

# Efekt mezisíňové komunikace v terapii pacientů se srdečním selháním a mírně sníženou a zachovanou ejekční frakcí levé komory – aktuální stav poznání

(The effect of an inter-atrial communication in the treatment of the patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction – current state of knowledge)

Filip Málek<sup>a</sup>, Martin Mates<sup>a</sup>, Tomáš Mráz<sup>a</sup>, Vivek Reddy<sup>a,b</sup>, Andreas Krüger<sup>a</sup>, Petr Neužil<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>b</sup> Mount Sinai Hospital New York, USA

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 25. 4. 2023

Přijat: 8. 5. 2023

Dostupný online: 26. 11. 2023

### Klíčová slova:

Mezisíňová komunikace

Srdeční selhání

Tlak v levé síni

Vědecké důkazy

## SOUHRN

Zvýšení tlaku v levé síni v klidu a zejména při zátěži je hlavní příčinou symptomů a zvýšeného rizika hospitalizace a úmrtí u pacientů se srdečním selháním. Mechanistický přístup se zavedením zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device, IASD) s cílem snížit tlak v levé síni u pacientů s mírně sníženou a zachovanou ejekční frakcí levé komory se ukázal být v pilotní studii proveditelný a bezpečný. V nerandomizované studii REDUCE LAP-HF a v randomizované studii REDUCE LAP-HF I bylo zavedení IASD spojeno se zlepšením symptomů a hemodynamických parametrů. Dopad zavedení IASD na riziko kardiovaskulárních příhod včetně úmrtí a rizika hospitalizace pro srdeční selhání byl cílem multicentrické randomizované falešnou procedurou kontrolované studie REDUCE LAP-HF II. Přehledový článek se zaměřuje na zdůvodnění metody a výsledky zásadních studií s IASD.

© 2023, ČKS.

## ABSTRACT

An elevated left atrial pressure at rest and especially at stress is the main cause of symptoms and an increased risk of hospitalization and death in patients with heart failure. The mechanistic approach with implantation of inter-atrial shunt device (IASD) to reduce left atrial pressure in the patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction was feasible and safe in a pilot study. In a non-randomized REDUCE LAP-HF and a randomized REDUCE LAP-HF I study the implantation of IASD was associated with improved symptoms and hemodynamic parameters. The effect of IASD on the risk of cardiovascular events including death and risk of heart failure hospitalizations was the objective of a multicentric randomized sham procedure controlled REDUCE LAP-HF II study. The review article is focused on the rationale of the method and the results of essential studies.

### Keywords:

Heart failure

Interatrial communication

Left atrial pressure

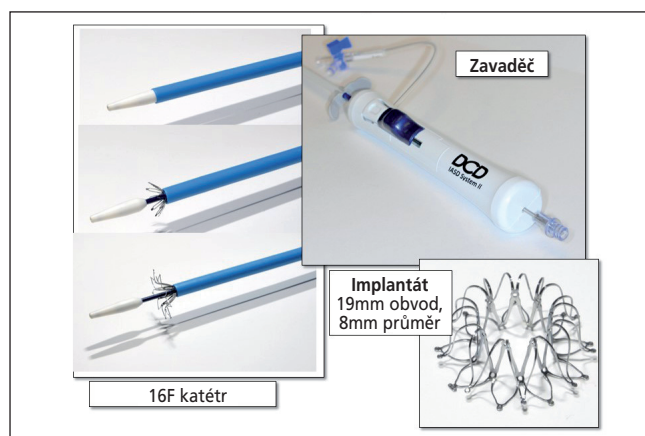
Scientific evidence

**Adresa pro korespondenci:** Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, FHFA, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.068

