

# Katetrizační uzávěr strukturálních defektů mezisíňové přepážky

Vladimír Karmazín, Michael Želízko, Bronislav Janek, Tomáš Marek, Petr Lupínek, Michal Brzák

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

V následujícím sdělení shrnujeme naše dosavadní zkušenosti katetrizačního řešení síňových defektů pomocí Amplatzerova okluderu. Prezentujeme vlastní soubor pacientů vyšetřených během posledních 15 let, tedy za celou dobu zavedení techniky do IKEM, tj. 399 pacientů, u nichž bylo provedeno 174 uzávěrů defektů septa síní a 255 uzávěrů PFO. Dále rozebíráme některé sporné otázky týkající se převážně řešení PFO defektů. V souhrnu konstatujeme, že uvedená technika je bezpečnou metodou s vysokou úspěšností a nízkým rizikem komplikací.

**Klíčová slova:** síňové defekty, pravostranná katetrizace, síňový okluder, kryptogenní mozková příhoda.

## Percutaneous closure of atrial septal defects

In the present paper we summarize our experience with percutaneous closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. A group of our patients is presented who were examined during the last 15 years, that is, the whole period for which the technique has been performed at our department. The group includes 399 patients: in 174 patients closure of ASD was performed, in 255 patients it was closure of PFO. Some controversial issues, particularly concerning PFO defects, are analyzed. We conclude that this technique is a safe method with a high success rate and a low rate of complications.

**Key words:** atrial defect, right heart catheterization, septal occluder, cryptogenic stroke.

## Úvod

První zkušenosti s katetrizačním uzávěrem defektu síňové přepážky se datují od r. 1997 (Masura J. et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1997, 42(4), p.388–393). Od té doby se uvedený výkon stal rutinně používanou technikou na většině katetrizačních pracovišť. Mezi několika typy vyvinutých systémů dominují dnes uzávěry pomocí Amplatzerova okluderu. V následujícím sdělení se budeme věnovat našim zkušenostem získaným s touto technikou během posledních 15 let na našem pracovišti.

První úspěšná implantace Amplatzerova septálního okluderu u nemocného s defektem septa síní typu secundum byla v IKEM provede-

na 13. 7. 2000. Do současné doby bylo z celkového počtu 399 pacientů provedeno 174 uzávěrů defektu septa síní (DSS) a 225 uzávěrů perzistujícího foramen ovale (PFO). Pro doplnění je třeba udat řádově méně četné počty nemocných řešených pomocí Amplatzerova systému z důvodu jiné diagnózy: defekt septa komor, Botallova dučeje a uzávěry pseudoaneuryzmat u pacientů po chirurgickém výkonu na chlopních nebo ascendentní aortě. Početně v jednotlivých letech převažovaly uzávěry DSS od r. 2000 do r. 2006, od tohoto data pak dominují výkony na PFO (obrázek 1).

V našem souboru převažují početně ženy oproti mužům přibližně v poměru 1,5:1, průměrný věk se pohybuje kolem 49 let: nejmladšímu nemocnému bylo 16 let, nejstaršímu 79 let. Technická úspěšnost výkonu kolem 97 % je

v souladu s literárními údaji z jiných pracovišť. Mezi příčiny technického neúspěchu patřily: průkaz vícečetných defektů, nepotvrzený defekt během výkonu (u PFO), nestabilita okluderu po implantaci, nedostatečná vzdálenost okrajů kolem defektu tzv. rim. Pacienti s hemodynamicky významným DSS, u kterých skončil výkon technickým neúspěchem, pak byli ve druhé době vyřešení chirurgicky. Zde je třeba zmínit, že katetrizační uzávěr oproti chirurgické léčbě je jednoznačně metodou první volby a už od r. 2002 převažují na našem pracovišti počty katetrizačních výkonů.

