Moždani udar koji je u vezi sa postojanjem otvora između pretkomora srca ima vrlo visoku incidencu. U novije vreme, zaživele su tehnike perkutanog ili minimalnoinvazivnog zatvaranja ovog otvora i, samim tim, prevencije nastanka moždanog udara. **Prof. dr Ilija Srdanović i asist. dr Mila Kovačević** objašnjavaju koji je značaj ove metode i ko su bolesnici kod kojih se ovaj vid terapije može primeniti.

Prof. dr Ilija Srdanović, interventni kardiolog

Koliko je čest moždani udar?

Moždani udar u ekonomski razvijenom delu Evrope i SAD, izaziva najveći stepen mortaliteta i invaliditeta u odnosu na sva druga oboljenja. Od ukupnog broja moždanih udara, ishemijski

Phoca PDF

moždani udar (IMU) je Evropskoj populaciji prisutan sa oko 80%. Pored određenih napredaka u primarnoj prevenciji i lečenju bolesti, moždani udar je i dalje teško onesposobljavajuće i neretko fatalno oboljenje.

Starosno-standardizovana incidenca moždanog udara je u Evropi od 95-290/100,000 godišnje, sa jednomesečnom stopom smrtnosti od 13 do 35%. Srbija i AP Vojvodina su u grupi visokorizičnih zemalja i regija za razvoj visoke stope ishemijskog moždanog udara. Procenjuje se na osnovu literaturnih i podataka iz nacionalnih registara da se na teritoriji AP Vojvodine godišnje registruje oko 4000-5000 novoobolelih od moždanog udara. U Sjedinjenim Američkim Državama smanjuje se incidencija ishemijskog moždanog udara kod osoba straijih od 65 godina života, dok se u pojedinim istraživanjima u periodu 2000-2010. godine registruje porast broja obolelih od ove bolesti i do 44% kod osoba životne dobi 25-44 godine starosti. Slične opservacije nađene su i u Evropi. U tzv. *Dijon Stroke Registry*, u Francuskoj populacionoj studiji beleži se porast incidencije ishemijskog moždanog udara kod osoba <65 godina života sa 8,1/100.000 stanovnika1985-1993, na 18,1/100.000 stanovnika u periodiu 2003-2011. Prema podacima iz istog registra, učestalost kriptogenog ishemijskog moždanog udara (KIMU) - moždani udari nepoznatog uzroka je 38% u populaciji mlađih od 65 godina. Ovaj brojke su još veće, kada se posmatra populacija vrlo mladih ispod 30 godina starosti gde je kriptogeni moždani udar razlog kod više od polovine obolelih od ishemijskog moždanog udara.

Šta je patentni (perzistentni) foramen ovale (PFO)?

Patentni (perzistentni) foramen ovale (PFO) predstavlja mali defekt na nivou interatrijalnog septuma srca (pregrade koja se nalazi između leve i desne srčane pretkomore), koji nastaje kao posledica izostanka fuzije septum primuma i septum sekunduma tokom embriogeneze. Zastupljen je kod 25% populacije i obično nema kliničkih reperkusija, ali u nekim situacijama može da dovede do parodoksalne embolizacije i kriptogenog ishemijskog moždanog udara. Kriptogeni ishemijski moždani udar čini oko 30% svih ishemijskih moždanih udara i smatra se jednom od najtežih akutnih bolesti sa teškim posledicama kako po neposrednom ishodu telesnog oštećenja, ali i sa dugoročnim uticajem na pshihosiocijalni status obolelog.

