

# Wyniki badania CLOSURE I

## Summary of the article:

Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*, 2012; 366: 991–999

Małgorzata Buksińska-Lisik

Oddział Kardiologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Od wielu lat postuluje się istnienie związku przyczynowego między przetrwałym otworem owalnym (PFO) a kryptogennym udarem mózgu. Stanowi to argument za coraz częściej wykonywanymi zabiegami przezskórnego zamykania PFO mimo braku oceny skuteczności tej metody i porównania jej z farmakoterapią.

Badanie CLOSURE I (*Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale*) to wieloośrodkowa, prospektywna, randomizowana próba, której celem było porównanie metody inwazyjnej i farmakologicznej w profilaktyce wtórnej udaru mózgu u osób z PFO. W latach 2003–2008 do badania włączono 909 pacjentów w 87 ośrodkach zlokalizowanych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Rekrutowano chorych w wieku 18–60 lat, którzy w okresie minionych 6 miesięcy przebyli udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) i u których na podstawie przepłykowego badania echokardiograficznego (TEE) z użyciem spienionej soli fizjologicznej potwierdzono obecność PFO z prawo-lewym przeciekiem podczas próby Valsalvy. Do badania nie włączano osób, u których zidentyfikowano inną niż PFO przyczynę udaru/TIA, np. migotanie przedsionków (AF), istotne zwężenie tętnicy szyjnej, złożoną miażdżycę łuku aorty, upośledzenie funkcji skurczowej lub tętniaka lewej komory.

Pacjentów losowo podzielono na dwie grupy: *medical-therapy group* (n = 462), w której stosowano wyłącznie farmakoterapię, i *closure group* (n = 447), w której wraz z leczeniem przeciwplytkowym wykonywano zamknięcie PFO z zastosowaniem urządzenia STARFlex. Grupy odpowiednio dobrano pod względem demograficznym. Charakteryzowały się podobnym profilem czynników ryzyka udaru mózgu. Średni wiek badanej grupy wynosił ok. 46 lat.

Zabieg zamykania PFO wykonywano w ciągu tygodnia od randomizacji. Po zabiegu przez 6 miesięcy pacjenci otrzymywali kłopidogrel 75 mg/d. wraz z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 81–325 mg/d., a następnie do końca okresu obserwacji sam ASA. Pacjenci poddani farmakoterapii byli leczeni warfaryną (z docelowym INR 2,0–3,0), ASA (325 mg/d.) lub obydwooma lekami. Wybór terapii zależał od decyzji głównego badacza w każdym ośrodku, ale nie mogła być ona zmieniana w trakcie trwania badania.

W grupie osób zakwalifikowanych do leczenia inwazyjnego próba założenia zapinki STARFlex zakończyła się powodzeniem u 89,4% osób poddanych temu zabiegowi. Na podstawie wykonanego po 6 miesiącach od zabiegu kontro-

lnego badania TEE udokumentowano, że zabieg był skuteczny u 86,1% pacjentów.

Czas obserwacji wynosił 2 lata. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił udar/TIA w czasie 2-letniej obserwacji, zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu pierwszych 30 dni i zgon z przyczyn neurologicznych w okresie między 31 dniem a drugim rokiem. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły: poważne krwawienie, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, TIA.

Po 2 latach obserwacji pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił nieistotnie częściej w grupie poddanej farmakoterapii (29; 6,8% v. 23; 5,5%; p = 0,37), co wynikało zarówno z nieistotnie większej częstości udaru mózgu (3,1% v. 2,9%), jak i TIA (4,1% v. 3,1%). W ciągu pierwszych 30 dni nie stwierdzono bowiem w żadnej grupie zgonów, podobnie jak nie odnotowano zgonów z przyczyn neurologicznych w czasie całej 2-letniej obserwacji. Analizując podgrupy pod względem obecności tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej czy wielkości przecieku, również nie odnotowano różnic. Według autorów u większości chorych, u których doszło do wystąpienia kolejnego udaru (20 na 23 przypadki w *closure group* i 22 na 29 przypadków w *medical-therapy group*) można było wyjaśnić przyczynę ponownego incydentu neurologicznego. Był to nowy epizod AF, skrzeplina w jamie lewego przedsionka, udar lakunarny, zapalenie naczyń i co najważniejsze u wszystkich chorych, u których mimo leczenia inwazyjnego doszło do ponownego udaru/TIA, w kontrolnym TEE (po 6 miesiącach od zabiegu) wykluczono obecność szczątkowego przecieku.

Na podstawie analizy poważnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że w grupie leczonej inwazyjnie istotnie częściej wystąpiły powikłania naczyniowe (3,2% v. 0%; p < 0,001) i AF (5,7% v. 0,7%; p < 0,001). Po uwzględnieniu pozostałych opisanych przez autorów poważnych działań niepożądanych, jak np. omdlenie, migrena, ból głowy, drgawki, zaburzenia czucia, okazało się, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń między grupami *closure* i *medical-therapy* (odpowiednio 16,9% v. 16,6%; p = 0,9).

Badacze zwrócili szczególną uwagę na zwiększoną częstość epizodów AF w grupie leczonej inwazyjnie, co jest zgodne z innymi doniesieniami. Znany jest także fakt, że nieuchwycone AF jest dość powszechnym znaleziskiem u chorych z kryptogennym udarem mózgu/TIA. Zależność między PFO a tachyarytmią przedsionkową jest jak dotąd bliżej nieokreślona, należy więc raczej spodziewać się, że sam zabieg zamykania PFO może zwiększyć ryzyko AF. Analiza badania wykazała bowiem, że aż 61% epizodów tej arytmii zaobserwowano w okresie okołozabiegowym.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Buksińska-Lisik, Oddział Kardiologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, e-mail: mblisik@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne