

Interwencyjne zamykanie przetrwałego otworu owalnego (PFO) w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych

Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Wrodzonych Wad Serca u Młodocianych i Dorosłych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Aleksander Araszkiewicz¹, Stanisław Bartuś², Marcin Demkow³, Marek Grygier¹, Zenon Huczek⁴, Monika Komar⁵, Radosław Pracoń³, Tadeusz Przewłocki⁵, Robert Sabiniewicz⁶, Grzegorz Smolka⁷, Maria Olszowska⁵, Wojciech Wójcikowski⁷

- 1 I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań
- 2 II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
- 3 Klinika Choroby Wieńcowej i Strukturalnych Chorób Serca, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Wyszyńskiego, Warszawa
- 4 I Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa
- 5 Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
- 6 Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk
- 7 Klinika Kardiologii i Wad Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

SŁOWA KLUCZOWE

przetrwały otwór
owalny, prewencja
incydentów
zakrzepowo-
zatorowych,
interwencyjne
zamykanie

STRESZCZENIE

Przetrwały otwór owalny (PFO) to połączenie między przedsionkami serca, które jest pozostałością po krążeniu płodowym. Udowodniono, że obecność PFO wiąże się z częstszym występowaniem wielu schorzeń, w tym udaru niedokrwinnego mózgu i nawracających przejściowych incydentów niedokrwiniowych na tle zakrzepowo-zatorowym. Zamykanie PFO budziło kontrowersje, lecz w ostatnio opublikowanym stanowisku Europejskie Stowarzyszenie Przeszkórnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych (EAPCI) we współpracy z 7 towarzystwami naukowymi, odwołując się do najnowszych badań klinicznych z randomizacją, wyraźnie zalecili przeszskórne zamknięcie PFO w zapobieganiu nawrotom incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W związku z powyższym oraz przez wzgląd na spodziewane częstsze wykonywanie zabiegów przeszskórnego zamykania PFO grupa ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Wrodzonych Wad Serca u Młodocianych i Dorosłych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowała poniższą opinię, ujednoliciła zasady dotyczące diagnostyki PFO, wskazań oraz metod wykonywania zabiegów i odnosząc je do polskich warunków i doświadczeń.

SKRÓTY

AF (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków
ASA (*atrial septal anerysm*) – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej
CS (*cryptogenic stroke*) – udar kryptogeny
DAPT (*dual antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplateletowa
EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) – Europejskie Stowarzyszenie Przeszkórnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych

ESUS (*embolic stroke of undetermined source*) – udar bez innej uchwytnej przyczyny
FDA – Food and Drug Administration
HAPE (*high-altitude pulmonary edema*) – wysokościowy obrzęk płuc
IZW – infekcyjne zapalenie wsierdza
OAC (*oral anticoagulants*) – doustny antykoagulant
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PFO (*patent foramen ovale*) – przetrwały otwór owalny

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Aleksander
Araszkiewicz, I Klinika
Kardiologii Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu,
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań,
tel.: +48 608 574 375,
e-mail: aaraszkiewicz@interia.pl
© Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Warszawa 2019

RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją
TCD (*transcranial Doppler*) – przezczaszkowe badanie dopplerowskie
TEE (*transesophageal echocardiography*) – echokardiografia przezprzełykową

TIA (*transient ischemic attack*) – przejściowy atak niedokrwienny
TTE (*transthoracic echocardiography*) – echokardiografia przezklatkowa

Wprowadzenie

Przetrwały otwór owalny (PFO) stanowi pozostałość po otworze owalnym, który w życiu płodowym umożliwia przepływ utlenowanej krwi między prawym a lewym przedsionkiem serca. Na skutek zmian ciśnień w przedsionkach, które zachodzą po urodzeniu, otwór owalny ulega w większości przypadków zamknięciu w ciągu pierwszych 2 lat życia.^{1,2} U niektórych osób nie zamyka się jednak całkowicie i w jego miejscu pozostaje kanał pomiędzy *septum primum* a *septum secundum*, o średniej długości około 5 mm oraz zróżnicowanych kształtach. Na podstawie wyników badań autopsyjnych częstość występowania PFO w populacji ogólnej ocenia się na 20–28%. Samej obecności PFO nie uznaje się za patologię.^{3,4} Zaobserwowano, że częstość występowania PFO w populacji zmniejsza się wraz z wiekiem i wynosi około 34% w pierwszych 3 dekadach życia, 25% między 4. a 8. dekadą i 20% w dekadzie 9.³⁻⁵ Tłumaczy się tę prawidłowość późnymi samoistnymi zamknięciami PFO lub większą śmiertelnością w grupie pacjentów z PFO.⁴ W sytuacjach zwiększenia ciśnienia w prawym przedsionku może dochodzić do otwarcia kanału i wystąpienia krótkotrwałego przecieku prawo-lewego oraz potencjalnego przedostania się materiału zatorowego do krążenia dużego.¹⁻⁸ Ponadto możliwe jest również formowanie i uwalnianie skrzepliny z kanału PFO, zwłaszcza przy współwystępowaniu tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej (ASA). Istotną rolę w różnych patologiach mogą odgrywać substancje wazoaktywne, które w warunkach prawidłowych ulegają degradacji w płucach, natomiast w przypadku obecności PFO oddziałują na krążenie mózgowe, a poza nimi także pęcherzyki azotu.⁶⁻⁸

Od wielu lat toczy się debata na temat związku między PFO a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym najpoważniejszym – uda-

rem niedokrwiennym mózgu.⁴⁻¹⁰ Niemal połowę wszystkich udarów niedokrwiennych u pacjentów <55. roku życia stanowią udary kryptogenne (CS), czyli według obecnej nomenklatury udary bez innej uchwytnej przyczyny (ESUS), a PFO stwierdza się w tej grupie nawet u 40–61% chorych (kryteria diagnostyczne – zob. TAB. 1).^{11,12} Stwierdzono także, że obecność PFO 3-krotnie zwiększa ryzyko powtórnego incydentu niedokrwiennego.⁵⁻⁷ Związek PFO z udarem niedokrwiennym mózgu udowodniono nie tylko u młodszych (<55. rz.), ale również u starszych pacjentów.¹²

Koncepcja zatorowości skrzyżowanej (paradoksalnej) w wyniku przedostania się materiału zatorowego przez przetrwałe połączenie pomiędzy prawym a lewym przedsionkiem jako przyczyny udaru mózgu, przejściowego ataku niedokrwiennego (TIA) lub zatorowości obwodowej, w tym zawału serca, została dobrze udokumentowana w literaturze.^{3-7,13,14} Oprócz ESUS sugeruje się również istnienie związku przyczynowo-skutkowego między PFO a takimi jednostkami chorobowymi, jak: *platypnoë-orthodeoxia*,^{15,16} choroba dekompresyjna nurków,¹⁷⁻¹⁹ migrena z aurą²⁰⁻³⁴ czy wysokościowy obrzęk płuc (HAPE).³⁵⁻³⁷ Opisywano także korelację pomiędzy PFO a zatorowością obwodową.³⁸⁻⁴² Stwierdzono ponadto, że PFO jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i niepożądanych zdarzeń klinicznych u chorych z maszyną zatorowości skrzyżowanej zwiększającą również niektóre czynniki anatomiczne. Poza wspomnianym tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej są to: zastawka (fałd) Eustachiusza, siatka Chiariego oraz obecność dużego, spontanicznego przecieku lewo-prawego.⁴⁴⁻⁴⁵

Przecewnikiowe przezskórne zabiegi zamknięcia PFO jako pierwsi przeprowadzili

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne udaru mózgu z nieznanej przyczyny (dawniej udar kryptogeny; ESUS). Na podstawie Hart i wsp.¹⁰

udar niedokrwienny nielakunarny stwierdzony na podstawie TK lub MR (ognisko podkorowe $\geq 1,5$ cm w TK lub ≥ 2 cm w MR)
nieobecność istotnych blaszek miażdżycowych w tętnicach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych (>50% światła naczynia)
nieobecność źródeł zatorowości wewnątrzsercowej (migotanie/trzepotanie przedsionków, stwierdzone skrzepliny wewnątrzsercowe, śluzak lub inne nowotwory lewego przedsionka, stenoza mitralna, ostry zawał serca w ostatnich 4 tyg., wegetacje zastawkowe, LVEF <30%)
nieobecność innych przyczyn udaru (np. zapalenia naczyń, dyssekcji, migreny, nadużycia leków, zatrucia)

Skróty: LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MR – rezonans magnetyczny, TK – tomografia komputerowa

w 1992 roku Bridges i wsp.,⁴⁶ a w 1997 po raz pierwszy implantowano najpopularniejsze obecnie dwudyskowe urządzenie Amplatza.⁴⁷ Od tego czasu trwają badania nad skutecznością i bezpieczeństwem zamykania PFO u chorych z ESUS lub zatorowością obwodową z użyciem różnych typów urządzeń. Długoterminowe badania obserwacyjne sugerowały, że zamknięcie PFO u pacjentów z incydentami niedokrwienymi zmniejszały – w porównaniu z terapią lekami przeciwplatekcyjnymi lub przeciwzakrzepowymi – częstość powtórного udaru.⁴⁸⁻⁵⁰ Ostatnio opublikowano również wyniki kilku prospektywnych badań klinicznych z randomizacją (RCT), które weryfikowały hipotezę dotyczącą skuteczności przezcewnikowego zamykania PFO w prewencji niedokrwienych incydentów zakrzepowo-zatorowych, zarówno mózgowych, jak i obwodowych.⁵¹⁻⁵³ Potwierdzają one długotrwały skuteczny efekt kliniczny zamknięcia PFO.⁵⁴⁻⁵⁶