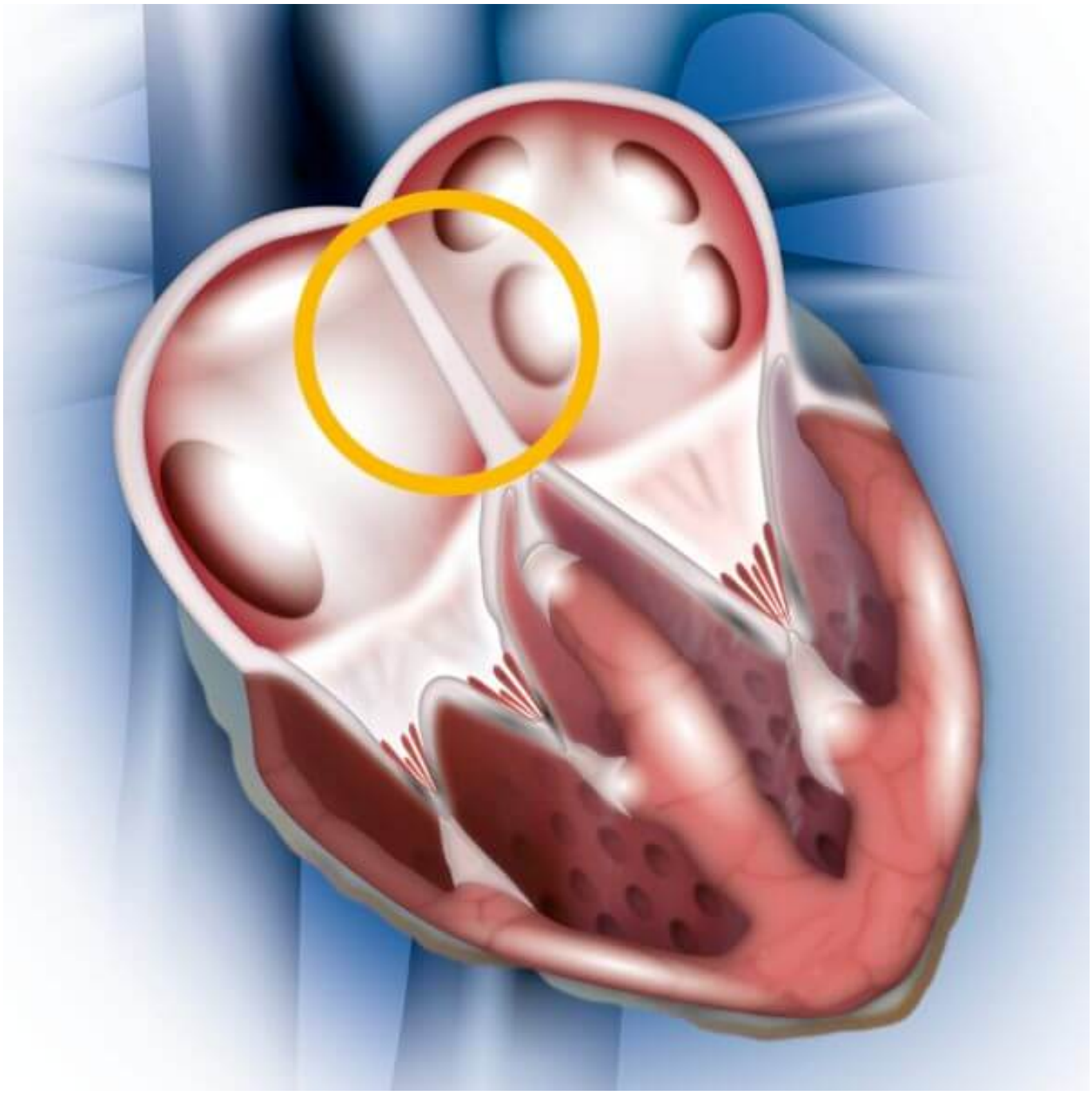
Koji je značaj PFO u odnosu na pojavu kriptogenog ishemijskog moždanog udara?

U populaciji sa kriptogenim ishemijskim moždanim udarom ustanovljena je povezanost između pojave ove bolesti i ponovljenih epizoda moždanog udara sa postojanjem zaostalog embrionalnog prolaza na mestu interatrijlnog septuma, tzv. **patentnog ili perzistentnog foramena ovale (PFO)**. U metaanalizi 22 kliničke studije, ukazuje se na to da je PFO značajno češće povezan sa kriptogenim ishemijskim moždanim udarom (*OR: 3.16, 95% CI: 2.30 – 4.35*), a pogotovo u populaciji mlađoj od 65 godina života.

