

# Novinka v intervenční terapii srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory

F. Málek, M. Mates, T. Mráz, P. Neužil

Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

## Souhrn

Chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF) je časté a terapeutické možnosti jsou v současné době omezeny. Za rozvoj příznaků je u pacientů s HFpEF odpovědný vzestup tlaku v levé síni. Bylo vyvinuto zařízení, které se zavádí katetrizační metodou s cílem snížit tlak v levé síni vytvořením trvalé mezisíňové komunikace. Použití tohoto zařízení by mohlo vést ke snížení rizika hospitalizací, zlepšit symptomy a kvalitu života u pacientů s HFpEF a pokročilou symptomatologií.

## Klíčová slova

srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí – levá síň – katetrizační léčba – mezisíňová komunikace

## A new device in intervention therapy of heart failure with preserved ejection fraction of left ventricle

### Abstract

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is common and yet therapeutic options available to date are limited. Increased left atrial pressure is a key contributor to the symptoms in HFpEF. A novel catheter-based device has been developed, which is designed to lower left atrial pressure by creating a permanent shunt in the atrial septum. Use of this device could reduce the risk of hospitalisation for heart failure and improve the symptomatic status and quality of life in HFpEF patients with advanced symptoms.

### Keywords

heart failure with preserved ejection fraction – left atrium – catheter-based therapy – interatrial septum device

## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje zásadní a narůstající medicínský problém především kvůli významné nemocnosti, úmrtnosti a nákladům na péči. Historicky bylo srdeční selhání vnímáno jako synonymum snížené srdeční kontraktility a dilatace srdečních oddílů. Srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory je nyní označováno jako HFREF (heart failure with reduced ejection fraction). V posledních desetiletích se ukazuje, že významná část nemocných s klinickým syndromem srdečního selhání má normální ejekční frakci levé komory (EF LK). Prevalence srdečního selhání s normální (heart failure with normal ejection fraction – HFNEF) nebo se zachovalou (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) EF LK se odhaduje až na 50 %. Prognóza nemocných s HFNEF, resp. HFpEF je po hospitalizaci pro akutní srdeční

selhání stejná jako u pacientů s HFREF: riziko úmrtí je 65 % během pěti let [1–5].

Hlavní neinvazivní diagnostickou metodou u srdečního selhání je echokardiografie s hodnocením systolické a diastolické funkce LK. HFNEF je typicky charakterizováno přítomností diastolické dysfunkce LK, která je ale přítomna i u pacientů s HFREF.

Léčebné strategie, které byly u pacientů s HFREF spojeny se snížením nemocnosti a se zlepšením prognózy, se ukázaly být u nemocných s HFpEF neúspěšné [6].

Terapie pomocí léků, které inhibují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, nebyla u pacientů s HFpEF tak efektivní jako u HFREF [7–11].

Aktuální doporučení odborných společností se u pacientů s HFpEF zaměřují na léčbu komorbidit: účinná léčba arteriální hypertenze, odstranění ischemie myokardu a kontrola

rytmu nebo tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní [12,13].