Wciąż jednak istnieje wiele kontrowersji i niejednoznaczności dotyczących kwalifikacji pacjentów do zabiegu, typów stosowanych zapinek oraz optymalnej terapii około- i pozabiegowej. W dotychczasowych europejskich i amerykańskich wytycznych nie zalecano rutynowego zamykania PFO w prewencji udarów/TIA, tyle że publikowano te dokumenty, zanim się pojawiły wyniki nowych RCT na ten temat.⁵⁷⁻⁵⁹ Ostatnio ukazały się jednak wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Przeszkórnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych (EAPCI) oraz 7 innych towarzystw europejskich, których autorzy, odwołując się do najnowszych RCT, w sposób jednoznaczny zalecają przeszskórne zamykanie PFO jako metodę zapobiegania powtórnym incydentom zakrzepowo-zatorowym.⁶⁰

W związku z powyższym oraz przez wzgląd na spodziewane zwiększenie częstości wykonywania zabiegów przeszskórnego zamknięcia PFO grupa ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Wrodzonych Wad Serca u Młodocianych i Dorosłych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AISN PTK) opracowała poniższą opinię, ujednolicając zasady dotyczące diagnostyki, wskazań, sposobu wykonywania zabiegów oraz opieki pozabiegowej i odnosząc je do polskich warunków i doświadczeń.

Obecny stan wiedzy naukowej – badania z randomizacją

Wyniki bardzo licznych badań obserwacyjnych, prowadzonych bez randomizacji, wskazywały na zmniejszenie częstości występowania ponownego udaru mózgu u chorych po ESUS, u których zamknięto PFO, w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie farmakologicznie.⁶¹⁻⁶³ Niestety negatywne wyniki 3 pierwszych RCT (CLOSURE 1 [Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale], PC Trial [Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism] oraz krótkiej obser-

wacji badania RESPECT [Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke]), które dotyczyły skuteczności przezcewnikowego zamykania PFO w prewencji wtórnej incydentów naczyniowo-mózgowych u chorych po ESUS, przyniosły duże rozczarowanie⁵¹⁻⁵³ i wzbudziły wiele kontrowersji oraz wątpliwości metodologicznych.⁶⁴ Pomimo że 2 opublikowane metaanalizy powyższych badań wskazywały na przewagę leczenia interwencyjnego nad zachowawczym, kwalifikacja do takowych zabiegów przez wiele lat była przedmiotem polemiki, zwłaszcza w środowisku neurologów.⁶⁴⁻⁶⁶

Prawdziwym przełomem w tej dziedzinie wydają się opublikowane w 2017 roku wyniki 3 RCT (REDUCE, CLOSE i odległych wyników badania RESPECT) porównujących leczenie interwencyjne z farmakoterapią w grupie chorych po przebytym ESUS, u których się stwierdza obecność PFO.⁵⁴⁻⁵⁶ W 2018 roku ukazały się wyniki badania DEFENSE-PFO, kolejnego RCT, które również potwierdziły skuteczność terapii interwencyjnej w grupie pacjentów z PFO wysokiego ryzyka.⁶⁷

W **TABELI 2** przedstawiono najważniejsze dane kliniczne dotyczące powyższych badań, które wskazują na przewagę leczenia interwencyjnego nad leczeniem farmakologicznym.

Diagnostyka przetrwałego otworu owalnego

Czułość i specyficzność echokardiografii przezklatkowej (TTE) w wykrywaniu PFO wynoszą odpowiednio 46 i 99%.⁶⁸ Dokładność metody wzrasta przy obrazowaniu z użyciem drugiej składowej harmonicznej, zależy także od doświadczenia pracowni i przyjętych kryteriów (takich jak liczba mikropęcherzyków rejestrowanych w lewym przedsionku [LA] i czas ich pojawiania się).⁶⁹

Dokładniejszym badaniem jest echokardiografia przezprzeżykową (TEE).^{69,70} Ocena powinna obejmować rozmiar i grubość *septum secundum*, długość tunelu PFO, szerokość (separację ścian) tunelu, odległość PFO od żyły głównej górnej i dolnej, ruchomość przegrody międzyprzedsionkowej (w przypadku ASA), a także obecność dodatkowych struktur lub ubytków w jej obrębie. W badaniu tym w niektórych przypadkach możliwe jest również uwidocznienie przepływu – zarówno prawo-lewego, jak i lewo-prawego – w obrazowaniu metodą doplera z kodowaniem kolorem, w zależności od stosunku ciśnień w przedsionkach.⁷¹ Zwykle jednak dla potwierdzenia drożności kanału PFO konieczne jest (podobnie jak w TTE) użycie echokardiograficznego środka kontrastowego z jednoczesnym wykonaniem manewru zwiększającego ciśnienie w prawym przedsionku.

Podczas diagnostyki PFO jako środek kontrastowy powszechnie stosuje się mieszaninę soli fizjologicznej (0,9% NaCl) z powietrzem (w celu uniknięcia kontaminacji rekomenduje się pobranie powietrza przez filtr antybakteryjny). Dodat-

TABELA 2. Podsumowanie wyników najnowszych badań klinicznych z randomizacją dotyczących interwencyjnego zamykania przetrwałego otworu owalnego u chorych po przebytym kryptogennym udarze mózgu

Nazwa badania	Grupa badana	Stosowany okluder	Leczenie zachowawcze	Punkty końcowe	Inne
RESPECT⁵⁴	po kryptogennym udarze mózgu; wiek: 18–60 lat; n = 980 chorych; randomizacja 1:1	Amplatzer PFO Occluder	kwas acetylosalicylowy warfaryna klopidogrel acetylosalicylowy z dipyrydamolem	ponowny udar: 18 chorych w grupie interwencyjnej i 28 chorych w grupie leczenia zachowawczego (RRR 45%; HR 0,55; 95% CI 0,31–0,999; p = 0,046) ponowny udar (po uwzględnieniu skali ASCOD): 10 chorych w grupie interwencyjnej i 23 chorych w grupie leczenia zachowawczego (RRR 72%; HR 0,38; 95% CI 0,18–0,79; p = 0,007)	analiza podgrup: największe korzyści z zamknięcia PFO w porównaniu z leczeniem farmakologicznym odnoszą chorzy z tętniakami przegrody międzyprzedsionkowej oraz z dużym przeciekiem prawo-lewym
CLOSE⁵⁵	po kryptogennym udarze mózgu ze stwierdzonym PFO wysokiego ryzyka (tętniak przegrody międzyprzedsionkowej i/lub duży przeciek prawo-lewy); wiek: 18–60 lat; n = 663 chorych randomizacja: 1) grupa 1, randomizacja 1:1:1 (bez przeciwskażeń do OAC; n = 524); zamknięcie PFO w połączeniu z długoterminową terapią przeciwkrwotoczną samo leczenie przeciwkrwotoczne OAC 2) grupa 2, randomizacja 1:1 (z przeciwskażeniami do OAC; n = 129); zamknięcie PFO z łącznym stosowaniem terapii przeciwkrwotocznej samo leczenie przeciwkrwotoczne	11 typów okcludera (w zależności od indywidualnych preferencji operatora)	kwas acetylosalicylowy warfaryna klopidogrel	w grupie chorych po zamknięciu PFO nie wystąpił żaden udar, w grupie leczenia zachowawczego wystąpiło 14 udarów (HR, 0,03; 95% CI 0–0,26; p<0,001) 5-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia udaru mózgu oszacowane na podstawie krzywej Kaplan-Meiera wyniosło 0% w grupie inwazyjnej i 4,9% w grupie leczonej zachowawczo	Złożony punkt końcowy (udar mózgu, TIA lub zatorowość obwodowa) występował istotnie statycznie rzadziej u chorych, którym zamknięto PFO, w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie przeciwkrwotocznie (3,4% vs 8,9%; HR 0,39; 95% CI 0,16–0,82; p=0,01).
REDUCE⁵⁶	po kryptogennym udarze mózgu ze stwierdzonym PFO; wiek: 18–59 lat; n = 664 chorych; randomizacja 2:1	Helex Septal Occluder Cardioform Septal Occluder	kwas acetylosalicylowy klopidogrel	ponowny udar – 6 chorych (1,4%) w grupie interwencyjnej i 12 chorych (5,4%) w grupie zachowawczej (RRR 77%; HR, 0,23; 95% CI, 0,09–0,62; p = 0,002) jawny klinicznie udar mózgu lub wystąpienie nowych, niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych w badaniach obrazowych – 22 chorych (5,7%), u których zamknięto PFO, oraz 20 chorych (11,3%) w grupie leczonej tylko lekami przeciwkrwotocznymi (RRR 0,51; 95% CI 0,29–0,91; p = 0,04)	liczba nowych, niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych podobna w obu grupach – 17 (4,4%) w grupie interwencyjnej oraz 8 (4,5%) w grupie leczenia przeciwkrwotocznego (p = 0,97)
DEFENSE-PFO⁶⁷	po kryptogennym udarze mózgu z PFO wysokiego ryzyka (rozmiar ≥2 mm, nadmierna ruchomość przegrody międzyprzedsionkowej); n = 120; randomizacja 1:1; czas obserwacji: 2 lata	Amplatzer PFO Occluder	kwas acetylosalicylowy klopidogrel warfaryna (u 25%)	złożony punkt końcowy: udar, TIA, zgon sercowy, krwawienie wg TIMI-defined Major Bleeding w grupie PFO bez incydentów; w grupie leczonej zachowawczo 12,9% incydentów, w tym n = 5 udarów mózgu, n = 1 krwawienie wewnątrzkrążkowe, n = 1 TIA i n = 2 duże krwawienia (log rank p = 0,013)	w grupie interwencyjnej 2 × incydent AF bez następstw klinicznych, 1 × plyn w worku osierdźowym, 1 × tętniak rzekomy w miejscu wkłucia