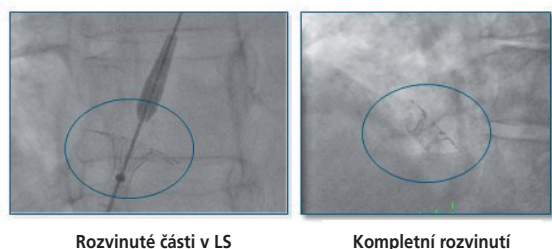
## Úvod

Za rozvoj a přítomnost symptomů je u pacientů se srdečním selháním odpovědné zvýšení plicních tlaků levé komory (LK) v klidu a při zátěži.<sup>1,2</sup> Zvýšení plicních tlaků LK a tlaku v levé síni (LS) u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) a zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) je spojeno se zvýšením rizika hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. Zvýšení tlaku v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) > 12 mm Hg je spojeno se zvýšením mortality.<sup>3,4</sup> K rozvoji symptomů, jako je dušnost, únava a retence tekutin, přispívá u srdečního selhání několik mechanismů. Hlavním patofyziologickým faktorem je zvýšení tlaku v levé síni, které se přenáší do plicního kapilárního řečiště především při zátěži. Modelem zvýšení tlaku v levé síni a jeho následků je mitrální stenóza. Je známo, že u pacientů, kteří měli mitrální stenózu a současně defekt septa síní (Lutembacherův syndrom), byla progresse symptomů



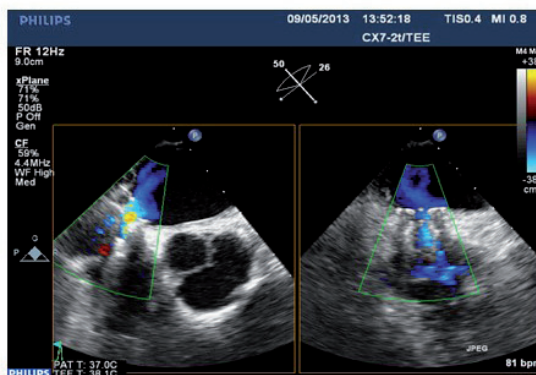
Obr. 1 – Corvia Medical (DCD) IASD™

při mitrální stenóze pomalejší. Pacienti s mitrální stenózou a defektem septa síní měli symptomy menší závažnosti i při pokročilé mitrální vadě.<sup>5</sup> Uzávěr defektu septa síní u pacientů s latentním srdečním selháním a diastolickou dysfunkcí levé komory byl spojen s rizikem náhlého vzestupu tlaku v levé síni a vznikem plicního edému.<sup>6</sup> Na základě výše uvedených poznatků byl vytvořen společností DC Devices koncept mezisiňové komunikace s definovaným rozměrem s cílem snížit tlak v levé síni bez nežádoucího ovlivnění tlaku v pravé síni a volumového přetížení (Interatrial Septal Device System, IASD™, DC Devices Inc., Tewksbury, MA, USA, nyní Corvia Inc.). Implantát IASD™ byl vyroben z materiálu na bázi sloučeniny niklu (nitinol) s rozměrem 19 mm, který se zavádí perkutánně do mezisiňového septa a vytváří permanentní komunikaci o velikosti 8 mm. Návrh systému IASD™ vycházel z hemodynamického modelu, který hodnotil vztah mezi velikostí komunikace a snížením tlaku v levé síni.<sup>7</sup> Zařízení bylo koncipováno tak, aby se snížilo riziko vzniku trombu. K implantaci byl vyvinut speciální katétr (obr. 1). Na základě úspěšných preklinických zkoušek byla první implantace IASD v rámci pilotní klinické studie provedena 6. 4. 2013 v Kardiocentru Nemocnice Na Homolce (V. Reddy, P. Neužil). Vlastní zákrok se prováděl v lehké analgosedaci. Do pravé femorální žíly se zaváděl 16F zavaděč. Transseptální punkce byla prováděna uprostřed fossa ovalis pod echokardiografickou kontrolou (transezofageální nebo intrakardiální echokardiografie). Vodicí drát se zavedl do horní levé plicní žíly. Zařízení se rozvinulo po vysunutí ze speciálního katétru nejprve na straně levé síně, poté na straně pravé síně. Správná pozice byla ověřena echokardiograficky a skioskopicky (obr. 2). Po zákroku byli pacienti léčeni kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg trvale a duální antiagregační terapií s clopidogrelem v dávce 75 mg po dobu šesti měsíců. Pacienti s fibrilací síní nebo jinou indikací k antikoagulační terapii zůstali na chronické antikoagulační terapii. Po výkonu byla doporučena profylaxe infekční endokarditidy po dobu šesti měsíců.