Patentni foramen ovale prisutan je kod 25% odrasle populacije i obično nema kliničkih reperkusija. Međutim, pojedina stanja povezuju se sa prisustvom PFO. Među njima, najznačajniji je kriptogeni ishemijski moždani udar koji čini oko 30 svih ishemijskih moždanih udara. Prevalenca PFO kod bolesnika sa kriptogenim šlogom je još veća i čini oko 40%. Kada se sagledaju posledice koje moždani udar može da ima, jasno je što se sve veći značaj daje zatvaranju PFO. Meta analize većeg broja opservacionih i rendomizovanih kliničkih studija ukazuju da je godišnja rekurentna stopa kriptogenog moždanog udara relativno velika i dostiže

Phoca PDF

stopu i od 5.8%, dok je za prolazni ishemijski deficit (transient ischaemic attack - TIA) i do 14%. Pojedine potpopulacije bolesnika sa KIMU i PFO su uočene kao posebno rizične za ponovljeni moždani udar, kao na primer bolesnici mlađi od 65 godina, sa aneurizmom interatgrijalnog septuma i sa povišenim vrednostima D-dimera i sl. Stoga se nameće potreba da se bolesnici koji svakako imaju relativno visoku stopu recidiva, na vreme prepoznaju i pravovremeno podvrgnu algoritmima ispitivanja. Time će se izolovati oni sa visokim rizikom ponovljenog kriptogenog ishemijskog moždanog udara zbog postojanja PFO i odabrati pogodni kandidati, koji će imati korist od implantacije PFO okludera (uređaja za zatvaranje komunikacije između pretkomora srca).



Tokom poslednje decenije objavljen je veći broj randomizovanih kliničkih studija koje su pokazale korist kod bolesnika sa prebolelim kriptogenim moždanim udarom, a koji su lečeni

Phoca PDF

perkutanom implantacijom okludera i definitivnim zatvaranjem PFO. Poslednja 4 randomizovana klinička ispitivanja potkrepljuju činjenicu da je perkutano zatvaranje PFO kod određene grupe bolesnika sa kriptogenim ishemijskim udarom pokazalo superiornost u odnosu na medikamentno lečene bolesnike kada je u pitanju ponovljeni moždani udar.

> Korišćenjem tehnika zatvaranja PFO kod bolesnika koji imaju PFO-om povezani ishemijski moždani udar, može se očekivati smanjenje stope rekurencije moždanog udara za 58% (relativna redukcija rizika).

Pravilnim odabirom selektovane grupe bolesnika mlađih od 65 godina koji su imali PFO-om povezani ishemijski moždani udar, može se postići značajno poboljšanje kvaliteta života bolesnika.

Kako ustanoviti da je PFO povezan sa nastankom kriptogenog moždanog udara?

Metodologija algoritma ispitivanja bolesnika sa PFO i povezanim kriptogenim moždanim udarom je sledeća:

- Bolesnicima sa PFO i kriptogenim moždanim udarom potrebno je pristupiti sa aspekta multidisciplinarnog nadzora. Timovi inicijalno treba da sadrže neurologe i kardiologe (specijaliste neivazivnog imidžinga i interventne kardiologije), a kada se pristupi izvođenju intervencija i anesteziologe i, po potrebi, kardiohirurge.
- Svim bolesnicima ≤65 godina sa kriptogenim ishemijskim moždanim udarom treba uraditi individaulizaciju verovatnoće PFO povezanog moždanog udara kao i procenu rizika rekurencije.
- Individualni rizik svakog pojedinačnog bolesnika treba procenjivati na osnovu kliničkih, anatomskih i karakteristika dobijenih imidžing tehnikama.
- Potrebno je urediti sistem odlučivanja koji uključuje razgovor sa bolesnikom i pristupiti standardizovanim definicijama, protokolima ispitivanja u okviru itraživačkog tima i polja istraživanja. Pacijente aktivno uključiti u sistem odlučivanja, obaveštavanja o zdravstvenom statusu i o razlozima za činjenje, odnosno nečinjenje intervencije u odnosu na dobijene rezultate ispitivanja.
- Tehnika implantacije PFO okludera.