Vlastní Amplatzerův okluder je samorozpínatelný dvojité disk, vyrobený z nitinolové drátěné síťoviny. Tyto disky jsou spojené krátkým krčkem, který odpovídá velikosti septálního defektu. Na zvýšení uzavírací schopnosti jsou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Karmazín, vlka@medicon.cz

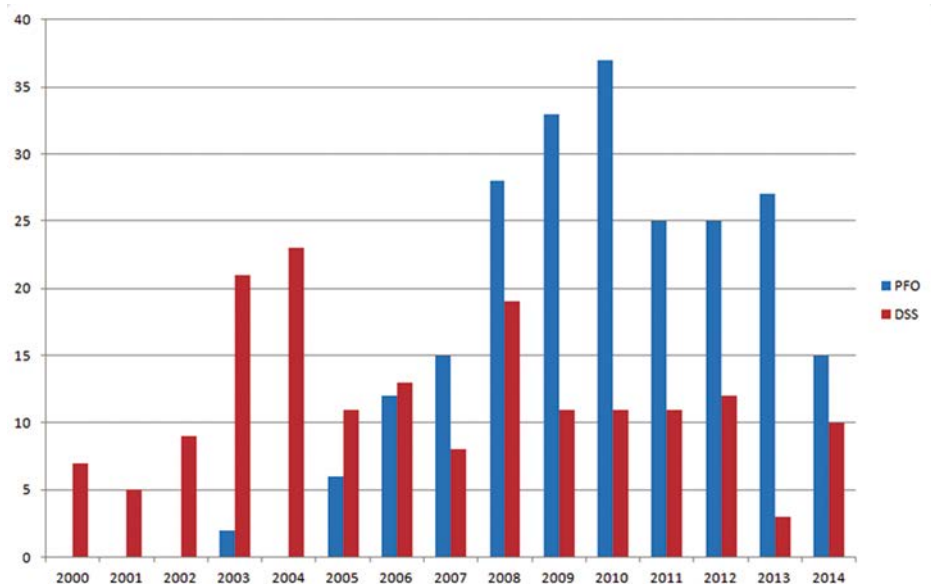
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2016; 15(1): 37–40

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2016

Obr. 1. Počty PFO vs. DSS



disky a krček vyplněny polyesterovou plstí, která je do každého disku a krčku všita polyesterovým vláknem. Celé zařízení je přišroubované na zaváděcí kabel a umístěné v preformovaném zaváděcím pouzdru, jehož velikost je mezi 6 až 12 F, podle velikosti okluderu (obrázek 2).

Technika výkonu je již rutinně zavedena a od uvedení výrobku na trh se výrazněji nemění. Postup katetrizačního uzávěru spočívá v punkci femorální žíly a provedení pravostranné srdeční katetrizace. Následuje zavedení transezofageální echokardiografické sondy. U pacientů, kteří z různých důvodů netolerují zavedení transezofageální sondy (neklid, dráždivý kašel...), je možné provedení výkonu buď v celkové anestezii, nebo pod kontrolou intrakardiálního ultrazvuku zavedeného z druhostranné femorální žíly. Přes defekt se zavádí tuhý vodič, který by kvůli opoře a optimální stabilitě systému měl být zaveden do levé horní plicní žíly. Následně se přes dlouhé zaváděcí pouzdro zavede okluder do levé síně, jeho postupným vytažením ven z pouzdra se rozvíjí distální disk v levé síni, jeho správného nacentrování na otvor se docílí šetrným tahem za celé zařízení směrem ven proti síňovému septu. Dalším vysouváním ven z pouzdra se rozvíjí proximální disk v pravé síni. V této fázi je stále možno celý okluder stáhnout zpět do pouzdra a event. vyměnit za jiný při pochybnostech o jeho velikosti a vztahu k okolním strukturám (koronární sinus, plicní žíly, mitrální chlopeň). Pokud je echokardiografický nález uspokojivý, provádí se tzv. Minnesota manévr spočívající v tlaku na zaváděcí kabel směrem dopředu do levé síně a zpět – cílem je zajistit,

aby pravosíňový disk neprolaboval do levé síně a levosíňový do pravé. Po potvrzení stability celého systému je okluder odpoután od zaváděče šroubovým pohybem (jsou spojeny přes krátký závit), následuje finální echokardiografická kontrola a stažení zaváděče a pouzdra.