Echokardiografické obrázky  
IASD™ L → P zkrat

### Skioskopie IASD™



Obr. 2 – Corvia IASD™ – vizualizace implantátu v průběhu implantace a po implantaci

## Studie s mezisíňovou komunikací IASD™

### Pilotní studie DC Devices

Cílem pilotní multicentrické studie s vytvořením mezisíňové komunikace bylo zjistit, zda u pacientů s HFmrEF a HFpEF a se zvýšeným PCWP, povede tato metoda k poklesu plicních tlaků a odstranění nebo zmenšení dušnosti bez hemodynamických nežádoucích účinků. Dále bylo cílem zjistit, zda dojde ke snížení rizika následné hospitalizace pro srdeční selhání a zda dojde ke zlepšení kvality života. Tato pilotní studie předpokládala, že vytvoření mezisíňové komunikace katetrizační metodou bude pro pacienty bezpečné. Do pilotní studie byli zařazeni pacienti s EF LK  $\geq 45\%$  a alespoň jednou hospitalizací pro srdeční selhání v předchozím roce nebo s dlouhodobou symptomatologií odpovídající funkční třídě NYHA III. U pacientů s chronickou fibrilací nebo flutterem síní byla nutná dobrá kontrola tepové frekvence ( $\leq 90/\text{min}$  v klidu) a stabilní farmakoterapie zahrnující diuretika alespoň dva týdny před zařazením do studie. Hlavním kritériem pro zařazení byl tlak v plicnici v zaklínění v klidu  $\geq 15$  mm Hg anebo  $\geq 25$  mm Hg při zátěži (izometrická zátěž handgripem). Dalším kritériem pro zařazení byl průkaz poruchy diastolické funkce levé komory pomocí pulsní dopplerovské a tkáňové echokardiografie a průkaz zvětšení levé síně. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, plicní embolie, nemocní s nálezem trombu v levé síni, pacienti s významnou chlopenní vadou a jedinci s klidovou plicní arteriální hypertenzí a odhadem systolického tlaku v plicnici  $> 60$  mm Hg nebyli do studie zařazeni. Do studie bylo zařazeno 11 pacientů ze tří center. Výsledky studie byly pozitivní.<sup>8</sup> PCWP během 30–90 dní po implantaci IASD™ poklesl o 28 % z  $19,0 \pm 5$  mm Hg na  $14 \pm 3$  mm Hg ( $p = 0,005$ ). Tlak v pravé síni a systolický tlak v plicnici zůstaly na stejné úrovni jako před zákrokem. Zlepšila se symptomatologie (NYHA III/IV u 100 % na 45 %,  $p = 0,044$ ), vzdálenost šestiminutového testu chůze (6MWT) se prodloužila z  $322 \pm 151$  m na  $368 \pm 123$  m ( $p = 0,025$ ) a došlo i ke zlepšení kvality života (skóre v dotazníku Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire [MLWHF] se vyšlo z  $53 \pm 17$  na  $18 \pm 19$ ,  $p = 0,005$ ). Symptomatické zlepšení přetrvávalo u většiny pacientů i jeden rok po výkonu. Pokračoval trend k prodloužení vzdálenosti při 6MWT a trend ke zlepšení kvality života, snížil se počet hospitalizací pro srdeční selhání. Průměrná dávka furosemidu se během roku zvýšila z  $60 \pm 66$  mg/den na  $95 \pm 143$  mg/den (NS), zejména díky zvýšení dávky u pacientů vyžadujících opakovanou hospitalizaci pro srdeční selhání. U žádného z pacientů se sinusovým rytmem (64 %) nedošlo během 12 měsíců ke vzniku nové fibrilace síní.<sup>9</sup> U žádného z pacientů nedošlo ke vzniku závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) během 12 měsíců. Bylo hlášeno 17 závažných nežádoucích příhod (SAE) u sedmi pacientů. Sedm z nich (41 %) se týkalo opakovaných hospitalizací téhož pacienta pro srdeční selhání, u kterého bylo zaznamenáno šest hospitalizací před implantací IASD a pět hospitalizací v průběhu sledování po výkonu. U jednoho pacienta s anamnézou blokády levého Tawarova raménka došlo k rozvoji atrioventrikulární blokády III. stupně s nutností kardiostimulace. Pouze u jednoho z pacientů došlo ke komplikaci v průběhu výkonu: špatné uvolnění systému

s nutností odstranění původního IASD přes vodící drát a následně implantace nového systému.