Skróty: AF – migotanie przedsionków, ASCOD – miażdżyca, choroba małych naczyń wieńcowych, patologia serca, inne przyczyny, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, OAC – doustny antykoagulant, PFO – przetrwały otwór owalny, TIA – przemijający atak niedokrwienny

TABELA 3. Podstawowe metody diagnostyki przetrwałego otworu owalnego

Zaleca się rozpoznawanie PFO za pomocą echokardiografii przezprzełykowej (TEE) z zastosowaniem echokardiograficznego środka kontrastowego oraz z jednoczesnym wykonaniem manewru zwiększającego ciśnienie w prawym przedsionku

Obecność przecieku prawo-lewego można również wykryć za pomocą przezczaszkowego badania dopplerowskiego (TCD) jednej z dużych tętnic śródczaszkowych, wykonując rejestrację z podaniem kontrastu (jak podczas badania echokardiograficznego) zarówno podczas swobodnego oddychania, jak i w czasie próby Valsalvy

Skróty: TCD – przezczaszkowe badanie dopplerowskie, TEE – echokardiografia przezprzełykowa



RYCINA 1. **A** – Amplatzer™ PFO Occluder, Abbott Vascular; **B** – Amplatzer™ Multifenestrated (Cribiform) Septal Occluder, St. Jude Medical/Abbott Vascular; **C** – koszulka dostarczająca Amplatzer™ TorqVue™ 45°; **D** – GORE® CARDIOFORM Septal Occluder, Gore Medical; **E** – uchwytniający GORE® CARDIOFORM Septal Occluder, Gore Medical; **F** – Figulla® Flex II, Occlutech; **G** – CeraFlex™ PFO Occluder, Lifetech Scientific; **H** – Nit-Occlud® PFO, PFM Medical

kowe zwiększenie stabilności uzyskanych mikro-pęcherzyków powietrza i zwiększenie czułości badania można uzyskać, dodając do tej mieszaniny odrobinę krwi pacjenta.⁶⁹ Do przejściowego zwiększenia ciśnienia w prawym przedsionku wykorzystuje się próbę Valsalvy. Powinno się go wykonywać przez około 10 sekund, przy czym kontrast echokardiograficzny należy podawać przez około 8 sekund, rozpoczynając w tym czasie rejestrację obrazu. U osób, u których nie da się wykonać tego manewru właściwie, zaleca się delikatny ucisk okolicy nadbrzusza trwający około 10–20 sekund, zwalniany bezpośrednio przed podaniem kontrastu lub w jego trakcie. Jednoznacznym potwierdzeniem obecności PFO jest uwidocznienie pęcherzyków powietrza przechodzących przez kanał, choć za diagnostyczne

przyjmuje się również pojawianie się pęcherzyków powietrza w lewym przedsionku w 3–6 cyklu serca po podaniu kontrastu – ich późniejsze ujawnienie można wiązać z obecnością komunikacji pomiędzy dużym a małym krążeniem na innym poziomie (w niektórych ośrodkach za diagnostyczne przyjmuje się pojawianie się pęcherzyków w LA jedynie podczas pierwszych 3 cykli serca). Czułość TEE z kontrastem w wykrywaniu PFO szacuje się na około 90%.⁷²⁻⁷⁴

Trójwymiarowe obrazowanie podczas TEE pozwala w wielu przypadkach dokładnie prześledzić anatomię kanału PFO oraz uwidocznienie przechodzenia pęcherzyków podczas badania kontrastowego, w tym ostatnim należy jednak pamiętać o istotnie mniejszej rozdzielczości czasowej uzyskanych obrazów.⁷⁵

Obecność przecieku prawo-lewego można również wykryć za pomocą przezczaszkowego badania dopplerowskiego (TCD) jednej z dużych tętnic śródczaszkowych,⁷⁶ wykonując rejestrację z podaniem kontrastu (jak podczas badania echokardiograficznego) zarówno podczas swobodnego oddychania, jak i w czasie próby Valsalvy. Wykorzystuje się do tego głowicę 2 MHz, najczęściej umieszczając ją w okolicy skroniowej – pozwala to uwidocznienie przepływ w tętnicach przedniej lub środkowej i tylnej mózgu po badanej stronie u około 80% pacjentów (w pozostałych przypadkach konieczne może być wykorzystanie innych okien akustycznych). Wyższą dokładność badania uzyskuje się, wykorzystując tryb *power M-mode*. Badanie to cechuje się wprowadzającą dużą czułością i specyficznością (odpowiednio 97 i 93%),⁷⁷ lecz nie pozwala na ustalenie poziomu przecieku. Zaletą TCD jest możliwość ilościowej oceny stopnia przecieku – powszechnie stosuje się tutaj skalę opracowaną przez Spencera (stopnie 0–5; za wynik potwierdzający obecność przecieku uważa się stopień ≥ 3) – zob. **TABELA 3**.

Technika leczenia interwencyjnego – dostępne urządzenia

Zabieg przezcewnikowego zamknięcia PFO wykonuje się w znieczuleniu ogólnym, analgosedacji lub w znieczuleniu miejscowym, najczęściej z dostępu z prawej żyły udowej wspólnej.^{4-5,78} W jego trakcie obowiązuje heparynizacja z docelowym czasem ACT 250–300 s. Zaleca się ponadto profilaktyczne dożylnie podanie antybiotyku (np. cefazolina 1 g i.v.) 30–60 minut przed zabiegiem.

Prowadnik 0,035 cali z miękkim końcem typu J wprowadza się pod kontrolą fluoroskopową do prawego przedsionka, a następnie kieruje się go za pomocą cewnika wielozadaniowego (Amplatza lub typu Cournand [4,5–6F]) przez kanał PFO do lewego przedsionka. Końiec cewnika umieszcza się w lewej górnej żyły płucnej. W sytuacjach wyjątkowych, szczególnie w przypadku długiego kanału PFO lub współistnienia niewielkich przecieków przez ubytek

ASD typu 2, niezbędne bywa nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej.⁷⁹

Po wymianie przewodnika na sztywny, długi przewód 0,035 cala z 3 cm miękkim końcem typu J (np. Extra Stiff 0,035 Amplatz Wire) wprowadza się do lewego przedsionka specjalnie dopasowaną koszulkę doprowadzającą urządzenie (8–9F). Po umieszczeniu jej końca w centralnej części lewego przedsionka usuwa się z niej rozszerzacz wraz z przewodnikiem. Powinno się to robić powoli, utrzymując proksymalny koniec koszulki doprowadzającej poniżej poziomu serca aż do uzyskania obfitego wypływu krwi, aby uniknąć embolizacji powietrzem. Kolejnym etapem zabiegu jest implantacja urządzenia przez koszulkę doprowadzającą. Na rynku dostępnych jest wiele urządzeń (a ich liczba wciąż rośnie) przeznaczonych do przezcewnikowego zamknięcia PFO (RYC. 1). W zdecydowanej większości są to 2-dyskowe okludery, implantowane w podobny sposób.⁸⁰ Zasady rozmiarowania i implantacji oraz charakterystyczne cechy wybranych urządzeń zebrano w TABELI 4. Technologię przezcewnikowego zakładania szwów w celu uszczelnienia przetrwałego kanału PFO zaczyna się dopiero wdrażać do praktyki klinicznej (np. NobleStitch™ EL, Heartstitch, Fountain Valley, CA, USA).

Na ostatnim etapie zabiegu optymalnym sposobem na uzyskanie hemostazy jest wykorzystanie szwu skórno-skórnego typu „Z”, alternatywnie można użyć tradycyjnego opatrunku uciskowego lub odpowiednio dopasowanego urządzenia zamykającego.⁸¹

Obrazowanie okołozabiegowe

Obrazowanie echokardiograficzne służy do identyfikacji PFO oraz wyselekcjonowania z dużej populacji osób z PFO chorych, u których jest on rzeczywiście istotny hemodynamicznie i stanowi potencjalne zagrożenie.

