
6. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysms by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370–82.
7. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:176–81.
8. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148–52.
9. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al, for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–6.
10. Germonpré P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84:1622–6.
11. Germonpré P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol* 2005;95:912–5.
12. Cartoni D, De Castro S, Valente G, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol* 2004;94:270–3.
13. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014–20.
14. Honěk T, Veselka J, Tomek A et al. Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u sportovních potápěčů. *Cor Vasa* 2006;48:286–8.
15. Azarbal B, Tobis J, Suh W, et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches. *JACC* 2005;45:489–92.
16. Kubler P, Gibbs H, Garrahy P. Platypnoea-orthodeoxia syndrome. *Heart* 2000;83:221–3.
17. Mansencal N, Mitry E, Forissier JF, et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J* 2006;151:1129.e1–e6.
18. Hacievlivagil SS, Gunen H, Kosar FM, Sahin I, Kilic T. Prevalence and clinical significance of a patent foramen ovale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Res Med* 2006;100:903–10.
19. Molenat F, Boussuges A. Operation Everest III (Comex'97): Altitude-induced decompression sickness during a hypobaric chamber experiment. *Chest* 2002;121:173–7.
20. Shanoudy, Soliman A, Raggi, Liu JW, Russel DC, Jarmukli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;113:91–6.
21. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003;4:219–23.
22. Agnoletti G, Iserin L, Lafont A, Sidi D, Desnos M. Obstructive sleep apnoea and patent foramen ovale: successful treatment of symptoms by percutaneous foramen ovale closure. *J Interv Cardiol* 2005;18:393–5.
23. Isayev Y, Chan RKT, Pullicino PM. "Economy Class" stroke syndrome. *Neurology* 2002;58:960–1.
24. Sulek CA, Davies LK, Enneking FK, et al. Cerebral microembolism diagnosed by transcranial Doppler during total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 1999;91:672–6.
25. Angeli S, Carrera P, Del Sette M, et al. Very high prevalence of right-to-left shunt on transcranial Doppler in an Italian family with cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Eur Neurol* 2001;46:198–201.
26. Purandare N, Oude Voshaar RC, McCollum C, Jackson A, Burns A. Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in dementia. *Br J Radiol* 2008;81:30–4.
27. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:759–61.
28. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158–60.
29. Balbi M, Casalino L, Gnecco G, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism: periprocedural results and midterm risk of recurrent neurologic events. *Am Heart J* 2008;156:356–60.
30. Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, et al. Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 2005;18:173–9.
31. Onorato E, Melzi G, Casilli F, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interv Cardiol* 2003;16:43–50.
32. Mazuelos F, Suárez de Lezo J, Pan M, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in young patients with cryptogenic stroke: Long-term follow-up. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:640–3.
33. Post MC, Van Deyk K, Budts W. Percutaneous closure of a patent foramen ovale: single-centre experience using different types of devices and mid-term outcome. *Acta Cardiol* 2005;60:515–9.
34. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007;99:1316–20.
35. Büschek F, Sievert H, Kleber F, et al. Patent foramen ovale using the Premere device: the results of the CLOSEUP trial. *J Interv Cardiol* 2006;19:328–33.
36. von Bardeleben RS, Richter C, Otto J, et al. Long term follow up after percutaneous closure of PFO in 357 patients with paradoxical embolism: Difference in occlusion systems and influence of atrial septum aneurysm. *Int J Cardiol* 2008 Aug 18 [Epub ahead of print].
37. Vigna C, Inchingolo V, Giannatempo G, et al. Clinical and brain magnetic resonance imaging follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2008;101:1051–5.
38. Luermans JG, Post MC, Schröder R, et al. Outcome after percutaneous closure of a patent foramen ovale using the Intrasept device: a multi-centre study. *Cath Cardiovasc Interv* 2008;71:822–8.
39. Dowson AJ, Mullen M, Peatfield R, et al. Migraine Intervention with STARFlex Technology trial: a prospective, multicentre, 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;117:1397–404.
40. Tobis J. Management of patients with refractory migraine and PFO: is MIST relevant? *Cath Cardiovasc Interv* 2008;72:60–4.
41. Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med* 2005;330(7482):63.
42. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine and the risk of stroke, TIA, or death in the UK (CME). *Headache* 2007;47:1374–84.

Došlo do redakce 1. 9. 2008

Přijato po úpravách 9. 12. 2008