### Studie REDUCE LAP-HF

Úspěšnost zavedení IASD™ byla dale ověřována v rámci multicentrické studie REDUCE LAP-HF TRIAL (A study to evaluate the DC Devices, Inc. IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure).<sup>10</sup> K zařazení pacientů do studie byla použita metoda hemodynamického vyšetření při zátěži na stacionárním ergometru připevněném ke katetrizačnímu stolu se zavedením plicnicového katétru jugulární žilou. Hlavními kritérii pro zařazení byl PCWP v klidu  $\geq 15$  mm Hg nebo  $\geq 25$  mm Hg při dynamické zátěži při tlaku v pravé síni  $< 14$  mm Hg v klidu nebo  $< 20$  mm Hg při zátěži. Na studii se podílelo 25 center z Evropy, Austrálie a Nového Zélandu. Hlavním sledovaným ukazatelem byl dopad systému na snížení PCWP v klidu a při zátěži za šest měsíců, změna  $VO_{2\text{max}}$ , změna vzdálenosti při 6MWT a změna kvality života. Do studie bylo zařazeno 64 pacientů, 22 mužů a 42 žen, průměrný věk souboru byl 69 let. Průměrná EF LK souboru byla 47 %. Výsledky studie REDUCE LAP-HF byly pozitivní. Během šesti měsíců od zavedení IASD™ došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA, zlepšení kvality života (hodnoceno pomocí dotazníků), prodloužení doby vzdálenosti při 6MWT a prodloužení doby zátěže při spiroergometrii. Došlo k významnému zvýšení srdečního výdeje v klidu a při zátěži, nedošlo ke snížení průměrné hodnoty PCWP v klidu, ale došlo k významnému snížení PCWP při zátěži 20 W ( $p = 0,012$ ) a na vrcholu zátěže ( $p = 0,025$ ). Došlo k velmi významnému příznivému ovlivnění PCWP indexovaného na práci na vrcholu zátěže ( $p = 0,0001$ ). Při hodnocení efektu IASD™ po 12 měsících přetrvávalo u pacientů příznivé klinické zlepšení oproti stavu před zavedením systému.<sup>11</sup> Dlouhodobé sledování pacientů ze studie REDUCE LAP-HF ukázalo, že u některých pacientů je k udržení euolemie a příznivých hemodynamických parametrů nutná vysoká dávka kličkového diuretika v kombinaci s thiazidovým diuretikem a vysoká dávka spironolaktonu.<sup>12</sup>

### Studie REDUCE LAP-HF I

Pacienti ze studie REDUCE LAP-HF I: A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial (randomizovaná, falešnou procedurou zaslepená studie fáze 2) byli zařazeni na základě těchto kritérií: srdeční selhání funkční třídy NYHA III a IV, EF LK  $\geq 40\%$ , PCWP  $\geq 25$  mm Hg při zátěži a rozdíl mezi PCWP a tlakem v pravé síni (PCWP-RA)  $\geq 5$  mm Hg. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k implantaci IASD™ a k tzv. falešné proceduře (sham procedure), kdy byla pouze provedena pravostranná katetrizace a kontrola mezisíňového septa intrakardiálním ultrazvukem. Cílem studie bylo zjistit vliv zavedení IASD™ na zátěžovou hemodynamiku. Do studie REDUCE LAP-HF I bylo zařazeno 44 pacientů, 22 k implantaci IASD™, 22 k falešné proceduře. Výsledky studie byly pozitivní, u aktivně léčené skupiny došlo ke snížení PCWP v klidu a při zátěži ve srovnání s kontrolní skupinou a rozdíl byl statisticky významný ( $p < 0,01$ ) (tabulka 1).<sup>13</sup> Metoda byla bezpečná, nebyl rozdíl v závažných příhodách mezi skupinami (major adverse cardiovascular, cerebrovascular and renal events, MACCRE). Při jednoročním sledování byla stejně