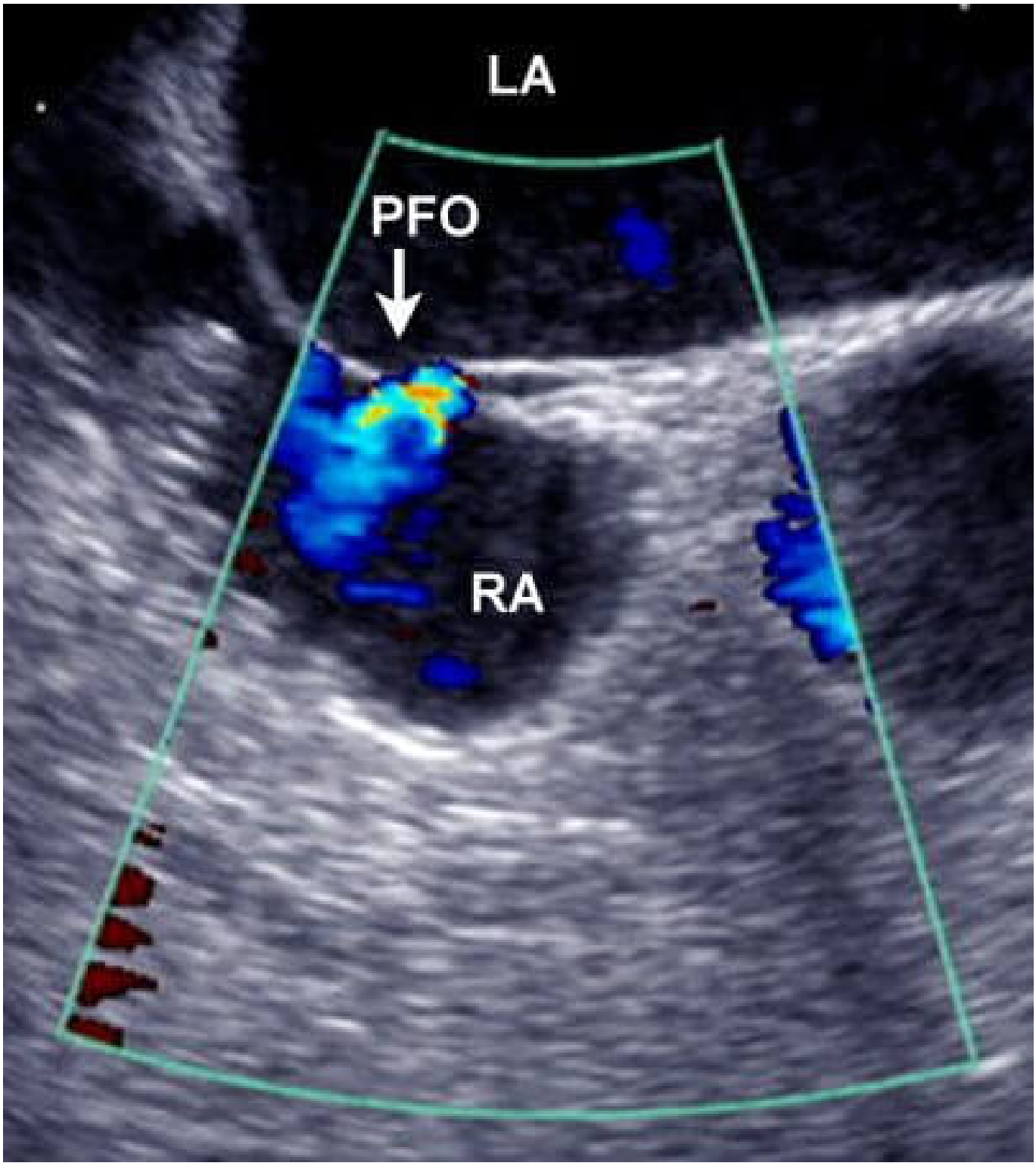
Kako se radi individualizacija verovatnoće PFO-om povezanog kriptogenog ishemijskog moždanog udara?

Individualizacija verovatnoće PFO-om povezanog kriptogenog moždanog udara i rizika rekurencije vrši se na osnovu metodologije dijagnostike PFO povezanog moždanog udara. Nakon postavljanja dijagnoze kriptogenog moždanog udara kod osoba mlađih od 65 godina, neophodno je postaviti dijagnozu PFO. Ukoliko se dokaže da je razlog šloga PFO, onda se on više ne zove kriptogeni već PFO-om povezani ishemijski moždani udar. Dijagnoza PFO se uglavnom postavlja na osnovu pretpostavke o njegovom kliničkom značaju, u diferencijalnoj

