Akutní plicní embolie a foramen ovale patens – opomíjená riziková asociace

Martin Hutyra, David Vindiš, Daniel Šaňák¹, Tomáš Skála

I. interní klinika – kardiologická, ¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Hutyr M, Vindiš D, Šaňák D, Skála T. **Akutní plicní embolie a foramen ovale patens – opomíjená riziková asociace.** *Cor Vasa* 2011;53:348–352.

Foramen ovale patens (PFO) je fyziologická varianta charakterizovaná přítomností minimálního zkratového toku mezi laminami síňového septa s výskytem u 17–27 % neselektované populace. Akutní plicní embolie je relativně časté onemocnění s velmi variabilním klinickým obrazem a představuje prognosticky velmi heterogenní klinickou entitu. Základním patogenetickým mechanismem je paradoxní embolizace z žilního systému přes kanál PFO, jehož morfologie představuje jednu ze zásadních determinant rizika vzniku této ischemické komplikace. Další možností vzniku embolizace do mozkové cirkulace je *in situ* trombóza přímo v kanále PFO v důsledku krevní stázy nebo hyperkoagulačního stavu. Bidirekční tok přes PFO je navíc asociován s rizikem zvýšeného výskytu němých mozkových infarktů, které mohou být potenciálně invalidizující a mohou představovat závažný socioekonomický problém. Průkaz PFO s bidirekčním tokem pomocí kontrastní echokardiografie je podle doporučení České kardiologické společnosti indikací k reperfuční terapii plicní embolie.

Klíčová slova: Plicní embolie – Foramen ovale patens – Paradoxní embolizace – Trombolýza – Echokardiografie

Hutyr M, Vindiš D, Šaňák D, Skála T. **Acute pulmonary embolism and patent foramen ovale – neglected risk association.** *Cor Vasa* 2011;53:348–352.

Patent foramen ovale (PFO) is a physiological variety characterized by the presence of a minimal shunt flow through the interatrial septum, with the incidence of 17–27% in a non-selected population. Acute pulmonary embolism is a relatively frequent heterogenic clinical entity with a variable clinical manifestation. Paradoxical embolization through PFO from the venous system is considered the basic pathogenetic mechanism. PFO morphology is one of the major risk determinants of this ischemic complication. Another possibility of embolization to brain circulation occurrence is *in-situ* thrombosis directly in the canal of PFO due to haemostasis or hypercoagulation. Bidirectional flow through PFO is associated with a risk of silent strokes potentially leading to neurological disability and can present a serious socioeconomic problem. A demonstration of PFO with a bidirectional flow on transesophageal echocardiography is an indication for reperfusion therapy of pulmonary embolism in accordance with the Guidelines of the Czech Society of Cardiology.

Key words: Pulmonary embolism – Patent foramen ovale – Paradoxical embolization – Thrombolysis – Echocardiography

Adresa: MUDr. Martin Hutyr, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: martinhutyr@seznam.cz

Úvod

Akutní plicní embolie je relativně časté onemocnění s velmi variabilním klinickým obrazem, které představuje prognosticky velmi heterogenní klinickou entitu. Prevalence akutní plicní embolie je odhadována na 0,4 % populace a roční incidence tohoto onemocnění je zhruba 60–120/100 000 obyvatel.^{1,2} Pouze asi u jedné třetiny pacientů zemřelých v důsledku plicní embolie byla zvolena správná léčba a až u 80 % jedinců s rizikovými faktory tromboembolie je toto onemocnění špatně diagnostikováno, a tedy špatně léčeno.^{3,4}

Nemocní s nezávažnou plicní embolií bez současné elevace kardiomarkerů, se zcela normálním echokardiografickým nálezem a stabilním oběhem mají při správně vedené léčbě obecně velmi příznivou prognózu s hos-

pitalizační mortalitou < 1 %. Naopak hemodynamická nestabilita charakteristická pro tzv. high risk masivní plicní embolii (cca 20–25 % nemocných s plicní embolií) s nutností kardiopulmonální resuscitace pro oběhovou zástavu nebo v kardiogenním šoku je jednoznačným prediktorem špatné krátkodobé prognózy s nutností volby reperfuční strategie léčby (*tabulka 1*).^{5–8} Echokardiografická kritéria postižení pravé komory se vyskytují zhruba u 25 % jedinců s akutní plicní embolií, jejich přítomnost u hemodynamicky stabilních jedinců predikuje dvoj- až trojnásobné zvýšení mortality.^{6,9,10} Vzhledem k heterogenitě echokardiografických markerů dysfunkce pravé komory použitých v různých studiích není jednoznačné, který z těchto parametrů lze v klinické praxi spolehlivě zohlednit při indikaci k trombo-