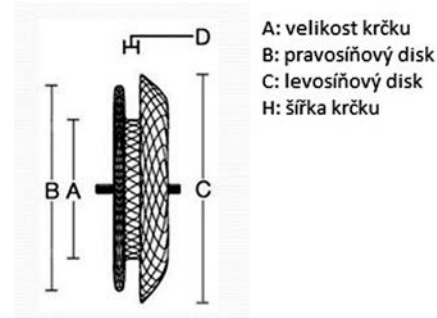
V následujícím textu se budeme věnovat konkrétnímu rozboru výkonů na síňové přepážce, tedy DSS a PFO.

## Problematika DSS

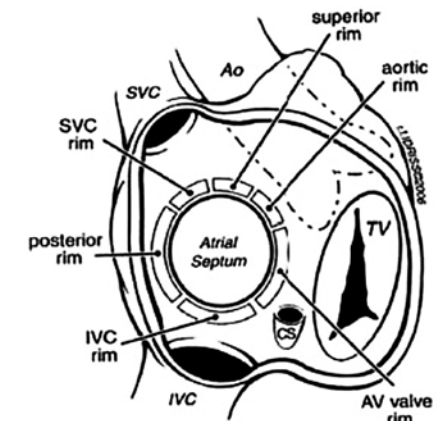
Z mnoha typů defektu síňového septa je schůdná ke katetrizačnímu řešení jeho nejčastější forma typu secundum, která představuje kolem 70% všech síňových defektů. Za indikace uzávěru považujeme hemodynamicky významný defekt s hodnotou poměru plicního a systémového průtoku nad 1,5 ( $Q_p/Q_s > 1,5$ ), známky přetížení pravé komory srdeční, proběhlé paradoxní systémové embolizace, velikost defektu v rozmezí 5–40 mm a dostatečný rim tkáně ( $> 5$  mm) kolem defektu (obrázek 3).

Ke kontraindikacím uzávěru patří velikost defektu nad 40 mm (největší dostupná velikost okluderu), absence dostatečného rimu, přítomnost přidruženého srdečního onemocnění, které bude řešeno chirurgicky (chlopenní vada, nález na věnčitých tepnách, komplexní vrozená vada...), přítomnost irreverzibilní plicní hypertenze. Ke všeobecným kontraindikacím kritériím patří trombóza dolní duté žíly, sepse, opakované plicní infekce, malignita s předpokladem přežití pod 3 roky, prokazatelná intrakardiální trombóza a onemocnění vylučující podání protideštičkové medikace.

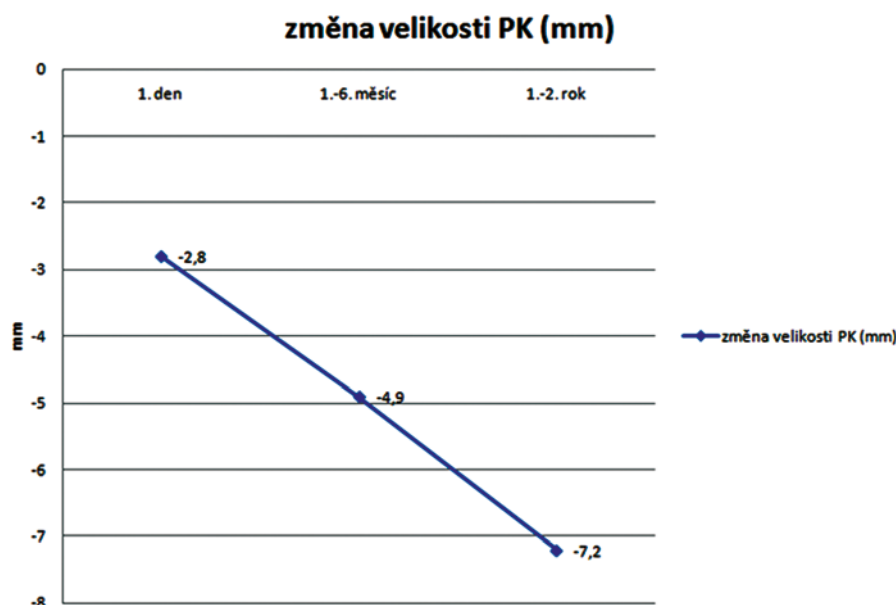
Obr. 2. Amplatzerův okluder septálního typu