Phoca PDF

dijagnozi etiologije embolijskog ishemijskog moždanog udara. Kada postoji sumnja na PFO sa kliničkim značajem, a nakon prebolelog kriptogenog moždanog udara, kao prvi i orijentacioni test se uglavnom koristi transkranijalni dopler sa kontrastom (k-TCD) ili tzv. "*bubble test*". Test se izvodi uz pomoć izbućkanog fiziološkog rastvora, praćenjem protoka na nivou arterije temporalis *CW Doppler* tehnikom. Drugi pregled koji se koristi za dijagnostiku PFO kada postoji sumnja je transtorakalni ehokardiografski – TTE pregled sa kontrastom. Putem TTE se može videti aneurizma interatrijalnog septuma, a dodatkom kontrasta (izbućkanog fiziološkog rastvora), može se videti prelazak mehurića iz desne pretkomore u levu pretkomoru prilikom Valsalva manevra, a nekada i u mirovanju, što potvrđuje dijagnozu PFO. Pristustvo manje od 20 mehurića ukazuje na blagi/umereni šant, dok prisustvo više od 20 mehurića ukazuje na veliki šant. Da bi se jasno procenio izgled PFO, veličina septuma, postojanje aneurizme interatrijalnog septuma, odnos sa okolnim strukturama i tehnički aspekti perkutanog zatvaranja radi se i transezofagealna ehokardiografija - TEE sa kontrastom.

Phoca PDF



Koji su to klinički, anatomski i pokazatelji koji su dobijeni imidžing tehnikama koji ukazuju na povećan rizik od ponovne pojave ishemijskog moždanog udara?

Pojedini anatomski varijeteti su udruženi sa većom verovatnoćom rekurentnog ishemijskog moždanog udara:

Phoca PDF

- aneurizma međupretkomorskog septuma
- veći defekt (>5 mm)
- desno-levi šant u mirovanju
- elongirana Eustahijeva valula
- prisustvo *Chiary* mreže

U nejasnim situacijama, možemo se poslužiti i određenim skoring sistemima kao što je ***RoPE*** (eng. *Risk of Paradoxical Embolism*) koji je predložen sa ciljem da se sa većom ili manjom verovatnoćom identifikuje kada PFO učestvuje u patogenezi ishemijskog moždanog udara, a kada je samo akcidentalan nalaz. RoPE score obuhvata nekoliko varijabli, a vrednost mu se kreće od 0 do 10. Viša vrednost RoPE score-a ukazuje na veću verovatnoću da je PFO odgovoran za moždani udar.