Tabulka 1 Základní riziková stratifikace pacientů s plicní embolií s volbou léčebné strategie

	Hemo- dynamická nestabilita*	Echokardio- grafické markery dilatace, dysfunkce PK a PH	Kardio- markery	Léčebná strategie
Masivní (high risk, mortalita > 15 %)	+	+	+	Trombolýza nebo embol- ektomie
Submasivní (medium risk, mortalita 3–15 %)	–	+/-0	+/-0	Antikoagu- lace nebo trombolýza dle vývoje stavu
Neriziková (mortalita < 3 %)	–	–	–	Antikoagu- lace

* Definovaná setrvalým poklesem systémového systolického krevního tlaku (sTK) < 90 mm Hg nebo nově vzniklým poklesem sTK o 40 mm Hg při vyloučení klinicky významné arytmiie, sepse nebo hypovolémie jako vyvolávající příčiny.

PH – plicní hypertenze, PK – pravá srdeční komora

lytické léčbě.^{11–14} V registru MAPPET-2 byla prokázána statisticky významná redukce mortality (4,7 % vs. 11,1 %) za cenu zvýšení výskytu velkých krvácivých příhod (22 % vs. 7,8 %) ve skupině jedinců s tzv. non-high risk plicní embolií léčených trombolýzou v porovnání s antikoagulační terapií.¹⁵ Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie MAPPET-3 se zaměřením na skupinu jedinců se submasivní plicní embolií srovnávající trombolýtickou a antikoagulační léčbu neprokázala rozdíl v mortalitě mezi oběma studijními rameny. Oprávněnou námitkou byla samotná definice postižení pravé komory u randomizovaných jedinců (echokardiografie nebyla prováděna rutinně).¹⁶

V rámci rutinního echokardiografického vyšetření jedinců s plicní embolií je v praxi opomíjena diagnostika spontánního nebo provokovaného pravo-levého zkratu při PFO nebo jiné intrakardiální zkratové vady s rizikem paradoxní embolizace, septální abnormality a přítomnost transitorních trombů v pravostranných srdečních oddílech.

Foramen ovale patens (PFO) je fyziologická varianta charakterizovaná přítomností minimálního zkratového toku mezi laminami síňového septa s výskytem u 17–27 % neselektované populace s postupným poklesem prevalence ve vyšších věkových kategoriích. Jde o drobný kanál variabilního tvaru, který je lokalizován mezi laminami síňového septa primum a secundum. Tato remnantní struktura umožňovala v embryonálním životě extrapulmonální průtok arteriální krve z vena cava inferior přímo do levostranných srdečních oddílů a následně do systémového oběhu. Z funkčního hlediska je PFO za normální situace neprůchodné nebo je provázeno většinou hemodynamicky nevýznamným levo-pravým zkratovým tokem, který však nemusí být konstantní. V určitých situacích je tok přes PFO bidirekční, přičemž za předpokladu trvalého (prekapilární formy plicní hyper-

tenze) nebo přechodného (Valsalvův manévř nebo kašel) zvýšení tlaku v pravé síni dochází ke zvýraznění pravo-levé zkratové složky. Na základě výsledků autoptických analýz a echokardiografických studií se PFO vyskytuje až u 27 % obecné populace.^{17–19}

U jedinců s nově diagnostikovanou *ischemickou cévní mozkovou příhodou* (CMP) je tzv. kryptogenní (diagnóza *per exclusionem* bez identifikovatelné intrakardiální trombózy nebo arteriálního zdroje embolizace a bez nálezu onemocnění intrakraniálních mozkových tepen) nebo kardioembolizační etiologie nalezena až u 50 % pacientů mladších 55 let a u zhruba 25 % jedinců s CMP ve všech věkových kategoriích (obrázek 1).¹⁷ V dostupné literatuře existuje poměrně značný počet důkazů prokazujících asociaci kryptogenní CMP s nálezem PFO (OR 3,1) nebo aneurysmatu síňového septa (OR 6,1) jak v populaci mladších, tak i u starších jedinců.^{17,20,21} Závěry observačních studií publikovaných na toto téma nejsou zcela jednoznačné.^{22,23} Výše uvedené výsledky však naznačují kauzální souvislost mezi vznikem kryptogenní recidivující CMP a přítomností, morfologií PFO a rozsahem pravo-levého zkratu, zvláště u jedinců mladších než 55 let. Klinická manifestace paradoxní embolizace se však netýká výhradně oblasti centrálního nervového systému, ale v literatuře jsou popisovány i embolizace do koronárních a periferních systémových tepen.^{24–27}