Kwalifikacja do leczenia interwencyjnego

Złotym standardem w obrazowaniu PFO jest TEE. Badanie pozwala na identyfikację separacji blaszek kanału owalnego i oszacowanie istotności przecieku prawo-lewego. Pomiarów kanału PFO dokonuje się w projekcji podłużnej wysokiej w osi krótkiej, w spoczynku oraz w czasie wykonywania przez chorego próby Valsalvy po podaniu kontrastu do żyły odłokciowej.

Do zamknięcia ubytku kwalifikują się chorzy z drożnym kanałem owalnym i przeciekiem prawo-lewym w spoczynku bądź w próbie Valsalvy. Uwidocznienie jedynie separacji blaszek bez przecieku na tym poziomie nie może być uznane za istotną patologię, w takim wypadku możemy mówić o „częściowo drożnym PFO”, a zatem o kanale nie w pełni drożnym, który nie powoduje przecieku.

Obrazowanie w trakcie zabiegu

Badanie TEE ma kluczowe znaczenie w procedurze przezskórnego zamknięcia PFO. Na wstępnym etapie pozwala na potwierdzenie przejścia cewnika przez kanał PFO, a sforsowanie „trudnych”, krętych lub wąskich kanałów możliwe jest wyłącznie pod kontrolą TEE. W czasie implantacji i rozprężania zapinki umożliwia natomiast precyzyjne uwidocznienie kanału i dysków implantu. Przed uwolnieniem implantu należy potwierdzić prawidłową pozycję zapinki i obecność ewentualnego przecieku rezydualnego, a ponadto zobrazować struktury anatomiczne w pobliżu zapinki (aortę, zastawkę mitralną, tętnicę okalającą, dach przedsionka), aby wykluczyć ewentualną kolizję. Ważne jest również sprawdzenie stabilności okludera. W każdym przypadku należy monitorować pojawienie się płynu w worku osierdziowym i innych możliwych powikłań (np. skrzepliny).

Kontrola pozabiegowa

Kontrola pozabiegowa powinna obejmować TTE – do roku po zabiegu wykonywane regularnie, a następnie w ramach corocznej kontroli. W razie wątpliwości w TTE należy uzupełnić diagnostykę o TEE. W badaniu echokardiograficznym należy uwidocznić pozycję zapinki, obecność ewentualnego przecieku rezydualnego, ocenić obecność płynu w worku osierdziowym oraz zidentyfikować inne możliwe powikłania (np. skrzeplinę, vegetację).

Wskazania do zabiegu

Kwalifikację do zabiegu w każdym przypadku powinna poprzedzać konsultacja neurologiczna. Opinia neurologa ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozpoznania ESUS i dalszej kwalifikacji pacjenta do interwencyjnego zamknięcia PFO lub leczenia farmakologicznego. Generalnie jeśli istnieją wskazania do przewlekłej doustnej antykoagulacji (OAC), takie jak: migotanie przedsionków (AF), pewne przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, trombofilia, wskazane jest raczej leczenie farmakologiczne niż zabieg przezcewnikowego zamykania PFO. U osób otrzymujących OAC z powodu współistniejącej zatorowości płucnej lub obciążonych zwiększonym ryzykiem nawrotu incydentów zakrzepowo-zatorowych pomimo terapii przeciwzakrzepowej można rozważać kwalifikację do zamknięcia PFO.^{57,82,83}

Uznanie u danego pacjenta związku przyczynowego między PFO a udarem mózgu zależy od oceny prawdopodobieństwa występowania innych przyczyn zatorowości i może być trudne. Należy przeprowadzić badania wykluczające inne podłoże udaru mózgu, takie jak: 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera (u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem AF) oraz USG tętnic szyjnych. Wskazane są także badania laboratoryjne pod kątem

TABELA 4. Typy urządzeń stosowanych do przeszskórnego zamykania przetrwałego otworu owalnego

Urządzenie (producent)	Opis (cechy, budowa, rozmiary, rozmiarowanie, implantacja)
Amplatzer™ PFO Occluder (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA)	<p>Najdłuższy dostępny na rynku okluder przeznaczony do przeznaczyniowego zamknięcia PFO; stoją za nim duże doświadczenie kliniczne oraz wyniki wieloośrodkowych RCT. Jest to samorozprężalne urządzenie, wykonane z nitinolu, wyłożone od wewnątrz materiałem poliestrowym. Składa się z 2 dysków połączonych wąską centralną talią. Jest dostępne w 3 rozmiarach: 18, 25 i 35 mm odpowiadających rozmiarowi dysku prawoprzedsionkowego.</p> <p>Specjalnie dostosowana koszulka doprowadzająca, o pojedynczej krzywiźnie (Amplatzer™ TorqVue™ 45°), występuje w rozmiarach 8F dla 2 mniejszych urządzeń oraz 9F dla urządzenia największego.</p> <p>Do wyboru urządzenia konieczny jest pomiar (TEE lub ICE) odległości pomiędzy PFO a 1. korzeniem aorty oraz 2. ujęciem żyły głównej górnej. Rozmiar dobiera się na podstawie mniejszego z 2 pomiarów: przy 9,0–12,4 mm – okluder 18 mm; 12,5–17,4 mm – okluder 25 mm; >17,5 mm okluder 35 mm. Przy najmniejszym pomiarze <9,0 mm implantacji się nie zaleca. Metodą alternatywną jest wykorzystanie balonu pomiarowego wypełnionego w kanale PFO. Rozmiar urządzenia stanowi ≥ 2-krotność wymiaru talii balonu. W praktyce wielu operatorów w większości przypadków wybiera standardowo okluder 18 mm lub 25 mm.</p> <p>Przy obecności tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej lub szczególnie grubej przegrody wtórnej optymalne, niezależnie od metody rozmiarowania, może być wykorzystanie większego urządzenia w celu pokrycia tętniaka i/lub lepszej stabilizacji urządzenia na przegrodzie.</p> <p>Po przykrojeniu okludera do odpowiednio dobranego przewodu wprowadzającego, umieszczeniu go w podajniku, przepłukaniu solą heparynizowaną i dokręceniu do koszulki doprowadzającej, urządzenie przesuwa się do dystalnego końca koszulki. Pod kontrolą skopii i TEE/ICE dysk lewoprzedsionkowy uwalnia się w centralnej części lewego przedsionka przez popchnięcie przewodu wprowadzającego i/lub zsuwanie koszulki doprowadzającej. Dysk przyciąga się do przegrody międzyprzedsionkowej i w prawym przedsionku uwalnia dysk prawoprzedsionkowy. Przed całkowitym odkręceniem urządzenia z przewodu wprowadzającego weryfikuje się pozycję okludera i szczelność przegrody w TEE/ICE. Test pociągania (<i>tug test</i>) pozwala potwierdzić stabilną pozycję urządzenia.</p>
GORE® CARDIOFORM Septal Occluder (Gore Medical, Flagstaff, Arizona, USA)	<p>Zapinka służy do przeznaczyniowego zamykania PFO i ASD typu 2. Jest zbudowana z wypełnionego szkieletu pokrytego politetrafluoroetylenem. Składa się z 2 dysków tego samego rozmiaru umieszczonych po obu stronach przegrody. Pętla dokująca obejmuje 3 przełoki umieszczone odpowiednio w dyskach prawo- i lewoprzedsionkowym oraz w talii.</p> <p>Okluder znajduje się w 75 cm, 10F, koszulce doprowadzającej z uchwytem uwalniającym, który umożliwia konfigurowanie pętli dokującej w celu załadowania, uwolnienia, zablokowania lub ponownego wciągnięcia okludera do koszulki. Ponowne wciągnięcie urządzenia do koszulki możliwe jest nawet po uwolnieniu pętli dokującej. Okluder występuje w 4 rozmiarach: 15, 20, 25, 30 mm, które odpowiadają średnicy dysku.</p> <p>Rozmiar urządzenia stanowi $\geq 1,8$-krotność wymiaru talii balonu pomiarowego. Podobnie jak w przypadku innych typów zapinek wielu operatorów używa zwykle standardowo rozmiaru 25 mm.</p> <p>W obecności tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej lub pogrubiałej przegrody wtórnej optymalne może być wykorzystanie większego urządzenia w celu pokrycia tętniaka i/lub lepszej stabilizacji urządzenia na przegrodzie.</p> <p>Po przepłukaniu układu dostarczającego heparynizowaną solą fizjologiczną i odpowiednim ustawieniu uchwytu uwalniającego przesuwa się zapinkę do lewego przedsionka w koszulce dostarczającej. Dysk lewoprzedsionkowy uwalnia się poprzez retrakcję koszulki dostarczającej. Manewry uchwytu uwalniającego pozwalają na uformowanie dysku lewoprzedsionkowego, który należy docisnąć do przegrody międzyprzedsionkowej, pociągając system w całości, a następnie uwolnić dysk prawoprzedsionkowy, manewrując uchwytem uwalniającym. Prawidłową pozycję okludera sprawdza się za pomocą TEE/ICE oraz w projekcji fluoroskopowej RAO <i>caudal</i> pokazującej symetryczny układ nitinolowego szkieletu urządzenia (kształt płatków kłwiatu). Kolejne manewry uchwytu uwalniają urządzenia ze sztywnej części przewodu wprowadzającego, lecz z pozostawieniem cienkiego przewodnika łączącego układ z okluderem. Pozwala to na ponowną ocenę stabilności i pozycji urządzenia nieskrępowanego sztywnym przewodem.</p>
Figulla® Flex II (Occlutech, Helsingborg, Szwecja)	<p>Urządzenie przeznaczone do przeznaczyniowego zamykania PFO.</p> <p>Zbudowane z nitinolowej siatki uformowanej w 2 dyski. Dostępne w 4 rozmiarach: 16/18, 23/25, 27/30 i 31/35 mm. Rozmiar 23/25 mm dostępny jest w wersji z dyskiem lewoprzedsionkowym o pojedynczej warstwie nitinolu, co zmniejsza ilość sztucznego materiału w lewym przedsionku. Dysk lewoprzedsionkowy stanowi jednolitą powierzchnię, bez wystającego centralnego rdzenia. System mocowania (typu kulka–gniazdo) okludera do przewodu wprowadzającego umożliwia większą swobodę przy pozycjonowaniu urządzenia po umieszczeniu na przegrodzie, ale przed całkowitym uwolnieniem. Zasady rozmiarowania i technika implantacji są analogiczne do tych, które się odnosi do urządzeń z rodziny Amplatzer.</p>
CeraFlex™ PFO Occluder (Lifetech Scientific, Shenzhen, China)	<p>Okluder przeznaczony do przeczewnikowego zamykania PFO. Ma budowę 2-dyskową. Nitinolowa siatka, z której jest zbudowany, została pokryta azotkiem tytanu w celu ograniczenia uwalniania nitinolu do krwi, przyspieszenia procesu gojenia oraz zmniejszenia struktury nitinolowej, a przez to zwiększenia podatności jego struktury. Dysk lewoprzedsionkowy ma jednolitą powierzchnię, bez wystającego centralnego elementu rdzenia. Politetrafluoroetylenowe wypełnienie zapewnia większą szczelność. System dostarczający umożliwia swobodne pozycjonowanie urządzenia w przegrodzie przed odłączeniem od przewodu wprowadzającego.</p>