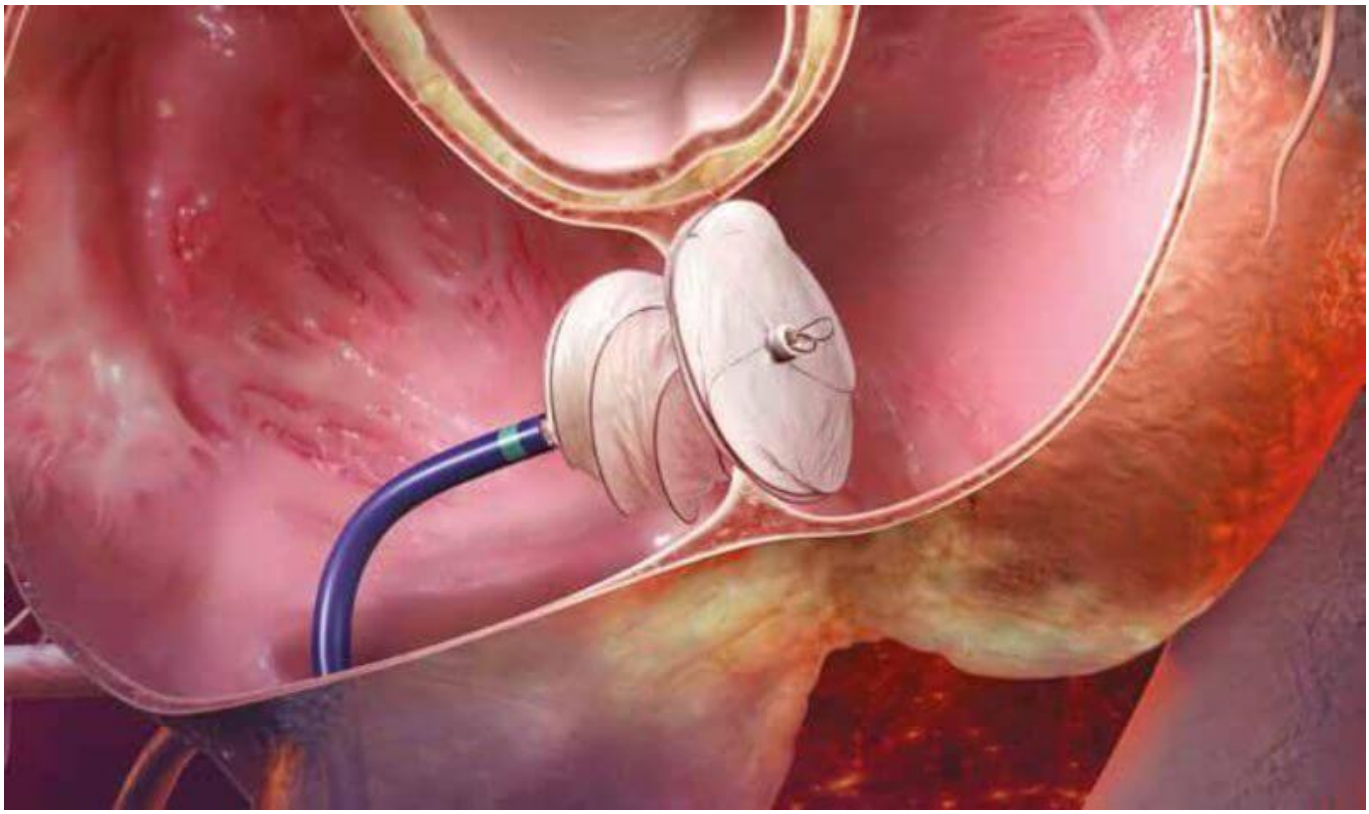
Tehnika implantacije PFO okludera

Perkutana implantacija PFO okludera podrazumeva implantaciju posebno dizajniranih uređaja-okludera pristupom preko femoralne vene na poziciju interatrijalnog septuma kako bi se zatvorio atrijalni septalni defekt - ASD ili patentni foramen ovale – PFO.

Metoda implantacije okludera spada u minimalno invazivne procedure. Izvodi se u kateterizacionoj laboratoriji, u kratkotrajnoj analgosedaciji. Tim koji sprovodi intervenciju je multidisciplinaran i sastoji se od:

- interventnog kardiologa (jednog ili dva)
- ehokaridografiste
- anesteziologa i anestetičara
- instrumentarke i rentgen tehničara.