Obr. 3. Rim



U nemocných s těžkou plicní hypertenzí představuje DSS ventil pro přetíženou pravou komoru a jeho uzávěr by vedl k jejímu selhání. Z toho důvodu je pravostranná katetrizace se zhodnocením aktuální hemodynamiky u DSS nedílnou součástí vyšetření. Za prahovou hodnotu k uzávěru je považována velikost plicní vaskulární rezistence (PVR) do 10 Woodových jednotek. Z pozorování je známo, že u většiny těchto nemocných dojde k regresí plicní hypertenze. To dokumentují i naše vlastní výsledky, kdy ve sledu echokardiografických kontrol dochází ke zmenšování velikosti pravé komory (obrázek 4). Obecně je uzávěr DSS indikován u všech symptomatických i asymptomatických nemocných s hodnotou PVR  $> 10$  W.j., absolutně kontraindikován je u pacientů s hodnotou PVR  $> 15$  W.j. U nemocných s hodnotou PVR 10–15 W.j. je doporučováno zahájení léčby plicní hypertenze minimálně na 6 měsíců s následnou rekatetrizací a rozhodnutím k uzávěru podle aktuální hemodynamické odezvy. Další rizikovou skupinu představují nemocní se systolickou nebo diastolickou dysfunkcí levé komory. Jedná se o starší nemocné většinou s anamnézou epizody srdečního selhání. U těchto pacientů vykazuje levá komora menší complianci oproti pravé a DSS může být ventilem pro levou komoru (oproti pacientům s plicní hypertenzí). Uzávěr defektu

**Obr. 4.** Regrese velikosti PK při echokardiografii po uzávěru DSS**Obr. 5.** Doporučení AHA/ASA u pacientů s mozkovou příhodou a PFO

- For patients with a cryptogenic ischemic stroke or TIA and a PFO without evidence for DVT, available data do not support a benefit for PFO closure (Class III; Level of Evidence A).

**Obr. 6.** Relativní riziko u zdravého jedince je označeno jako "1"; označené relativní riziko platí pro heterozygotní formy, homozygoti se vyznačují těžkou poruchou již po narození

Trombofilní stav	Prevalence v populaci	Relativní riziko tromboembolické příhody
Faktor V Leiden	4–7 %	5–7
Mutace genu pro prothrombin	1–2 %	3
Deficience proteinu C	0,2 %	7
Deficience proteinu S	1–5 %	6
Deficience antithrombinu III	0,02–1,1 %	5
Antifosfolipidové protilátky	2–4 %	Chybí přesná data
■ ant beta 2 glycoprotein		
■ Anticardiolipin		
■ Lupus anticoagulant		
Hyperhomocysteinemie	30–40 % (MTHFR)	2–4 %
Deficit:		
■ methylenetetrahydrofolat reductasa (MTHFR)		
■ cystathionin-beta-synthasa (CBS)		
■ methionin-synthasa (MS)		

**Obr. 7.** Doporučení léčby kryptogenní příhody s přítomností PFO

První kryptogenní příhoda bez přítomnosti anatomických nebo klinických rizikových faktorů	<b>Medikamentózní léčba</b>
Kryptogenní příhoda s alespoň jedním rizikovým faktorem bez medikamentózní léčby	<b>Katetrizační uzávěr PFO jako alternativa medikamentózní léčby</b>
První nebo opakovaná kryptogenní příhoda při současné adekvátní léčbě antiagregační, antikoagulační nebo jejich kombinací	<b>Katetrizační uzávěr PFO</b>

pak za této situace může vést k levostrannému srdečnímu selhání. V tomto případě může přispět k rozhodnutí monitorace tlaku v levé síni event. tlaku v zaklínění buď během dočasného uzávěru defektu okluderem před jeho odpoutáním, nebo lépe přechodným uzávěrem defektu pomocí kalibračního balonku.