Urządzenie (producent)	Opis (cechy, budowa, rozmiary, rozmiarowanie, implantacja)
Nit-Occlud® PFO (PFM Medical, Kolonia, Niemcy)	Okluder przeznaczony do przeciecznikowego zamykania PFO. Ma budowę 2-dyskową, uplecioną z pojedynczego drutu nitinolowego, przez co zarówno po stronie lewej, jak i prawoprzedstonkowej ma gładką powierzchnię bez wystającego centralnego rdzenia. ⁷⁹ Dysk lewoprzedstonkowy jest zbudowany z pojedynczej warstwy siatki nitinolowej, co zmniejsza ilość sztucznego materiału w lewym przedsionku. Urządzenie wyłożono dakronową membraną. Dostępne jest w 3 rozmiarach: 20, 26 i 30 mm, które odpowiadają średnicy dysków. Do dostarczenia urządzenia wykorzystywane są koszulki Mullins 45°, 9–10F. Rozmiarowanie zależy od pomiarów odległości kanału od korzenia aorty i ujścia żyły głównej górnej w TEE/ICE.
Hyperion™ PFO Occluder (Comed BV, Heerenveen, Holandia)	Okluder przeznaczony do przeznaczeniowego zamykania PFO. Ma budowę 2-dyskową. Występuje w wersji z centralnym rdzeniem wystającym ponad powierzchnię dysku lewoprzedstonkowego lub bez rdzenia, a także w wersji symetrycznej i asymetrycznej. Dostępne są 4 rozmiary 18, 24, 30 i 34 mm.
Atriasept occluder, (Cardia Inc., Eagan, Minnesota, USA)	Okluder przeznaczony do przeznaczeniowego zamykania PFO. Ma budowę 2-dyskową, każdy z dysków składa się z 6 nitinolowych drutów, które tworzą szkielet dla polifluoroetylenowego materiału pokrywającego. W urządzeniach najnowszej generacji zredukowano zawartość nitinolu oraz nitinolowych elementów narażonych na bezpośredni kontakt z krwią, co ma służyć ograniczeniu ryzyka reakcji alergicznych u pacjentów z nadwrażliwością na metale. Dostępne są 3 rozmiary: 20, 25 i 30 mm.

Skróty: ICE – echokardiografia wewnątrznaczernikowa, PFO – przetwarty otwór owalny, TEE – echokardiografia przezprzełykową

trombofilii. Do oceny klinicznego prawdopodobieństwa, że przyczyną udaru było PFO, może posłużyć skala RoPE (Risk of Paradoxical Embolism score).⁵⁷ Diagnostykę PFO oraz pozostałych istotnych uwarunkowań anatomicznych i czynników ryzyka przedstawiono szczegółowo we wcześniejszych rozdziałach („Diagnostyka PFO” oraz „Obrazowanie okołozabiegowe”). W **TABELI 5** zebrano czynniki kliniczne i anatomiczne, które zwiększają ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego u osób z PFO.

Na podstawie dostępnych RCT oraz badań obserwacyjnych eksperci AISN zalecają przezskórne przeciecznikowe zamykanie PFO we wskazaniach przedstawionych w **TABELI 6**.

Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe u chorych z interwencyjnym zamknięciem przetrwałego otworu owalnego

Wybór odpowiedniego rodzaju i czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego u chorych poddawanych zabiegowi przeciecznikowego zamknięcia PFO nie został do tej pory dowiedziony w specjalnie zaprojektowanych badaniach klinicznych. Stosowane w codziennej praktyce schematy leczenia są wynikiem konsensusu ekspertów, który najlepiej odzwierciedlają protokoły ostatnio opublikowanych dużych badań klinicznych, wskazujących na potencjalną korzyść z leczenia interwencyjnego w porównaniu z postępowaniem zachowawczym w prewencji wtórnej zatorowości ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Punktem wspólnym terapii przeciwzakrzepowej po zabiegu zamknięcia PFO, wymienianym w protokołach badań RESPECT, CLOSE i REDUCE, jest okołozabiegowe zastosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) przez ≤3 miesiące (można stosować 1–6 mies.).⁵⁴⁻⁵⁶ Po tym okresie bezterminowo (<5 lat) zaleca się kontynuację leczenia 1 lekiem przeciwpłytkowym, najczęściej kwasem acetylosalicylowym – zob. **TABELA 7**.

W rzadkich przypadkach konieczności wdrożenia OAC u pacjenta poddanego zabiegowi zamknięcia PFO terapię należy indywidualizować, w zależności od ryzyka krwawienia i ryzyka nawrotu incydentów zakrzepowo-zatorowych (np. stosować jedynie OAC lub dodatkowo lek przeciwpłytkowy przez 3 mies. po zabiegu).

Powikłania zabiegu przezskórnego zamykania przetrwałego otworu owalnego i ich leczenie

Przezskórne zamknięcie PFO jest procedurą skuteczną i bezpieczną. Metaanaliza 10 badań (obejmujących łącznie 1355 uczestników) wykazała występowanie dużych powikłań okołozabiegowych u 1,5%, a małych u 7,9% poddawanych tej procedurze pacjentów.⁶²

Powikłania zabiegu można podzielić na niespecyficzne, a więc mogące wystąpić podczas każdego zabiegu interwencyjnego lub diagno-

TABELA 5. Anatomiczne i kliniczne czynniki ryzyka udaru u pacjentów z przetrwałym otworem owalnym**anatomiczne czynniki ryzyka udaru u pacjentów z PFO**

- ASA z przesunięciem przegrody >10 mm, duży przeciek lewo-prawy (przechodzenie >25 pęcherzyków kontrastu lub przeciek widoczny w spoczynkowym badaniu dopplerowskim lub podczas próby Valsalvy)
- spoczynkowy przeciek prawo-lewy
- obecna zastawka (fałd) Eustachiusza o długości >10 mm lub siatka Chiariego
- długi tunel PFO

kliniczne czynniki ryzyka udaru u pacjentów z PFO

- nawracające epizody CS/ESUS lub TIA
- wiele ognisk niedokrwiennych w TK/MR mózgu
- wywiad DVT/PE lub trombofilia
- epizod niedokrwienny związany z próbą Valsalvy
- incydent niedokrwienny związany z długą podróżą/unieruchomieniem
- jednoczasowy epizod zatorowości płucnej i systemowej
- epizod niedokrwienny podczas terapii przeciwpłytkowej lub przeciwzakrzepowej

Skróty: ASA – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, CS – udar kryptogeny, DVT – zakrzepica żył głębokich, ESUS – udar bez uchwytnej przyczyny, MR – rezonans magnetyczny, PE – zatorowość płucna, PFO – przetrwały otwór owalny, TIA – przemijający atak niedokrwienny, TK – tomografia komputerowa

TABELA 6. Wskazania do przecewnikowego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego**Do zabiegu przecewnikowego zamknięcia PFO należy kierować pacjentów <60. rż.**

- po przebytych ESUS lub z TIA z potwierdzonymi zmianami niedokrwiennymi w obrazowych badaniach neuroradiologicznych (TK lub MR) lub po epizodzie zatorowości obwodowej (w tym po zawale serca pochodzenia zatorowego)

oraz

- z PFO z ≥ 1 anatomicznym lub klinicznym czynnikiem wysokiego ryzyka stwierdzonym w TEE z kontrastem

Zabieg przecewnikowego zamknięcia PFO należy rozważyć u pacjentów <60. rż.