Phoca PDF



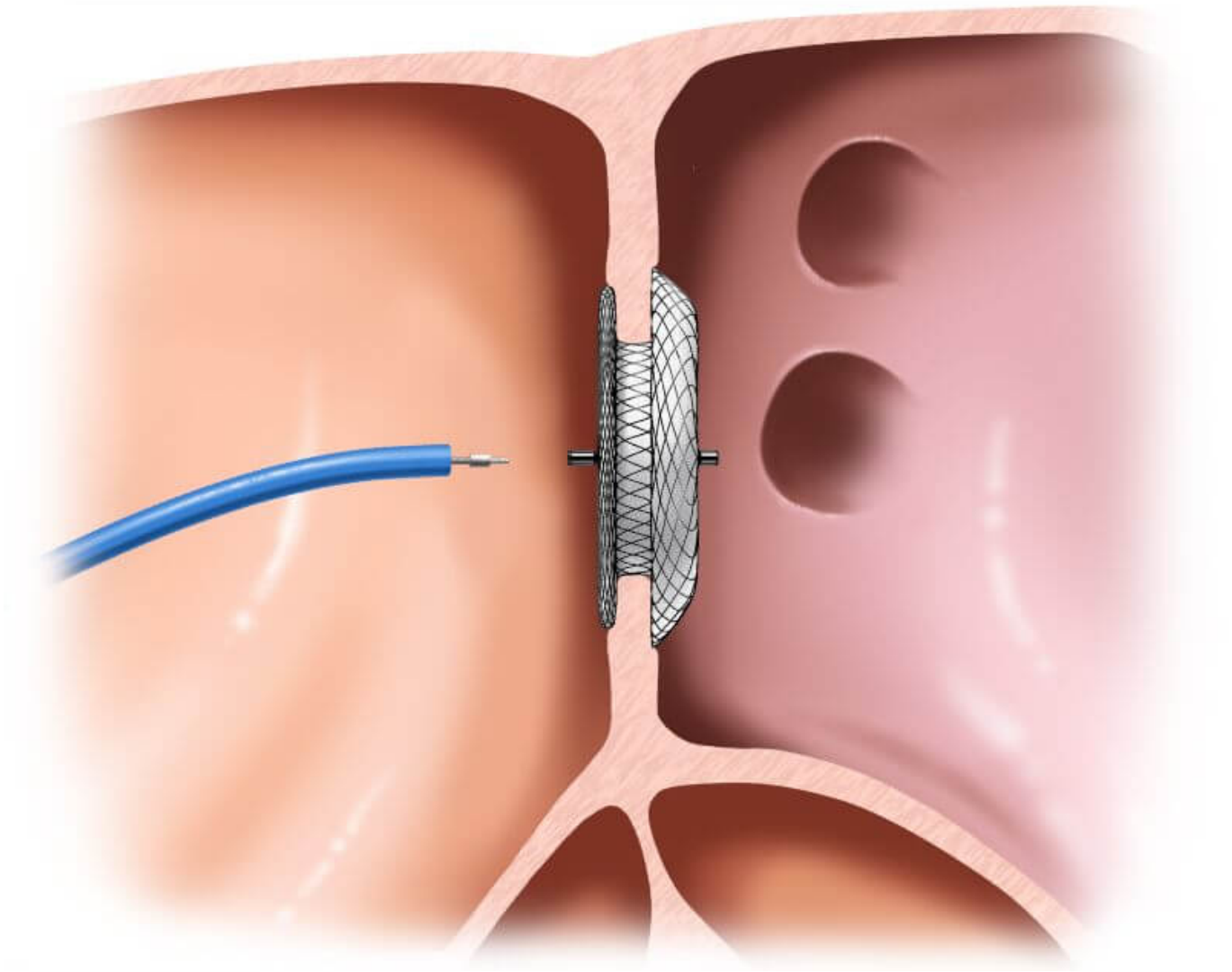
Priprema pacijenta sastoji se u ordiniranju dvojne antitrombocitne terapije (eng. *dual antiplatelet therapy - DAPT*), antibiotske profilakse tokom anesteziološke
pripreme

Dvojnu antitrombocitnu terapiju čine acetilsalicilna kiselina (ASA) i klopidogrel. Uobičajeno pacijenti dolaze na intervenciju sa, od ranije, uvedenom antitrombocitnom terapijom, te se ista nastavlja u dozi održavanja (ASA 100 mg i klopidogrel 75mg). Ukoliko pacijent prethodno nije uzimao antitrombocitnu terapiju, prvi dan se daje udarna doza (300 mg ASA i 300 mg klopidogrela).

Antibiotska profilaksa se sprovodi prema smernicama za prevenciju infektivnog endokarditisa. Uobičajeno se daju cefazolin ili ceftriakson u dozi od 1 g i.v. u jednoj dozi (između 30 i 120 minuta pred intervenciju), a može se dodati i druga doza 6 sati nakon intervencije.

Anesteziološku pripremu čine atropin, midazolam i morfijum, primenjeni intramuskularno pola sata pred intervenciju. Doziranje se vrši u odnosu na telesnu težinu pacijenata.

Phoca PDF



Indikacije za perkutano zatvaranje PFO

Patentni foramen ovale prisutan je kod 25% odrasle populacije i obično nema kliničkih reperkusija. Međutim, pojedina stanja povezuju se sa prisustvom PFO. Među njima, najznačajniji je kriptogeni ishemijski moždani udar koji čini 40% svih ishemijskih moždanih udara. Kada se sagledaju posledice koje IMU može da ima, jasno je što se sve veći značaj daje zatvaranju PFO.