**Tabulka 1 – REDUCE LAP-HF I: A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial<sup>13</sup>**

Výsledek	IASD, n = 22	Kontroly, n = 22	Hodnota p
Primární parametr účinnosti, změna v 1 měsíci			0,028
PCWP při 20 W	-3,2	0,9	
PCWP při 40 W	-1,0	-1,9	
PCWP při 60 W	-2,3	-1,3	
Primární parametr bezpečnosti MACCRE	0/22 (0 %)	1/22 (4,5 %)	1,00
Sekundární parametry			
Změna RAP (mm Hg)	0,5	0,5	0,673
Změna PAP (mm Hg)	-2,7	-0,7	0,111
Změna CO (l/min) (termodiluce)	1,6	-0,5	< 0,001

CO – srdeční výdej; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); MACCRE – major adverse cardiovascular, cerebrovascular, and renal events; PAP – tlak v plicnici; PCWP – tlak v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure); RAP – tlak v pravé síni.

**Tabulka 2 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru<sup>16</sup>**

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
Věk medián (roky)	73	72
Ženy (%)	64	59
BMI medián (kg/m <sup>2</sup> )	31	32
Hypertenze (%)	89	87
Dyslipidemie (%)	70	68
Diabetes mellitus (%)	37	37
CHOPN (%)	23	17
ICHs (%)	13	19
Pacemaker (%)	22	17
Fibrilace síní (%)	50	53
Kuřáctví (%)	45	52

BMI – index tělesné hmotnosti; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); ICHs – ischemická choroba srdeční.

jako u předchozí studie mezisiňová komunikace otevřená s levoprávním zkratem.<sup>14</sup>

### Studie REDUCE LAP-HF II

Cílem studie REDUCE LAP-HF II bylo zjistit dopad zavedení IASD™ na kompozitní výsledný ukazatel: úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatální ischemická cévní mozková příhoda do 12 měsíců, celkový počet příhod spojených se srdečním selháním během 24 měsíců a změna dotazníku kvality života ve 12 měsících.<sup>15</sup> Ve studii REDUCE LAP-HF II bylo randomizováno 626 pacientů (n = 314 IASD, n = 312 falešná procedura). Ve studii převažovaly

ženy (64 %, resp. 59 %), hlavní komorbiditou byla arteriální hypertenze téměř u 90 % pacientů, dále dyslipidemie u téměř 70 % nemocných, fibrilaci síní mělo přes 50 % pacientů a diabetes mellitus 37 % nemocných v obou skupinách. Kardiostimulátor mělo 22 %, resp. 17 % pacientů (tabulka 2). Převažovala funkční třída NYHA III (77 %, resp. 78 %), medián ejekční frakce levé komory byl 60 %, klíčkovým diuretikem bylo léčeno 83 %, resp. 81 % nemocných. Hospitalizaci pro srdeční selhání absolvovalo v posledním roce 26 %, resp. 32 % pacientů a hospitalizaci, návštěvu pohotovosti nebo akutní kontrolu pro zhoršení srdečního selhání 43 % nemocných v obou skupinách před zařazením do studie (tabulka 3). Kromě diuretické

**Tabulka 3 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru<sup>16</sup>**

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
NYHA II, %	21	21
NYHA III, %	77	78
NYHA IV, %	2	2
Medián EF LK (%)	60	60
Medián skóre HFpEF	6,0	6,0
Počet diuretik 1 (%)	50	51
Počet diuretik 2 (%)	42	43
Klíčková diuretika (%)	83	81
Medián dávky FSM (mg)	40	40
HFH < 12 měsíců (%)	26	32
Počet HFH 1 (%)	65	78
HFH, ER nebo akutní návštěva	43	43

EF LK – ejekční frakce levé komory; ER – mimořádná návštěva na pohotovosti; FSM – furosemid; HFH – hospitalizace pro srdeční selhání; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); NYHA – New York Heart Association.