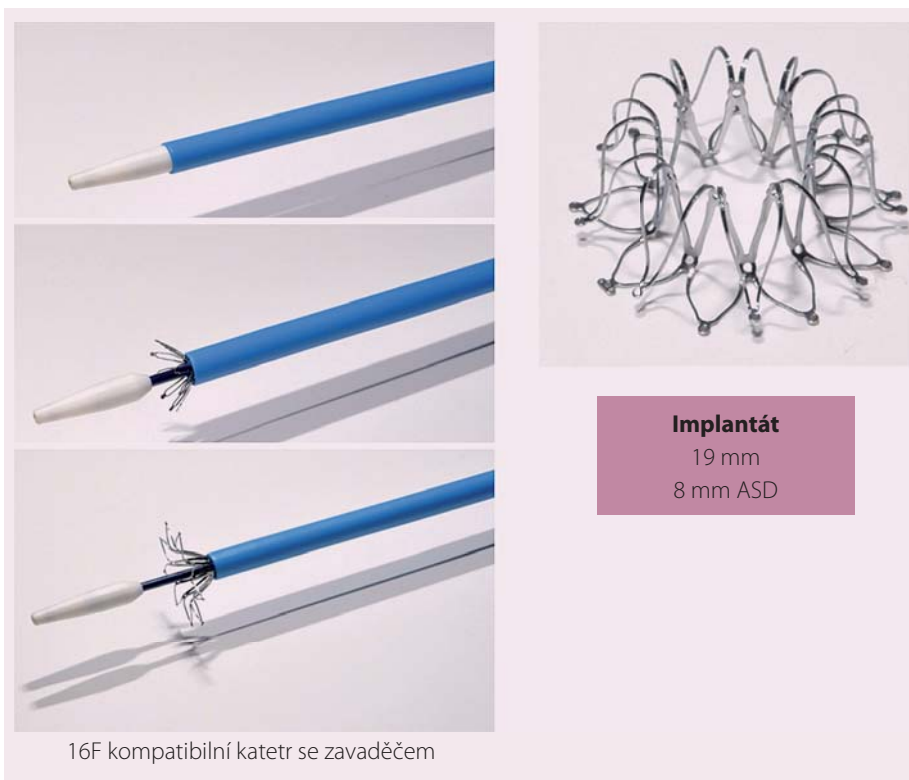
Prognóza pacientů s HFpEF je podobně špatná jako prognóza nemocných s HFREF.

HFpEF je odpovědné za 50 % hospitalizací pro srdeční selhání, incidence HFpEF ve světě stoupá [5,14,15].

## Příčiny a faktory odpovědné za rozvoj symptomů u HFpEF

Za rozvoj a přítomnost symptomů je u pacientů s HFpEF odpovědné zvýšení plicních tlaků levé komory v klidu a při zátěži [16,17]. Zvýšení plicních tlaků LK a tlaku v levé síni je spojeno se zvýšením rizika hospitalizace z kardiovaskulárních příčin a zvýšení tlaku v plicnici v zaklínění (PCWP) > 12 mm Hg je spojeno se zvýšením mortality [18,19].

K rozvoji symptomů, jako je dušnost, únavnost a retence tekutin, přispívá u HFpEF ně-



**Implantát**  
19 mm  
8 mm ASD

16F kompatibilní katetr se zavaděčem

**Obr. 1. Systém SCD IASD®.**

kolik mechanismů. Hlavním patofyziologickým faktorem je ale zvýšení tlaku v levé síni, který se přenáší do plicního kapilárního řečiště především při zátěži. Modelem zvýšení tlaku v levé síni a jeho následky je mitrální stenóza. Je známo, že u pacientů, kteří měli mitrální stenózu a současně defekt septa síni (Lutembacherův syndrom), byla progresse symptomů při mitrální stenóze pomalejší a méně významná [20]. A naopak. Uzávěr defektu

septa síni u pacientů s diastolickou dysfunkcí LK bylo spojeno s rizikem náhlého vzestupu tlaku v levé síni a vznikem plicního edému [21].