- po przebytych ESUS lub TIA ze zmianami niedokrwiennymi w badaniach neuroradiologicznych lub zatorowości obwodowej (w tym po zawale serca pochodzenia zatorowego)

oraz

- z PFO stwierdzonym w TEE z kontrastem

Zabieg przecewnikowego zamknięcia PFO należy rozważyć u pacjentów w prewencji wtórnej oraz

- po epizodzie choroby dekompresyjnej nurków oraz z PFO stwierdzonym w badaniu TEE
- po HAPE oraz z PFO stwierdzonym w badaniu TEE

Zabieg przecewnikowego zamknięcia PFO można rozważyć, zwłaszcza jeżeli występują cechy wysokiego ryzyka, w prewencji pierwotnej u

- nurków głębokościowych
- wspinaczy górskich, alpinistów
- pilotów zawodowych, wojskowych, akrobacyjnych

Zabieg przecewnikowego zamknięcia PFO można rozważyć, zwłaszcza jeżeli występują cechy wysokiego ryzyka, u pacjentów

- z zespołem *platypnoë-orthodeoxia*
- z desaturacją wysiłkową (po wykluczeniu innych niż PFO przyczyn)
- z zespołem bezdechu sennego

Nie należy stosować zabiegu przezskórnego zamknięcia PFO u pacjentów

- z PFO bez przebytego ESUS lub bez ognisk niedokrwiennych w badaniach neuroradiologicznych – w prewencji pierwotnej epizodów niedokrwiennych
- z udokumentowanymi innymi przyczynami udaru (miażdżca tętnic szyjnych, migotanie przedsionków), które pomimo współistnienia PFO z większym prawdopodobieństwem niż PFO tłumaczą fakt wystąpienia udaru
- ze wskazaniami do przewlekłej antykoagulacji
- z migrenowymi bólami głowy bez zmian w badaniach neuroradiologicznych

Skróty: ASA – tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, DVE – zakrzepica żył głębokich, ESUS – udar bez uchwytnej przyczyny, HAPE – wysokościowy obrzęk płuc, MR – rezonans magnetyczny, PE – zatorowość płucna, PFO – przetrwały otwór owalny, TEE – echokardiografia przezprzełykową, TIA – przemijający atak niedokrwienny

TABELA 7. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego i przeciwplatekowego u pacjentów poddanych interwencyjnemu zamknięciu przetrwałego otworu owalnego

W trakcie samego zabiegu należy stosować u wszystkich chorych heparynę niefrakcjonowaną w dawce ok. 60 j.m./kg masy ciała w bolusie pod kontrolą ACT, tak aby uzyskać czas w granicach 250–300 s

Leczenie przeciwplatekowe powinno się wdrożyć przed zabiegiem lub tuż po nim. W przypadku braku wcześniejszego nasycenia lekami zaleca się zastosowanie dawki nasycającej 300 mg kwasu acetylosalicylowego i 300 mg kłopidogrelu

Po zabiegu taka podwójna terapia przeciwplatekowa powinna być stosowana w dawce podtrzymującej 75 mg (zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i kłopidogrel) przez 1–3 mies. Po tym okresie bezterminowo zaleca się kontynuację leczenia jednym lekiem przeciwplatekowym (najczęściej kwas acetylosalicylowy)

Skróty: ACT – czas krzepnięcia po aktywacji

TABELA 8. Rekomendacje dotyczące postępowania po interwencyjnym zamknięciu przetrwałego otworu owalnego

Zaleca się wykonywanie kontroli klinicznych i TTE w 1. dobie, po 4–6 tyg. oraz 6 i 12 mies. po zabiegu przezcewnikowego zamknięcia PFO

Profilaktykę infekcyjnego zapalenia wsierdza należy stosować przez 6 mies. po zabiegu, a u chorych z utrzymującym się rezydualnym przeciekiem lub innymi wadami (np. niedomykalnością mitralną) należy rozważyć profilaktykę dożywotnią

Powrót do pełnej aktywności fizycznej, łącznie z uprawianiem sportów, dozwolony jest w przypadkach niepowikłanych po 4 tyg. od implantacji zapinki

Badanie rezonansem magnetycznym jest bezpieczne (urządzenia 1,5–3 T) u chorego po upływie 6 tyg. od implantacji zapinki zawierającej nitinol

Skróty: PFO – przetrwały otwór owalny, TTE – echokardiografia przekłatkowa

stycznego (powikłania naczyniowe, infekcyjne, zakrzepowo-zatorowe, zatory powietrzne, przejściowe, okołozabiegowe zaburzenia rytmu serca), oraz specyficzne dla tej procedury.

Do tych drugich należą: resztkowy przeciek, powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym ponowny udar lub TIA, embolizacja urządzenia zamykającego, uszkodzenie struktur serca, zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie elementów zestawu oraz – zdarzająca się bardzo rzadko – erozja ściany przedsionka z zagrażającym uszkodzeniem ściany aorty.⁸⁴

Skuteczność zamknięcia PFO ocenia się wysoko. Częstość resztkowych przecieków szacuje się na około 2,3–15% i zależy ona od stosowanych metod diagnostycznych oraz od momentu oceny. Z upływem czasu obserwuje się zmniejszenie częstości resztkowych przecieków, co należy wiązać z postępującą endotelializacją implantu. Przeciek jest bezobjawowy, choć może zwiększać ryzyko wystąpienia ponownego udaru lub TIA, które szacuje się na około 0–4,9%.⁶²

Powikłania zakrzepowo-zatorowe występują z reguły w pierwszych miesiącach po implantacji. Skrzepliny związane z zestawem wymagają intensyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego.⁸⁵ Opisywano ich całkowite ustąpienie. Duże skrzepliny, grożące oderwaniem, mogą być wskazaniem do chirurgicznego usunięcia.

U części pacjentów po zamknięciu PFO obserwuje się migrenowe bóle głowy. Występują one jednak najczęściej u osób, u których tego typu dolegliwości zdarzały się już przez zabiegiem.

Jednym z poważniejszych powikłań około-zabiegowych jest przemieszczenie się urządzenia zamykającego, które występuje z częstością 0,7–1,2%,^{86,87} zdecydowanie rzadziej niż w przypadku zamknięcia ASD. Urządzenie może ulec embolizacji zarówno do jam lewego, jak i prawego serca. Możliwe jest przezskórne usunięcie implantu za pomocą systemów stosowanych do usuwania ciał obcych (pętla naczyniowa, szczypczyki, bioptry). Migracja urządzenia zamykającego może być wskazaniem do jego operacyjnego usunięcia. Późne migracje implantów należą do rzadkości.

Podczas implantacji urządzenia może dojść do uszkodzenia ścian przedsionków i przedostania się krwi do worka osierdziowego. Małe krwawienia nieraz ustępują samoistnie, większe mogą wymagać odbarczenia poprzez nakłucie worka osierdziowego lub interwencję kardiologiczną. Echokardiograficzna ocena worka osierdziowego powinna być jednym z istotnych elementów monitorowania zabiegu. Implantowany zestaw może oddziaływać z otaczającymi go elementami układu krążenia, powodując przetarcie jam serca i tamponadę. Przetarcie ściany aorty może z kolei prowadzić do wytworzenia przetoki aortalno-przedsionkowej.

Zaburzenia rytmu serca po implantacji zestawów do PFO manifestują się niekiedy przed-sionkowymi pobudzeniami dodatkowymi, rzadziej przejściowymi zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.^{88,89} Implantacja urządzeń do PFO zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się AF. Jest ono jednak zdecydowanie mniejsze niż w przypadku zamykania ASD, w którym oprócz oddziaływania implantu mamy do czynienia z zaburzeniami hemodynamicznymi. W badaniu CLOSE ryzyko wystąpienia AF wyniosło 4,6% vs 0,9% w grupie leczonej farmakologicznie.⁵⁵ W razie wystąpienia AF należy stosować leczenie zgodne z aktualnymi standardami.⁹⁰

Opisywano pojedyncze przypadki uszkodzenia lub złamania struktur implantów poprzednich generacji. Mogły one pozostać bezobjawowe lub oddziałując na struktury serca, prowadzić do ich przebicia. Nieprawidłowości konfiguracji zestawu w badaniu echokardiograficznym są wskazaniem do użycia fluoroskopii radiologicznej – najdokładniejszej metody oceny uszkodzeń zestawów.⁹¹

Postępowanie z pacjentami po interwencyjnym zamknięciu przetrwałego otworu owalnego

Postępowanie u chorych po zamknięciu przezskórnym obejmuje: 1) leczenie przeciwplatekowe (zob. rozdz. „Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekowe u chorych z interwencyjnym

TABELA 9. Rekomendacje dotyczące szkolenia operatorów wykonujących zabiegi przezskórnego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego

Zaleca się, aby operator szkolący się w przezcewnikowym zamykaniu PFO odbył najpierw pełne teoretyczne szkolenie dotyczące wskazań i kwalifikacji do zabiegu, przygotowania pacjentów, farmakoterapii okołozabiegowej, a także możliwych powikłań i ich leczenia

Szkolący się operator powinien wykonać ≥ 15 procedur zamknięcia PFO samodzielnie, lecz pod nadzorem, w celu nabycia umiejętności praktycznych

Zaleca się, aby w ośrodku, w którym wykonano dotąd < 25 procedur zamknięcia PFO, wykonywać zabiegi w obecności doświadczonego operatora (proktora), co umożliwi szkolenie personelu oraz ograniczenie ryzyka powikłań podczas pierwszych zabiegów

zamknięciem PFO"); 2) wizyty kontrolne po zabiegu wraz z oceną kliniczną i echokardiografią; 3) profilaktykę infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW).