**Tabulka 4 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru<sup>16</sup>**

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
ACEI	24	25
ARB	39	37
BB	70	70
ARNI	2	2
MRA	53	51
Inhibitory SGLT2	2	4
Digoxin	3	5
OAC	47	52
ASA	37	40

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; ARNI – inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – betablokátory; IASD – zařízení s vytvořením mezisiňového zkratu (inter-atrial shunt device); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; OAC – perorální antikoagulancia; SGLT2 – sodíko-glukózové kotransportéry 2.



**Tabulka 5 – REDUCE LAP-HF II – charakteristika souboru<sup>16</sup>**

Parametr	IASD, n = 314	Falešná procedura, n = 312
Medián NT-proBNP (pg/ml)	1 008	1 223
Fibrilace síní		
Medián NT-proBNP (pg/ml)	300	343
Absence fibrilace síní		
PCWP < 15 mm Hg	30 %	28 %
PCWP ≥ 15 mm Hg	70 %	72 %
Medián TAPSE	20	20
Medián skóre MAGGIC	23	23
Medián CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	5	4
Medián celkové skóre KCCQ	45	45
Medián eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	58	55

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; IASD – zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device); NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PCWP – tlak v plicnici v zaklínění (pulmonary capillary wedge pressure); TAPSE – amplituda pohybu trikuspidálního prstence.

**Tabulka 6 – REDUCE LAP-HF II výsledky: primární cílový ukazatel – win ratio 1,0 (95% CI 0,8–1,2),  $p = 0,85^{16}$** 

Cílový ukazatel	IASD, n = 309	Falešná procedura, n = 31	Hodnota $p$
Úmrtí z KV příčin nebo CMP	1 % (4)	1 % (2)	0,41
Úmrtí z KV příčin	1 % (3)	1 % (2)	0,65
CMP	1	0	0,32
HF/pacientů/let	0,28	0,25	0,45
Medián změny KCCQ	10,2	9,4	0,73
Medián změny NYHA	–0,5	0,0	0,0065
Složený bezpečnostní ukazatel	38 %	31%	0,11
Mortalita z KV příčin	1 %	1 %	0,66
Funkce ledvin zhoršená	7 %	8 %	0,65
MACE	4 %	1 %	0,025
Nová FS/FLS	1 % (4)	1 % (2)	0,42
≥ 30% zvětšení PS nebo ≥ 30% pokles TAPSE	30 %	25 %	0,15

CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; FLS – flutter síní; HF – srdeční selhání; IASD – zařízení s vytvořením mezisíňového zkratu (inter-atrial shunt device); KV – kardiovaskulární; MACE – závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda; PS – pravá síň; TAPSE – amplituda pohybu trikuspidálního prstence.

terapie s mediánem dávky furosemidu 40 mg byli pacienti léčeni ve vysokém procentu blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, betablokátory a antikoagulační nebo antiagregační terapií (tabulka 4). Medián N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) byl nad 300 pg/ml u obou skupin při absenci fibrilace síní a nad 1 000 pg/ml při fibrilaci síní. U více než u 70 % pacientů v obou skupinách byl PCWP v klidu

větší než 15 mm Hg (tabulka 5). Ve studii REDUCE LAP-HF II nebyl nalezen rozdíl v primárním kombinovaném výsledném ukazateli (mortalita z KV příčin nebo nefatální ischemická mozková příhoda za 12 měsíců a celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání nebo mimořádné kontroly pro zhoršení srdečního selhání za 12 měsíců a změna skóre KCCQ za 12 měsíců).