**Popis nové katetrizační metody léčby HFpEF**

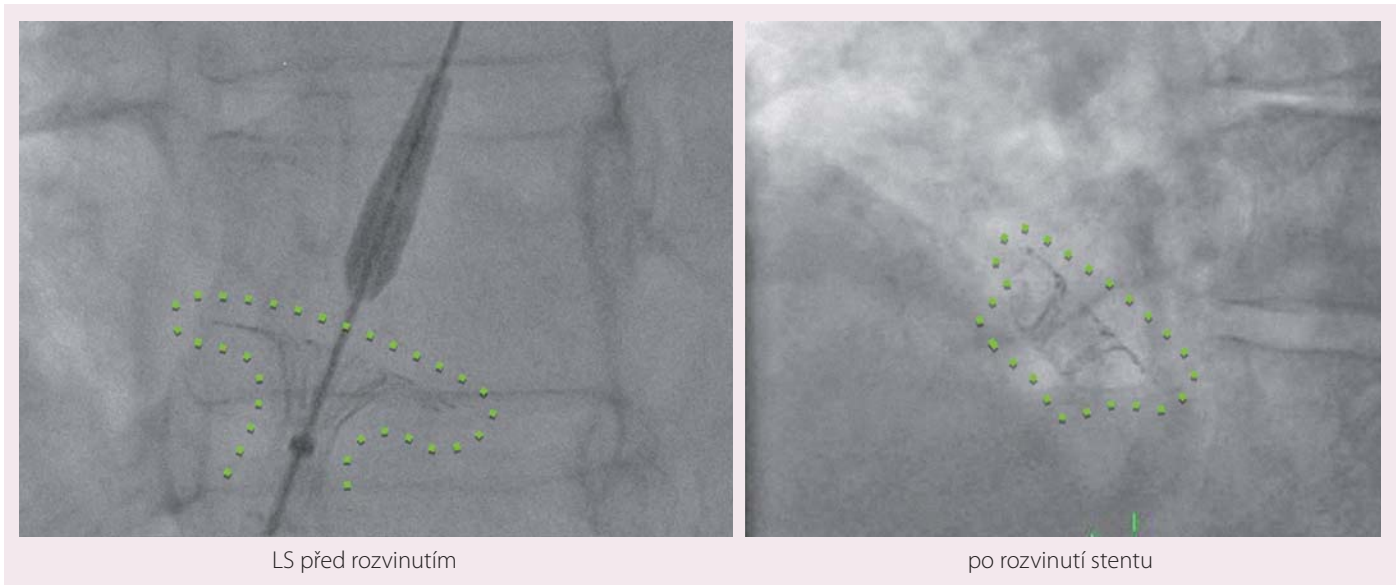
Na základě výše uvedených poznatků byl vytvořen společností DC Devices koncept mezi-síňové komunikace s definovaným rozměrem s cílem snížit tlak v levé síni bez nežádoucích

ovlivnění tlaku v pravé síni a volumového přetížení (Interatrial Septal Device System – IASD®, DC Devices Inc., Tewksbury, MA, USA). Krátkodobé pilotní výsledky studie s IASD byly publikovány v loňském roce [22].

Cílem pilotní studie s vytvořením malé mezi-síňové komunikace bylo zjistit, zda u pacientů s HFpEF a se zvýšeným plicním tlakem LK (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 mezi-síňové 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/IV. U pacientů s chronickou fibrilací nebo flutterem síni 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 (PCWP) v klidu  $\geq 15$  mm Hg a nebo  $\geq 25$  mm Hg při zátěži (izometrická zátěž handgrippem).

Dalším kritériem pro zařazení byl průkaz poruchy diastolické funkce levé komory pomocí echokardiografie pomocí pulzní dopplerovské a tkáňové echokardiografie a průkaz zvětšení levé síně. Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, plicní



LS před rozvinutím

po rozvinutí stentu

**Obr. 2. IASD® v RTG obraze.**

embolie, nemocní s nálezem trombu v levé síni, pacienti s významnou chlopní vadou a jedinci s klidovou plicní arteriální hypertenzí a odhadem systolického tlaku v plicnici > 60 mm Hg nebyli do studie zařazeni.

IASD je implantát na bázi sloučeniny niklu (Nitinol) s rozměrem 19 mm, který se zavádí perkutánně do mezisíňového septa a vytváří permanentní komunikaci o velikosti 8 mm.