Celem wizyt kontrolnych jest ocena skuteczności zamknięcia PFO oraz rozpoznanie ewentualnych powikłań. W wytycznych brak jednoznacznych danych dotyczących częstotliwości i czasu kontroli pozabiegowej, w związku z czym każdy ośrodek stosuje własny schemat postępowania (TAB. 8). Oceny chorego dokonuje się zazwyczaj w 1. dobie, po 4–6 tygodniach, po 6 i 12 miesiącach od zabiegu, a następnie co rok (bezterminowo). W razie wykrycia nieprawidłowości postępowanie z chorym i kolejne kontrole ustala się indywidualnie. Istotne jest opracowanie standardowych procedur w każdym ośrodku zajmującym się interwencyjnym zamykaniem PFO.

W trakcie wizyty kontrolnej oprócz badania fizykalnego należy wykonać EKG oraz TTE. W wypadku stwierdzenia lub podejrzenia nieprawidłowości w TTE należy wykonać TEE. W niektórych ośrodkach TEE wykonuje się rutynowo po 4–6 tygodniach od zabiegu. W wypadku stwierdzenia lub podejrzenia zaburzeń rytmu należy wykonać monitorowanie metodą Holtera.

Profilaktykę IZW należy – według ogólnych zasad i zgodnie z wytycznymi – stosować przez 6 miesięcy po zabiegu, a u chorych z utrzymującym się rezydualnym przeciekiem lub innymi wadami (np. niedomykalnością mitralną) rozważyć powtarzanie ich dożywotnio.⁹²

Powrót do pełnej aktywności fizycznej, łącznie z uprawianiem sportów, dozwolony jest w przypadkach niepowikłanych po 4 tygodniach od implantacji zapinki.⁹³

Badanie rezonansem magnetycznym (MR) uznaje się za bezpieczne (urządzenia 1,5–3 T) od 6. tygodnia po implantacji zapinki zawierającej nitinol (status Conditional według mrisafety.com). W przypadku zapinki Figulla Flex II (Occlutech, Helsingborg, Szwecja) badanie MR jest bezpieczne nawet bezpośrednio po zabiegu.

Zalecenia dotyczące szkolenia lekarzy do samodzielnego wykonywania zabiegów zamknięcia przetrwałego otworu owalnego

W celu optymalizacji wyników zabiegu zamknięcia PFO należy wykonywać w doświadczonych ośrodkach, które rutynowo przeprowadzają tego typu procedury oraz interwencje strukturalne na sercu. Konieczna jest współpraca z neurologiem. Dane z rejestrów dotyczących procedur zamykania ASD i PFO pokazują, że mała liczba zabiegów wykonanych w ciągu roku – zarówno w odniesieniu do indywidualnych operatorów, jak i ośrodków – łączy się z gorszymi wynikami leczenia.⁹⁴ Operatorzy odbywający szkolenie powinni posiadać wiedzę teoretyczną i umiejętności techniczne wymagane do bezpiecznego wykonywania tej procedury, aby zapewnić ograniczenie ryzyka powikłań. W USA, zgodnie z zaleceniami Food and Drug Administration (FDA), program szkoleniowy oprócz szkolenia teoretycznego obejmuje wykonanie 25 procedur pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Wydaje się, że od doświadczonych kardiologów interwencyjnych należy wymagać 15–20 zabiegów zamknięcia PFO wykonanych samodzielnie, lecz pod nadzorem doświadczonego operatora.^{95,96}

Zespół ekspertów AISN rekomenduje, aby szkolący się lekarz zdobył wiedzę teoretyczną dotyczącą wskazań i zasad kwalifikacji do zabiegów, przygotowania pacjentów, farmakoterapii okołozabiegowej oraz doboru wymiaru urządzenia i farmakoterapii pozabiegowej. Konieczna jest też wiedza na temat możliwych powikłań oraz ich zapobiegania i leczenia. Zalecamy obserwację zabiegów na żywo w czasie warsztatów dydaktycznych (zob. lista konferencji rekomendowanych przez AISN), przeprowadzanych w formie interaktywnej przez doświadczonych lekarzy. Ponadto bardzo dobrym przygotowaniem dla lekarzy może być nabycie praktycznego doświadczenia w posługiwaniu się sprzętem przed zabiegiem, ewentualnie wykonanie go na symulatorze.

Po takim szkoleniu, najlepiej w ośrodku o dużym doświadczeniu, szkolący się operator powinien wykonać minimum 15 procedur zamknięcia PFO samodzielnie, ale pod nadzorem doświadczonego operatora. Ponadto zespół ekspertów AISN rekomenduje, aby w ośrodku, w którym wykonano dotąd < 25 procedur zamknięcia PFO, w zabiegach uczestniczył doświadczony operator (proktor), co umożliwi szkolenie personelu oraz ograniczenie ryzyka powikłań podczas pierwszych zabiegów. Nie wymaga się jednak, by w miejscu wykonywania zabiegu znajdował się oddział kardiokirurgii (TAB. 9).

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: AA otrzymał grant wyjazdowy od firmy Abbott. MD otrzymał wynagrodzenie proktorskie od firmy Abbott. MG otrzymał wynagrodzenie proktorskie od firm Abbott, Occlutech i PFM, grant wyjazdowy od firmy Abbott oraz grant naukowy od firm Abbott i Occlutech. RP otrzymał grant naukowy, honorarium za wykłady oraz grant wyjazdowy od firmy Abbott. GS otrzymał wynagrodzenie proktorskie od firm Abbott i Occlutech. WW otrzymał honorarium za wykłady od firmy Abbott. SB, ZH, MK, TP, RS i MO nie zgłosili konfliktu interesów.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Araszkiewicz A, Bartuś S, Demkow M, i wsp. Interventional closure of patent foramen ovale in prevention of thromboembolic events. Consensus document of the Association of Cardiovascular Interventions and the Section of Grown-up Congenital Heart Disease of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 1094–1105; doi:10.33963/KP.15058