## Problematika PFO

Oproti pacientům s DSS představují nemocní s PFO výrazně heterogennější populaci. Klasické PFO se neprojevuje hemodynamicky významným zkratem a indikace k uzávěru defektu je zpravidla výsledkem konsenzu mezi kardiologem, neurologem a event. hematologem.

Za indikaci katetrizačního řešení považujeme prokázanou paradoxní embolizaci, kryptogenní mozkový infarkt event. TIA s průkazem PFO, „rizikové“ PFO s aneurysmatem síňového septa spolu s TIA, nedořešenou indikací zůstává problematika migrén.

Kryptogenní mozková příhoda (CS = cryptogenic stroke) je obecně definována jako mozkový infarkt, který nemá na základě podrobně provedeného cévního, kardiologického a biochemického vyšetření za příčinu jasnou kardiembolizaci, aterosklerózu velkých tepen nebo nemoc malých tepen. Jeho podíl na celkovém počtu mozkových příhod se předpokládá kolem 25–40 %. Prevalence PFO v populaci se odhaduje kolem 15–25 % a je dáváno do souvislosti s CS u mladších nemocných ve věkové skupině 18–60 let. Na tuto otázku se pokoušely odpovědět zatím tři velké studie. První byla CLOSURE zahrnující 909 nemocných, kteří byli randomizováni k uzávěru PFO nebo k medikamentózní léčbě antiagregační nebo antikoagulační. Výsledky ukázaly statisticky nevýznamnou 12% redukci rizika ve prospěch uzávěru PFO. Další byla studie RESPECT s 980 pacienty po prodělaném CS, kteří byli rovněž randomizováni k PFO závěru vs medikamentózní léčbě. Primárním endpointem byla rekurence mozkové příhody nebo časné úmrtí. V „intention-to-treat“ analýze byl shledán rovněž statisticky nevýznamný rozdíl: 9 příhod v intervenční skupině vs. 16 příhod ve skupině léčené medikamentózně. Třetí studií byla PC trial se 414 pacienty s primárními endpointy mrtvice, TIA, úmrtí nebo systémové embolizace. Ani zde nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl: 7 příhod v intervenční skupině vs. 11 ve skupině léčené medikamentózně. Uvedená data se promítají i do současných upravených AHA/ASA doporučení (obrázek 5).

Uvedená data však nelze aplikovat paušálně pro všechny nemocné, což dokládají četné diskuze „pro a proti“ v odborné literatuře a jak bylo zmíněno již výše, výsledné rozhodnutí u konkrétního pacienta by mělo být výsledkem interdisciplinárního konsenzu (klinik, kardiolog, neurolog, hematolog).

Z komplementárních vyšetření před rozhodnutím o uzávěru PFO provádíme: CT event. MR vyšetření mozku, hematologické vyšetření se zaměřením na trombofilie, Holterovu monitoraci (fibrilace síní, flutter síní, supraventrikulární arytmie). Mezi méně prozkoumané příčiny CS

patří stavy spojené s hyperkoagulací, vyšetření na nejčastější poruchy je dnes laboratorně dostupné a při podezření požadujeme vyjádření hematologa (obrázek 6).

Echokardiografie (TEE) umožňuje definovat anatomické rizikové faktory výskytu CS, mezi něž patří aneurysma síňové přepážky, velké PFO (>4 mm), pravo-levý zkrat za klidových podmínek, Eustachova chlopeč >10 mm, Chiariho síťka a dlouhý PFO tunel. Klinické rizikové faktory pak zahrnují výskyt vícečetných ischemických lézí na CT nebo MRI, opakující se klinické příhody, anamnézu prodělané hluboké žilní trombózy, plicní embolie a trombofilie, embolické příhody vzniklé v souvislosti s Valsalvovým manévrem, současný výskyt systémových a plicních embolizací. Na základě kombinace výše uvedených anatomických a klinických rizikových faktorů se lze rozhodnout mezi katetrizačním uzávěrem defektu a medikamentózní léčbou (obrázek 7), nicméně jednoznačnou odpověď zatím neposkytly ani výsledky dosud provedených klinických studií (CLOSURE, RESPECT).