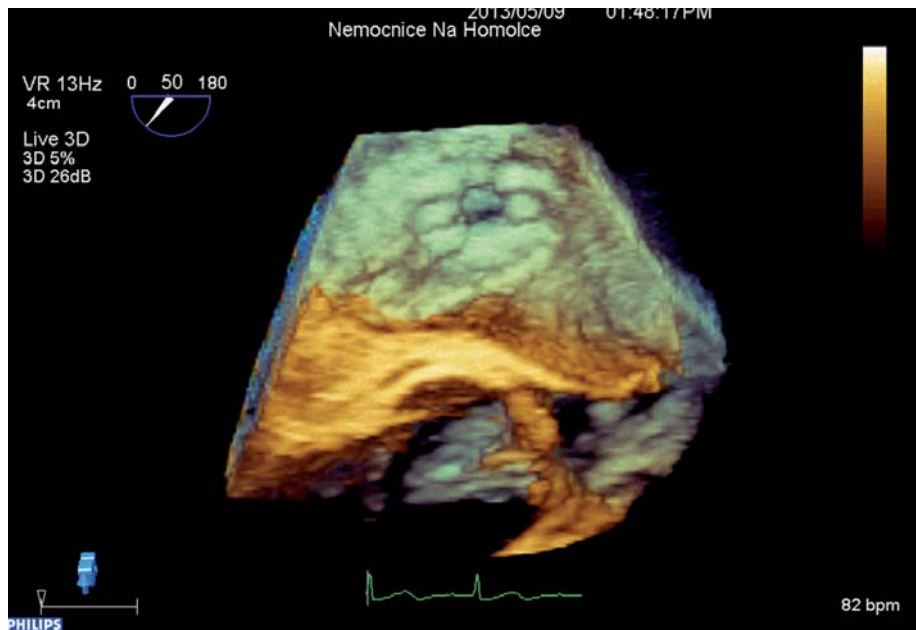
Návrh systému IASD vycházel z hemodynamického modelu, který hodnotil vztah mezi velikostí komunikace a snížením tlaku v levé síni [23]. Nové zařízení je koncipováno tak, aby se snížilo riziko vzniku trombu. K implantaci byl vyvinut také speciální katetr (obr. 1). Vlastní zákrok se provádí v lehké analgosedaci. Do pravé femorální žíly je zaváděn 16F zavaděč. Transseptální punkce je prováděna uprostřed fossa ovalis pod echokardiografickou kontrolou (transezofageální nebo intrakardiální echokardiografie). Vodicí drát se zavádí do horní levé plicní žíly. Zařízení se rozvine po vysunutí ze speciálního katetru nejprve na straně levé síně, poté na straně pravé síně. Správná pozice je ověřována echokardiograficky a skioskopicky (obr. 2, 3).

Po zákroku jsou pacienti léčeni kyselinou acetylosalicylovou v dávce 100 mg trvale a duální antiagregační terapií s klopidogrelem po dobu šesti měsíců. Pacienti s fibrilací síní zůstávají na chronické antikoagulační terapii. U pacientů je po výkonu nutná profylaxe infekční endokarditidy po dobu šesti měsíců.

Do multicentrické pilotní studie intervenční léčby HFpEF za pomoci systému IASD bylo zařazeno 11 pacientů, kteří splňovali kritéria pro zařazení. Z toho čtyři pacienti podstoupili zákrok v Nemocnici Na Homolce. Soubor tvořilo šest žen a pět mužů, průměrného věku 70 let a s průměrnou EF LK 57 % (tab. 1). Všichni pacienti měli pokročilou symptomatologii srdečního selhání.

### Výsledky pilotní studie

Výsledky studie byly významné. PCWP během 30–90 dnů po implantaci IASD poklesl o 28 % z  $19,0 \pm 5$  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 MLWHF (Minnesota Living With Heart



Obr. 3. 3D rekonstrukce IASD®.

Tab. 1. Charakteristika souboru (n = 11).

Parametr	Průměr ± SD nebo % (rozmezí)
věk (roky)	70 ± 11,9 (55–87)
ženy	55 %
ICHS	36 %
arteriální hypertenze	91 %
diabetes mellitus	45 %
fibrilace síní	36 %
průměrný počet komorbidit	2,6
EF LK	57 ± 9 (%) (40–65)
funkční třída NYHA III/IV	100 % (9/2)

ICHS – prokázaná ischemická choroba srdeční, EF LK – ejekční frakce levé komory, SD – standardní deviace, NYHA – New York Heart Association

Failure Questionnaire) se snížilo z  $53 \pm 17$  na  $18 \pm 19$ ;  $p = 0,005$ ).

Symptomatické zlepšení přetrvávalo u většiny pacientů i jeden rok po výkonu. Přetrvával trend k prodloužení vzdálenosti při 6MWT a trend ke zlepšení kvality života, snížil se počet hospitalizací pro srdeční selhání (tab. 2).

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 [24].

U žádného z pacientů nedošlo ke vzniku závažné kardiovaskulární příhody (MACE) během 12 měsíců. Bylo hlášeno 17 závažných nežá-

doucích 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 bloku 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 vodicí drát a následně implantace nového systému.

### Závěry

Nový princip léčby srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory pomocí

Tab. 2. Jednoroční výsledky pilotní studie IASDTM.