PIŚMIENNICTWO

- 1 Hara H, Virmani R, Ladick E, i wsp. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology and clinical status. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1768–1776.
- 2 Anderson RH, Webb S, Brown NA, i wsp. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart.* 2003; 89: 949–958.
- 3 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.
- 4 Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications and follow-up. *Heart.* 2005; 91: 444–448.
- 5 Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F, Meier B. Patent foramen ovale: indications for closure and techniques. *EuroIntervention.* 2016; 12 Suppl X: X7–X12.
- 6 Johansson MC, Eriksson P, Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int J Cardiol.* 2009; 134: 17–24.
- 7 Tepper SJ, Cleves C, Taylor FR. Patent foramen ovale and migraine: association, causation, and implications of clinical trials. *Curr Pain Headache Rep.* 2009; 13: 221–226.
- 8 Post MC, Budts W. The relationship between migraine and right-to-left shunt. Fact or fiction? *Chest.* 2006; 3: 896–901.
- 9 Kumor M. Patent foramen ovale: to close or not to close – still the question. *Postępy Kardiologii Inter.* 2012; 8: 42–47.
- 10 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, i wsp. Cryptogenic Stroke/ ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 429–438.
- 11 Hart RG, Catanese L, Perera KS i wsp. Embolic stroke of undetermined source. A systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017; 48: 867–872.
- 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 Cohnheim J. Thrombose und embolie. Vorlesung über allgemeine Pathologie. Berlin, Germany: Hirschwald. 1877:134.
- 14 Srivastava TN, Payment MF. Paradoxical embolism-thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 1997; 337: 681.
- 15 Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis and management. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 47: 64–66.
- 16 Devendra GP, Rane AA, Krasuski RA. Provoked exercise desaturation in patent foramen ovale and impact of percutaneous closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 416–419.
- 17 Knauth M, Ries S, Pohmann S, i wsp. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of patent foramen ovale. *Brit Med J.* 1997; 314: 701.
- 18 Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, i wsp. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 31–24.
- 19 Henzel J, Rudziński PN, Kłopotowski M, i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of decompression illness in professional divers: a single-centre experience with long-term follow-up. *Kardiologia Pol.* 2018; 76: 153–157.
- 20 Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet.* 2000; 356: 1648–1651.
- 21 Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagner F i wsp. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology.* 2005; 65:1415–1418.
- 22 Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia.* 2008; 28: 531–540.
- 23 Kurth T, Slomke MA, Kase CS, i wsp. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology.* 2005; 64: 1020–1026.
- 24 Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ.* 2005; 330: 63–67.
- 25 Rigatelli G. Migraine and patent foramen ovale: connecting flight or one-way ticket? *Expert Rev Neurother.* 2008; 8: 1331–1337.
- 26 Azarbal B, Tobis J, SuhW, et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 489–492.
- 27 Jesurum J, Fuller C, Kim C, i wsp. Frequency of migraine headache relief following patent foramen ovale “closure” despite residual right-to-left shunt. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 916–920.
- 28 Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, i wsp. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 493–495.
- 29 Wahl A, Praz F, Tai T, i wsp. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart.* 2010; 96: 967–973
- 30 Araszkiewicz A, Grygier A, Iwańczyk A, i wsp. Long-term follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale with Amplatzer PFO Occluder: a single center experience. *Adv Interv Cardiol.* 2016; 12, 1: 49–54.
- 31 Kumor M, Biernacka EK, Demkow M, i wsp. “Migraine side effect” and stroke recurrence in late follow-up after transcatheter patent foramen ovale closure as secondary prevention of cryptogenic thromboembolism. *Postępy Kardiologii Inter.* 2014; 10: 155–160.
- 32 Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, i wsp. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multi-center, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation.* 2008; 117: 1397–1404.
- 33 Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2029–2036.
- 34 Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 2766–2774.
- 35 Lovering AT, Elliott JE, Davis JT. Physiological impact of patent foramen ovale on pulmonary gas exchange, ventilator acclimatization and thermoregulation. *J Appl Physiol.* 2016; 121: 512–517.
- 36 Elliott JE, Laurie SS, Kern JP, i wsp. Altitude omics: impaired pulmonary gas exchange efficiency and blunted ventilator acclimatization in humans with patent foramen ovale after 16 days at 5,260 m. *J Appl Physiol.* 2015; 118: 1100–1112.
- 37 Allemann Y, Hutter D, Lipp E, i wsp. Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary oedema. *JAMA.* 2006; 296: 2954–2958.
- 38 Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, i wsp. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007; 370: 1773–1779.
- 39 Pavoni D, Zanuttini D, Spedicato L, i wsp. Large interatrial thrombus-in-transit resulting in acute myocardial infarction complicated by atrioventricular block and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 1329.
- 40 Zimmermann FM, Peels KH. Simultaneous massive pulmonary embolism and acute myocardial infarction, associated with patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2046.
- 41 Dao CN, Tobis JM. PFO and paradoxical embolism producing events other than stroke. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77: 903–909.
- 42 Pilgrim T, Meier B, Khattab AA. Death by patent foramen ovale in a soccer player. *J Invasive Cardiol.* 2013; 25: 162–164.
- 43 Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, i wsp. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation.* 1998; 97: 1946–1951.
- 44 Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, i wsp. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009; 7: 15.
- 45 Lamy C, Giannini C, Zuber M, i wsp. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002; 33: 706–711.
- 46 Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation.* 1992; 86: 1902–1908.
- 47 Meier B. Patent foramen ovale and closure technique with Amplatzer occluder. *Scientifica.* 2014; 2014: 129 196.
- 48 Wahl A, Jüni P, Mono ML, i wsp. Long-term propensity-score matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation.* 2012; 125: 803–812.
- 49 Schuchlenz HW, 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.
- 50 Heinisch C, Bertog S, Wunderlich N, i wsp. Percutaneous closure of the patent foramen ovale using the HELEX® Septal Occluder: acute and long-term results in 405 patients. *EuroIntervention.* 2012; 8: 717–723.
- 51 Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, i wsp.; the CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012; 366: 991–999.
- 52 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, i wsp.; the RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1092–1100.

- 53 Meier B, Kalesan B, Mattle HP, i wsp.; the PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1083–1091.
- 54 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, i wsp.: Longterm outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke (RESPECT Trial). *N Engl J Med*. 2017; 377: 1022–1032.
- 55 Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, i wsp. Patent foramen ovale closure or anti-coagulation vs antiplatelets after stroke (CLOSE trial). *N Engl J Med*. 2017; 377: 1011–1021.
- 56 Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, i wsp. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke (REDUCE trial). *N Engl J Med*. 2017; 377: 1033–1042.
- 57 Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, i wsp. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Cath Cardiovasc Interv*. 2013; 82: E38–E51.
- 58 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Dis*. 2008; 25: 457–507.
- 59 Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, i wsp.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–2236.
- 60 Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, i wsp. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019; 14: 1389–1402.
- 61 Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Giordan M, i wsp. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE Criteria): consideration for primary prevention closure? *J. Interv. Cardiol*. 2009; 22: 398–403.
- 62 Khairy P, O'Donnell CP, Landberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 753–760.
- 63 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000; 55: 1172–1179.
- 64 Iwańczyk S, Araszkiewicz A, Grygier M. Przetwarty otwór owalny, a kryptogeny udar mózgu i migrenowe bóle głowy – czy najnowsze wyniki badania RESPECT otworzą nam drzwi do szerszego stosowania zabiegu przezskórnego zamknięcia przetwiałego otworu owalnego (PFO)? *Kardiologia Inwazyjna*. 2016; 11: 23–27.
- 65 Storteky S, da Costa BR, Mattle HP, i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network metaanalysis. *Eur Heart J*. 2015; 36: 120–128.
- 66 Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, i wsp. Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 907–917.
- 67 Lee PH, Song JK, Kim JS, i wsp. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale. The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 2335–2342.
- 68 Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, i wsp. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography*. 2014; 31: 1036–1048.
- 69 Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, i wsp. Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014; 30: 911–923.
- 70 Konstadt SN, Louie EK, Black S, i wsp. Intraoperative detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*. 1991; 74: 212–216.
- 71 Polonetsky O, Stelmashok V, Sevrak T, i wsp. Tricuspid paravalvular leak closure with a paravalvular leak device. *Post Kardiol Interv*. 2017; 13: 273–274.
- 72 Augoustides JG, Weiss SJ, Weiner J, i wsp. Diagnosis of patent foramen ovale with multiplane transesophageal echocardiography in adult cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18: 725–730.
- 73 Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, i wsp. Power m-mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging*. 2004; 14: 342–349.
- 74 Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, i wsp. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1202–1209.
- 75 Shanks M, Manawadu D, Vonder Muhll I, i wsp. Detection of patent foramen ovale by 3D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 329–331.
- 76 Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 490–496.
- 77 Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, i wsp. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 236–250.
- 78 Price MJ. Transcatheter closure of patent foramen ovale: devices and technique. *Interv Cardiol Clin*. 2017; 6: 555–567.
- 79 Moon J, Kang WC, Kim S, i wsp. Comparison of outcomes after device closure with transseptal puncture and standard technique in patients with patent foramen ovale and ischemic events. *J Interv Cardiol*. 2016; 29: 400–405.
- 80 Araszkiewicz A, Sławek S, Trojnarowska O, i wsp. Interventional closure of patent foramen ovale with Nit-occlud® device in prevention of recurrent neurologic events-long-term results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018; 92: 159–164.
- 81 Pracon R, Bangalore S, Henzel J, i wsp. A randomized comparison of modified subcutaneous “Z”-stitch versus manual compression to achieve hemostasis after large caliber femoral venous sheath removal. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018; 91: 105–112.
- 82 Vidiš D, Hutryra M, Šaňák D, i wsp. Patent foramen ovale and the risk of cerebral infarcts in acute pulmonary embolism – a prospective observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27: 357–364.
- 83 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, i wsp. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149: 315–352.
- 84 Chessa M, Carminati M, Butera G, i wsp. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1061–1065.
- 85 Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K., i wsp. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 302–309.
- 86 Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, i wsp. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 2019–2025.
- 87 Sievert H, Horvath K, Zadan E, i wsp. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. *J Interv Cardiol*. 2001; 14: 261–266.
- 88 Komar M, Przewłocki T, Olszowska M, i wsp. Conduction abnormality and arrhythmia after transcatheter closure of atrial septal defect. *Circ. J*. 2014; 78: 2415–2421.
- 89 Pieculewicz M, Podolec P, Przewłocki T, i wsp. Zaburzenia przewodnictwa i arytmie po przezskórnym zamknięciu ubytku przegrody międzyprzedsionkowej za pomocą zapinki Amplatza. *Post Kardiol Interv*. 2006; 2: 207–213.
- 90 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, i wsp. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku. *Kardiologia*. 2016; 74: 1359–1469.
- 91 Sabiniewicz R. Nieoperacyjne, przezskórne zamykanie komunikacji międzyprzedsionkowej: ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i drożnego otworu owalnego. *Annales Academiae Medicinae Gedanensis*. 2012; 43 (supl. 4).
- 92 Habib G, Lancelotti P, Antunes MJ, i wsp. Wytyczne ESC dotyczące leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza w 2015 roku. *Kardiologia*. 2015; 73, 11: 963–1027.
- 93 Hijazi ZM. Catheter closure of atrial septal and ventricular septal defects using the Amplatzer devices. *Heart Lung Circ*. 2003; 12: S63–S72.
- 94 Singh V, Badheka AO, Patel NJ, i wsp. Influence of hospital volume on outcomes of percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale closure: a 10-years US perspective. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85: 1073–1081.
- 95 Marmagkoulis K, Hakeem A, Cilengiroglu M, i wsp. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Structural Heart Disease Early Career Task Force survey results: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 80: 706–711.
- 96 Herrmsann HC, Baxter S, Ruiz CE, i wsp.; SCAI Council on Structural Heart Disease. Results of the Society of Cardiac Angiography and Interventions survey of physicians and training directors on procedures for structural and valvular heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 76: E106–E110.