Patogeneze embolizace do mozkových tepen

Základním patogenetickým mechanismem je paradoxní embolizace trombu přecházejícího ze žilního systému (většinou dolních končetin) přes kanál PFO do systémového oběhu. Morfologie PFO představuje jednu ze zásadních determinant rizika vzniku této ischemické komplikace (obrázek 2).^{28,29} Další možností vzniku embolizace do systémové cirkulace je *in situ* trombóza vzniklá přímo v kanále PFO v důsledku krevní stázy nebo hyperkoagulačního stavu (obrázek 3A). Zásadním předpokladem pro vznik paradoxní embolizace je trvalé nebo přechodné zvýšení tlaku v pravé síni, které umožní transfer trombotických hmot přes PFO. U jedinců s *akutní plicní embolií* je riziko

Obrázek 1 Magnetická rezonance mozku. A) Zobrazení v sekvenci FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Drobná vícečetná ischemická ložiska oboustranně fronto-parietálně. **B)** Vícečetná ischemická ložiska subkortikálně v bílé hmotě.

Obrázek 2 A) Nález hemodynamicky nevýznamného levo-právěho zkratového toku mezi laminami síňového septa typický pro foramen ovale patens v barevném dopplerovském zobrazení. B) Foramen ovale patens s minimálním průnikem sedmi mikrobublin echokонтрастní látky (šipka) z pravé síně (PS) do levé síně (LS). C) Masivní provokovaný průnik echokонтрастní látky přes foramen ovale patens do levé síně (šipka). D) TEE kontrola katetrizačně provedeného uzávěru foramen ovale patens pomocí Amplatzova okluderu – trakční tzv. minnesotský manévř k ověření stability polohy okluderu na síňovém septu.

paradoxní embolizace přes PFO samozřejmě vyšší, a to z důvodu velmi pravděpodobné přítomnosti trombotického zdroje paradoxní embolizace v žilním systému, navíc lze předpokládat, zejména u rozsáhlejších plicních embolií, vznik plicní hypertenze usnadňující průnik transitorních, původně žilních trombů přes PFO do velkého oběhu. Výskyt PFO s pravo-levým zkratem je popisován u 35 % jedinců s akutní plicní embolií. Skupina s prokázaným pravo-levým zkratovým tokem má prokazatelně dvojnásobné riziko hospitalizační mortality (33 % vs. 14 %) a více než pětinašobné zvýšené riziko ischemické cévní mozkové příhody (13 % vs. 2,2 %).³⁰

Diagnostika

I přes fakt, že nález PFO s pravo-levým zkratem je podle českých doporučení indikací k trombolytické léčbě,³¹ zůstává diagnostika tohoto specifického prognostického markeru v rutinní praxi často opomíjena. Navíc nemáme k dispozici spolehlivá data, která by potvrdila bezpečnost a vliv specifické léčby na redukci mortality pacientů s hemodynamicky stabilní formou akutní plicní embolie při současném výskytu PFO. Bidirekční tok přes PFO je navíc asociován s rizikem zvýšeného výskytu němých mozkových

infarktů (33 % vs. 2,2 %), které mohou být potenciálně invalidizující a mohou představovat závažný socioekonomický problém.³² Výskyt pravostranných transitorních trombů, které jsou specifickým markerem dysfunkce pravé komory a zároveň potenciálním embolizačním zdrojem do velkého oběhu, je potvrzena transthorakální echokardiografií u 4–18 % pacientů s akutní plicní embolií (obrázek 3B). Tento nález je silným negativním prediktorem s nutností volby reperfuze strategie léčby.^{33–35}

Z hlediska srovnání přesnosti diagnostiky PFO s pravo-levým zkratem a pravostranných trombů pomocí transezofageální echokardiografie existuje teoreticky celá řada důvodů, které tuto modalitu upřednostňují před transthorakálním vyšetřením. Až 30 % jedinců nelze transthorakálně echokardiograficky vyšetřit. Jícnová echokardiografie umožňuje přímou vizualizaci síňového septa s dalšími markery rizika paradoxní embolizace (morfologie PFO, závažnost pravo-levého zkratu, přítomnost atriálního septálního aneurysmatu [ASA], Chiariho síťka, Eustachova chlopeč). Tímto vyšetřením jsme dále schopni vyloučit jiné příčiny paradoxní embolizace za přímé vizualizace pravostranných srdečních oddílů s plicnicí (suspekce na plicní arterio-venózní malformaci a perzistující levostrannou horní dutou žílu s anomálním