## PFO z pohledu neurologa

Přítomnost samotného PFO není v současnosti považována za nezávislý rizikový faktor v primární prevenci CMP. Výjimkou může být po-

tápěč s nálezem vícečetných postischemických změn v mozku na MR (klinicky němých). U kryptogenních CMP či TIA je kauzalita PFO pravděpodobná při výskytu trombózy ve venózním řečišti nebo přítomnosti trombů přímo v kanále PFO. Zde je indikace uzávěru PFO v rámci sekundární prevence CMP evidentní. V ostatních případech je nejistá. Indikaci uzávěru PFO podpoří výskyt dalšího faktoru ovlivňujícího riziko výskytu paradoxní embolizace: charakteristika PFO (velikost, tvar, větší počet HITS = high intensity transient signal při transkraniálním dopplerovském vyšetření), nález aneurysmatu septa síní, další variace pravé síně (Eustachova chlopeč, Chiariho síť), asociace příhody s Valsalvovým manévrem, recidiva kryptogenní CMP či TIA na probíhající antiagregační terapii, průkaz postischemických změn v mozku na CT či MR, zejména vícečetných změn v různých povodích, dále průkaz hyperkoagulačního stavu či významné trombofilní mutace, věk pod 55 let.

## PFO a migrény

Další spornou otázkou uzávěru PFO představují migrény. Důvodem k uzávěru PFO je předpokládána souvislost mezi vazoaktivními a zánětlivými mediátory (serotonin, leukotrien B4, cytokiny...), které se vyhnou metabolizaci

v plicním endotelu a přes PFO pronikají do systémového oběhu. Dosud provedené randomizované studie (MIST, PRIMA, TCT-30 PREMIUM) však v primárním endpointu neprokázaly statisticky významnou redukci výskytu migrén při provedeném uzávěru PFO ve srovnání s medikamentózní léčbou a na našem pracovišti katetrizační uzávěry z této indikace neprovádíme.

## Závěr

Závěrem lze konstatovat, že katetrizační řešení síňových defektů je v indikovaných případech již rutinně zavedenou a bezpečnou metodou s vysokou úspěšností. Na sporné otázky týkající se uzávěru PFO nedaly jednoznačnou odpověď dosud provedené randomizované studie, které prokazují příznivé trendy pouze v sekundárních endpointech a v analýzách podskupin. K posledním výsledkům týkajících se uvedené problematiky patří zveřejnění desetiletého sledování ve studii RESPECT během TCT 2015 (symposium Transcatheter Cardiovascular Therapeutics konaném 11.–15. 10. 2015, San Francisco), kdy pacienti zařazení do katetrizační větve měli 54% redukci relativního rizika dalšího výskytu kryptogenní příhody oproti nemocným léčených medikamentózně. Současně všechna uveřejněná data potvrzují vysokou bezpečnost katetrizační metody.

## LITERATURA

1. Wagdi P, Ritter M, Salzer F. Prevalence of thrombophilia in patients undergoing closure of patent foramen ovale. Cardiovascular Medicine 2010; 13(4): 111–114.
2. Bell-Cheddar Y, Amin Z. Indications and Evaluation for ASD Closure. Cardiac Interventions Today SEPTEMBER/OCTOBER 2011: 48–52.
3. Correspondence. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 369; 1. Nejm.org July 4, 2013: 88–92.
4. Carroll J, Saver J, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 368; 12. Nejm.org March 21, 2013: 1092–1100.
5. Furlan A, Jauss M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke The Hole Story. Stroke. 2013; 44: 2676–2678.

6. Meier B, Kalesan B, Mattle H, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. N Engl J Med 2013; 368: 1083–1091.
7. Dowson A, Mullen M, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial. Circulation. 2008; 117: 1397–1404.