Tzv. win ratio (statistická metoda hodnocení složeného výsledného ukazatele v klinických studiích na základě klinických priorit) bylo 1,0 ( $p = 0,85$ ). Nebyly nalezeny rozdíly ve výskytu jednotlivých parametrů primárního kombinovaného výsledného ukazatele. Pouze byla pozitivní změna ve funkční třídě NYHA. Nebyl nalezen rozdíl ve složeném parametru bezpečnosti ( $p = 0,11$ ) (tabulka 6). Při analýze podskupin byla aktivní léčba spojena s vyšším rizikem příhod spojených se srdečním selháním u pacientů s SAP při zátěži ≥ 70 mm Hg ( $p = 0,002$ ), u pacientů s vyšším indexem objemu pravé síně (≥ 29,7 ml/m<sup>2</sup>) a u mužů ( $p = 0,02$ ).<sup>16</sup> Post-hoc analýza studie REDUCE LAP-HF II ukázala, že pacienti s plicní vaskulární rezistencí (PVR) < 1,74 Woodových jednotek (Wj) na vrcholu zátěže významně profitovali ze zavedení IASD™ (win ratio 1,28,  $p = 0,032$ , incident rate ratio 0,71, změna KCCQ 5,5,  $n = 382$ ). Naopak pacienti s PVR ≥ 1,74 Wj ( $n = 188$ ) měli větší riziko příhod spojených se srdečním selháním a došlo i ke zhoršení kvality života (incident rate ratio 2,48, změna KCCQ –6,2,  $p = 0,031$  pro interakci).<sup>17</sup>

### Studie REDUCE LAP-HFrEF

V roce 2017 bylo zahájeno zařazování pacientů do multicentrické studie REDUCE LAP-HFrEF (A study to evaluate the IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure with reduced ejection fraction) s cílem zjistit bezpečnost a účinnost implantace IASD™ u pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory. Hlavním kritériem pro zařazení je chronické srdeční selhání NYHA III a ambulantní NYHA IV, s ejekční frakcí levé komory mezi 20 % a 40 % a zvýšením PCWP v klidu ≥ 18 mm Hg navzdory maximální tolerované optimální farmakoterapii HFREF. Nábor pacientů byl přerušen v době pandemie covidu-19, nicméně studie je stále aktivní.<sup>18</sup>

### Závěry

Implantace IASD™ byla podle výsledků klinických studií bezpečná a byla spojena se zlepšením hemodynamických parametrů a se zvýšením tolerance zátěže. V multicentrické, randomizované, falešnou procedurou kontrolované studii byl dopad implantace IASD™ na mortalitu z kardiovaskulárních příčin a výskyt příhod spojených se srdečním selháním a kvalitu života pacientů se srdečním selháním s HFmrEF a HFpEF neutrální. Analýza podskupin ukázala, že implantace IASD™ byla spojena se zlepšením cílového kombinovaného výsledného ukazatele u žen a nemocných s menším objemem pravé síně a nižším tlakem v plicnici při zátěži. *Post hoc* analýza pak identifikovala plicní vaskulární rezistenci při zátěži < 1,74 Wj jako významný parametr úspěšnosti metody. Na základě tohoto výsledku se plánuje klinická randomizovaná studie RESPONDER-HF, která bude mít jako jeden ze zařazovacích paramet-

trů výše uvedenou úroveň plicní vaskulární rezistence při zátěži.

#### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají žádný střet zájmů.

#### Financování

Podpořeno grantem institucionální podpory MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 160502.

#### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

#### Literatura

- Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012;5:444–451.
- Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2012;18:702–710.
- Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:149–156.
- Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35:3103–3112.
- Lutembacher R. De la stenose mitrale avec communication interauriculaire. *Arch Mal Coeur* 1916;9:237–260.
- Ewert P, Berger F, Nagdyman N, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:177–180.
- Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014;20:212–221.
- Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:796–801.
- Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015;187:227–228.
- Hasenfuß G, Hayward H, Burkhoff D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016;10025:1298–1304.
- Kaye DM, Hasenfus G, Neuzil P, et al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003662.
- Dujka L, Neuzil P, Reddy V, et al. Long-term follow-up of a patient undergoing interatrial shunt device implantation for treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *J Int Med Res* 2022;50:1–8.
- Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018;137:364–375.
- Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:968–977.
- Berry N, Mauri L, Feldman T, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure: rationale and design of the pivotal randomized trial to REDUCE elevated Left Atrial Pressure in patients with Heart Failure II (REDUCE LAP-HF II). *Am Heart J* 2020;226:222–231.
- Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;399:1130–1140.
- Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, et al.; on behalf of the REDUCE LAP-HF II Investigators. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation* 2022;45:1592–1604.
- A study to evaluate the IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure with reduced ejection fraction. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03093961>. Navštíveno: 26. 11. 2023.