Obrázek 3 A) Transitorní trombus (šipka) v pravostranných srdečních oddílech při akutní plicní embolii. B) Foramen ovale patens s trombem v kanále ve 3D zobrazení jícnovou echokardiografií.

vústěním do levé síně). Zatím nejsou k dispozici literární údaje srovnávající kontrastní transthorakální a jícnovou echokardiografii v rizikové stratifikaci pacientů s hemodynamicky stabilní formou akutní plicní embolie. Dosud nebyl bohužel definován jednotně uplatňovaný algoritmus predikce krátkodobého rizika, zejména s využitím echokardiografického vyšetření ve vztahu k selekci pacientů s „non-high risk“ akutní plicní embolií k trombolytické nebo antikoagulační léčbě. Volba terapie u této skupiny pacientů je v praxi spíše intuitivní, založená (v příznivější variantě) na komplexním zhodnocení klinického stavu pacienta, přítomnosti kontraindikací k jednotlivým léčebným modalitám, výsledků laboratorních vyšetření kardiomarkerů a provedeného echokardiografického vyšetření. Nejednotný přístup k volbě léčby pacientů s akutní plicní embolií a intermediárním rizikem je dán zatím poměrně chudými literárními důkazy a nejednoznačnými výsledky studií. Metodika hodnocení echokardiografických parametrů dysfunkce, tlakového nebo objemového přetížení pravé komory postižení pravé komory je v jednotlivých studiích velmi heterogenní, což velmi znesnadňuje vyvozování obecného doporučení k selekci pacientů k reperfuční terapii pomocí echokardiografie. Diagnostika dalších rizikových prognostických prediktorů (PFO s pravo-levým zkratem nebo přítomnost transitorních trombů v pravostranných srdečních oddílech) je v praxi buď opomíjena, nebo vyžaduje specifický přístup (podání echokontrastní látky).

Terapie a následná profylaxe paradoxní embolizace

Průkaz PFO s bidirekčním tokem za pomoci kontrastní echokardiografie je podle doporučení České kardiologické společnosti indikací k reperfuční terapii plicní embolie.³¹

Otázka optimálního časování následné indikace katetrizačního uzávěru PFO v rámci profylaxe paradoxní embolizace není v současnosti jednoznačně vyřešena. Rutinní uzávěr PFO po předchozí kryptogenní ischemické CMP i mladších jedinců nelze doporučit. Na základě výsledku studie CLOSURE I není tato procedura spojena s redukcí výskytu recidiv embolizačních příhod v porovnání s farmakologickou profylaxí (antikoagulační nebo antiagregační terapie).³⁶ Dostupná epidemiologická data podporují indikaci uzávěru pomocí septálního okluderu u jedinců s recidivující, prokazatelně kryptogenní ischemickou CMP se suspektní paradoxně embolizační etiologií, zvláště je-li přítomno onemocnění zvyšující tlaky v pravé síni (např. plicní embolie), nebo je-li prokázána hluboká flebotrombóza.³⁷ Za recidivu lze považovat také výskyt předchozích, klinicky němě proběhlých mozkových infarktů s typickým nálezem na magnetické rezonanci mozku. Pokud nelze předpokládat elevaci tlaků v pravostranných srdečních oddílech, lze indikaci zvážit také u mladších pacientů (pod 55 let) se současně přítomným ASA a velkým pravo-levým zkratem (> 20 bublin v levé síni po provokačních manévrech). Katetrizační nebo chirurgický uzávěr defektu síňového septa je indikován v případě hemodynamicky významného levo-pravého zkratu ($Q_p/Q_s > 1,5$), dilatace pravé komory, plicní hypertenze, při velikosti defektu > 10 mm. Proběhlá ischemická cévní mozková příhoda s předpokladem paradoxní embolie je také důvodem k uzávěru defektu.³⁸⁻⁴⁰ Definitivní vyřešení otázky indikace katetrizačního uzávěru PFO u jedinců s kryptogenní CMP/TIA přinesou výsledky studií CLOSE a PC-trial. Indikace specifické farmakoterapie PFO (antikoagulační nebo antiagregační terapie) jako profylaxe recidivy ischemické cévní mozkové příhody není také jednoznačně stanovena. Jako racionální se jeví uvedené léky podávat dle standardních zvyklostí léčby a profylaxe recidivy ischemické CMP, zejména v případě současně prokázané hluboké žilní trombózy nebo aneurysmatu síňového septa.^{41,42} Samostatný chirurgický uzávěr PFO se v současnosti neprovádí, tento zákrok se indikuje pouze v případě sdruženého výkonu na věnčitých tepnách nebo chlopních.