Číslo pacienta	HFH před	HFH 1 rok	NYHA před	NYHA 1 rok	6MWT (m) před	6MWT (m) 1 rok	MLWHF před	MLWHF 1 rok
101-001	0	0	3	2	368	344	34	29
101-002	6	5	3	3	238	252	70	56
101-003	2	0	3	3	330	324	17	49
101-004	1	0	4	3	128	364	62	50
101-005	3	0	3	2	540	494	47	14
301-001	0	0	3	2	338	312	46	23
301-005	0	0	3	2	52	260	66	62
401-001	0	0	3	2	360	387	56	23
401-003	1	0	3	3	180	240	78	27
401-004	0	0	3	2	450	402	47	32
401-005	2	3	4	3	480	390	60	27
medián	1	0	3	2,5	334	364	58	29,5
rozmezí	0 to 6	0 to 5	III-IV	II-III	52-540	240-494	17-70	14-62
průměr	1,5	0,8 <sup>1</sup>	3,2	2,5 <sup>2</sup>	309,6	351,7 <sup>3</sup>	54,9	36,3 <sup>4</sup>
SD	1,90	1,75	0,42	0,53	158,8	79,4	17,0	16,5

<sup>1</sup> p – 0,030, <sup>2</sup> p – 0,017, <sup>3</sup> p – NS, <sup>4</sup> p – 0,057

HFH – hospitalizace pro srdeční selhání, 6MWT – vzdálenost šestiminutového testu chůze v metrech, MLWHF – Minnesota Living With Heart Failure (dotazník kvality života), SD – standardní deviace

intertráční komunikace přináší další možnost léčby vybraných nemocných s HFpEF a pokročilou symptomatologií srdečního selhání. Metoda se na základě výsledků pilotní studie jeví jako účinná a bezpečná. V současné době je metoda IASD 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).

K zařazení pacientů do studie je použita metoda hemodynamického vyšetření při zátěži na stacionárním ergometru připevněném ke katetrizačnímu stolu se zavedením plicnicového katetru jugulární žilou. Hlavními kritérii pro zařazení je 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 podílí 25 center z Evropy, Austrálie a Nového Zélandu. Ke dni 16. 4. 2015 bylo do studie zařazeno 93 pacientů (cíl 100) a implantace IASD byla provedena u 50 nemocných. Nemocnice Na Homolce se podílí na studii REDUCE LAP deseti zařazenými pacienty (z toho u sedmi již proběhla implantace IASD). Hlavním sledovaným ukazatelem je dopad systému na snížení PCW v klidu a při zátěži za šest měsíců, změna  $VO_2$  max, změna vzdálenosti při 6MWT

a změna kvality života. První výsledky studie REDUCE LAP můžeme očekávat v druhé polovině roku 2015.

Práce byla podpořena společností Corvia Medical, Inc. One Highwood Drive Tewksbury, MA 01876 USA a grantem institucionální podpory Nemocnice Na Homolce G140505.

## Literatura

- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260–269.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768–777.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251–259.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
- McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure:

baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 261–270.

7. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 526–537. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.067.

8. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.

9. Cleland JG, Tendera M, Adamo J et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–2345.

10. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2349–2356. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.064.

11. Pitt B, Pfeffer MA, Assman SF et al. The TOPCAT Investigators. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014, 370: 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.

12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology – developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.

13. Hradec J, Vítovec J, Špinar J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání 2012. *Cor Vasa* 2013; 55: e25–e40.

14. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1482–1487.
15. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18–28. doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
16. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967919.
17. Maeder MT, Thompson BR, Htun N et al. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2012; 18: 702–710. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.530.
18. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 149–156. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
19. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehu315.
20. Lutembacher R. De la stenose mitrale avec communication interauriculaire. *Arch Mal Coeur* 1916; 9: 237–260.
21. 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.
22. 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. doi: 10.1002/ejhf.111.
23. 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. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.01.005.
24. 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.198.

*Doručeno do redakce: 11. 5. 2015*

*Přijato po recenzi: 3. 7. 2015*

**doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA**

[www.homolka.cz](http://www.homolka.cz)

[filip.malek@homolka.cz](mailto:filip.malek@homolka.cz)

**www.csnn.eu**