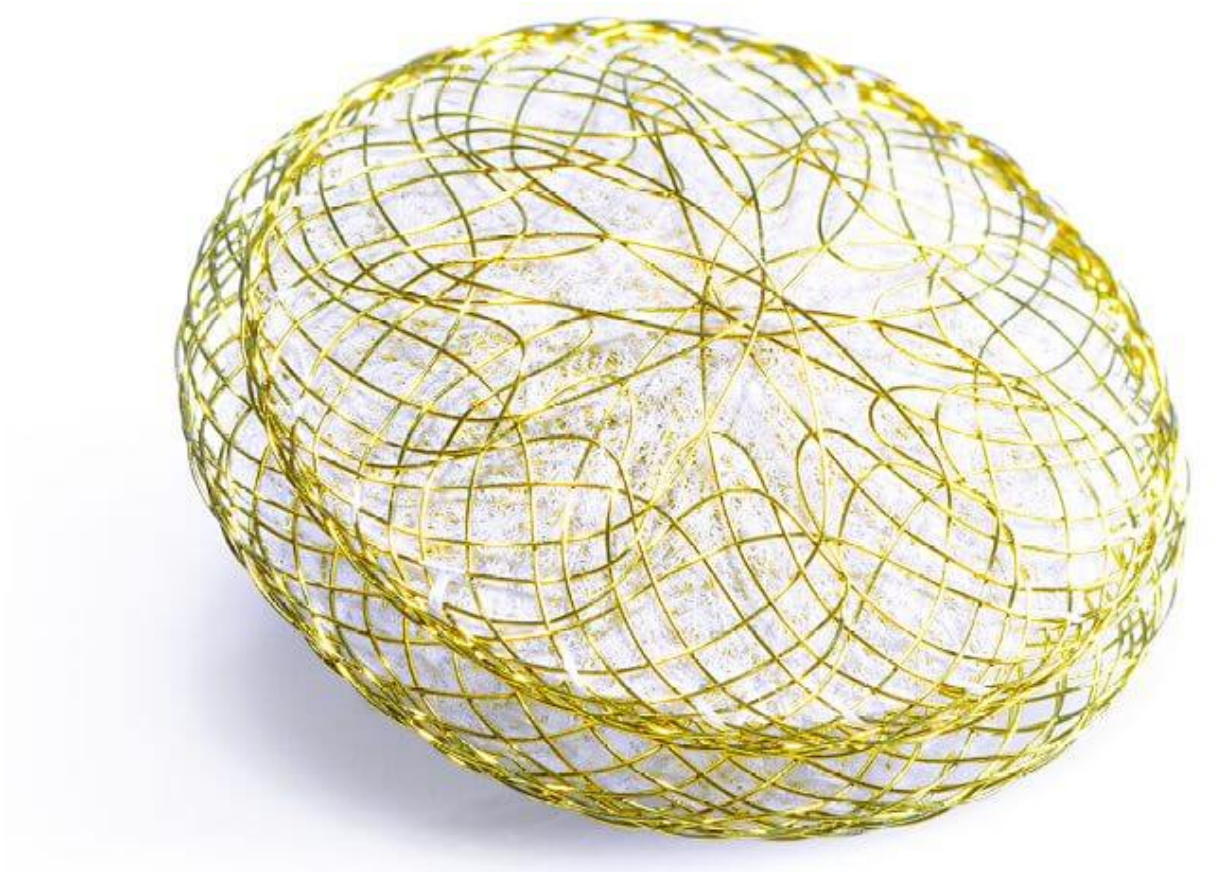
Godine 2017. objavljeni su rezultati tri studije, petogodišnja analiza RESPECT studije, REDUCE i CLOSE studija, a potom rezultati DEFENSE PFO studije iz 2018. godine, koji su pokazali prednost perkutanog zatvaranja u odnosu na medikamentnu terapiju. Ovo je otvorilo novo poglavlje i dovelo do izmene aktuelnih smernica za lečenje ove grupe bolesnika.

Za sada, jedina indikacija za zatvaranje PFO je kriptogeni ishemijski moždani udar. Da bi se postavila dijagnoza kriptogenog moždanog udara neophodno je:

- isključiti aterosklerozu velikih krvnih sudova,
- isključiti disekciju arterije kao uzrok,

Phoca PDF

- isključiti kardioembolizaciju,
- isključiti hiperkoagulabilno stanje,
- isključiti faktore rizika kao što su nekontrolisana hipertenzija i dijabetes,
- isključiti paroksizme atrijske fibrilacije (24satni Holter EKG)
- isključiti druge konkomitantne bolesti koje skraćuju očekivano trajanje života.



Pogledajte još...

- Hirurško lečenje urođenih srčanih mana
- Bolest karotidnih arterija
- Akutni moždani udar
- Operacija aortnog zaliska

Phoca PDF