Závěr

Asociace PFO a akutní plicní embolie představuje maligní kombinaci, po které je nutné aktivně a velmi časně pátrat za použitím kontrastní (optimálně jícnové) echokardiografie. Nevyřešeným a z hlediska běžné praxe důležitým problémem, jehož řešení zatím není bohužel podpořeno výsledkem randomizované studie, je časování a indikace trombolytické léčby. Dále není ani známa potřebná délka antikoagulační terapie pacientů s plicní embolií a potvrzenou přítomností PFO s bidirekčním tokem. Definitivně čekáme na vymezení

indikačních kritérií ke katetrizačnímu uzávěru foramen ovale patens u jedinců po prodělané plicní embolii.

Literatura

1. Noboa S, Mottier D, Oger E; on behalf of EPI-GETBO Study Group. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2720–2722.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
3. Modam B, Sharon E, Jelin W. Factors contributing to the incorrect diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1972;62:388–393.
4. Morpurgo M, Schmid C. Clinico-pathological correlations in pulmonary embolism. A prospective evaluation. *Prog Respir Res* 1980;13:8–15.
5. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–1171.
6. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M; for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
7. Bottiger BW. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583–1585.
8. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism; a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–229.
9. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125:1539–1545.
10. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:1685–1689.
11. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777–1781.
12. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by Echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573–1579.
13. Kucher N, Wallmann D, Carone A, et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1651–1656.
14. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez, et al. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303–305.
15. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–1171.
16. Konstantinides S. A randomized trial comparing alteplase plus heparin with heparin alone in patients with acute major pulmonary embolism. *NEJM* 2002;347:1143–1150.
17. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. 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.
18. Schneider B, Harath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1000–1009.
19. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–1746.
20. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262–2268.
21. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172–1179.
22. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797–802.
23. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440–445.
24. Agostoni P, Gasparini G, Sestro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart* 2004;90:e12. (www.heartjnl.com/cgi/content/full/90/3/e12).
25. Meier-Ewert HK, Labib SB, Schick EC. Paradoxical embolism in the left main coronary artery: Diagnosis by transesophageal echocardiography. *Mayo Clin Proc* 2003;78:103–106.
26. Carvalho J, Pinto JA, Vidoedo JC, et al. Paradoxical peripheral embolism – a rare and underestimated event. *Eur J Vasc Endovasc Surg Extra* 2009;17:36–38.
27. Erkut B, et al. Massive pulmonary embolism complicated by a patent foramen ovale with straddling thrombus: Report of a case. *Surg Today* 2006;36:528–533.
28. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398.
29. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* 2001;22:261–268.
30. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
31. Widimský J, Malý J, et al. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie. Verze 2007. Doporučení České kardiologické společnosti. *Vnitřní lékař* 2008;54(Suppl. 1):S25–S72.
32. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale. A prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009;40:3758–3762.
33. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245–2251.
34. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79:1433–1435.
35. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051–1053.
36. Safety and efficacy of the STARFlex septal closure system vs. best medical therapy in patients with a stroke or TIA due to presumed paradoxical embolism through a PFO. Presented by Dr. Anthony Furlan at the American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, November 15, 2010.
37. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
38. Steinberg DH, Staubach S, Franke J, et al. Defining structural heart disease in the adult patient: current scope, inherent challenges and future directions. *Eur Heart J* 2010;12(Suppl E):E2–E9.
39. Delgado V, van der Kley F, Schalij MJ, et al. Optimal imaging for planning and guiding interventions in structural heart disease: a multi-modality imaging approach. *Eur Heart J* 2010;12(Suppl E):E10–E23.
40. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:461–464.
41. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, et al. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: A meta-analysis. *Neurology* 2009;73:89–97.
42. Sacco RL, Adams R, Albert G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* 2006;37:577–617.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011