

İTERATRİYAL ŞANTLAR

KY Hastalarında İnteratriyal Şantların İnvaziv Hemodinami ve Egzersiz Toleransı Üzerine Etkisi

Kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %50'sinde ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur. Çok çeşitli koşullar KYkef'ye neden veya katkıda bulunsa da, özellikle egzersiz sırasında yüksek SV dolum basınçları tüm nedenler için ortaktır. Sol taraflı dolum basınçlarındaki akut yükselme, akciğer tıkanıklığını ve dispne semptomlarını arttırırken, kronik yükselmeler sıklıkla pulmoner vasküler remodelinge, sağ KY'ye ve artmış mortalite riskine yol açar. Nörohormonal modülasyon ve nitrik oksit/siklik GMP-protein kinaz G yolunu değiştiren ilaçlar dahil olmak üzere farmakolojik tedaviler, şimdiye kadar KYkef'li hastalarda semptomları azaltmada veya sonuçları iyileştirmede sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, sol taraflı kalp basınçlarındaki zararlı artışı azaltmanın alternatif yolları araştırılmaktadır. Bunu başarmak için önerilen bir yöntem, interatriyal bir şant oluşturmak, böylece istirahat ve egzersiz sırasında sol kalbi boşaltmaktır. Halihazırda mevcut çalışmalar, artan iş yüküne rağmen egzersiz sırasında PKUB'de 3 ila 5 mm Hg'lik düşüşler göstermiştir. Hemodinamik değişikliklerin altında yatan mekanizmalar henüz yeni anlaşılmaya başlandı. Aşağıdaki derlemede ((J Am Heart Assoc. 2020;9:e016760. DOI: [10.1161/JAHA.120.016760](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016760)), interatriyal şant implantasyonunu takiben egzersiz toleransı sırasında gelişen hemodinamiğin potansiyel mekanizmalarını aydınlatmayı amaçlayan son çalışmaların sonuçlarını ve araştırılmakta olan mevcut interatriyal şant cihazları özetleniyor.

Kalp yetmezliği olan hastaların %50'sinden fazlasında SVEF >%40'a sahiptir. EF'si %40 ila %50 olan KY, KYhdeF(eski tanım ara düzeyde EF'li KY) olarak adlandırılır ve EF >%50 ayarında durum KYkef olarak adlandırılır. Bu durumlar, geniş bir altta yatan koşullar ve bozukluklar yelpazesine sahip heterojen bir hasta grubunda mevcuttur.

- Bununla birlikte, KYkef/ KYhdeF'li hastalar ortak bulguları paylaşırlar, akut pulmoner konjesyon gelişimi ile ilişkili olan ve egzersiz sırasında dispnenin ayırt edici semptomundan büyük ölçüde sorumlu olduğu düşünülen, egzersiz sırasında yüksek sol atriyal (SLA) ve SV dolum basınçları^{1,2}. Teorik olarak çekici olmasına rağmen, bu KY alt grubunda nörohormonal aktivasyonu azaltmak için tasarlanmış tedaviler sınırlı başarı ile karşılanmıştır^{3,4}. Bu nedenle, egzersiz sırasında sol taraftaki basınçlardaki zararlı artışı azaltmanın diğer yollarına dikkat çekildi.
 - Bu amaca ulaşmanın bir yöntemi, hastalar aşırı volem yüklemesi olmasa veya istirahat normal sol atriyal basına (SLAB) sahip olsalar bile, egzersiz sırasında pulmoner venöz ve SLAB'leri düşürmede özellikle etkili olabilen interatriyal bir şant oluşturmaktır. İnteratriyal şant cihazlarının (IAŞC'ler) son zamanlardaki birkaç klinik çalışması,

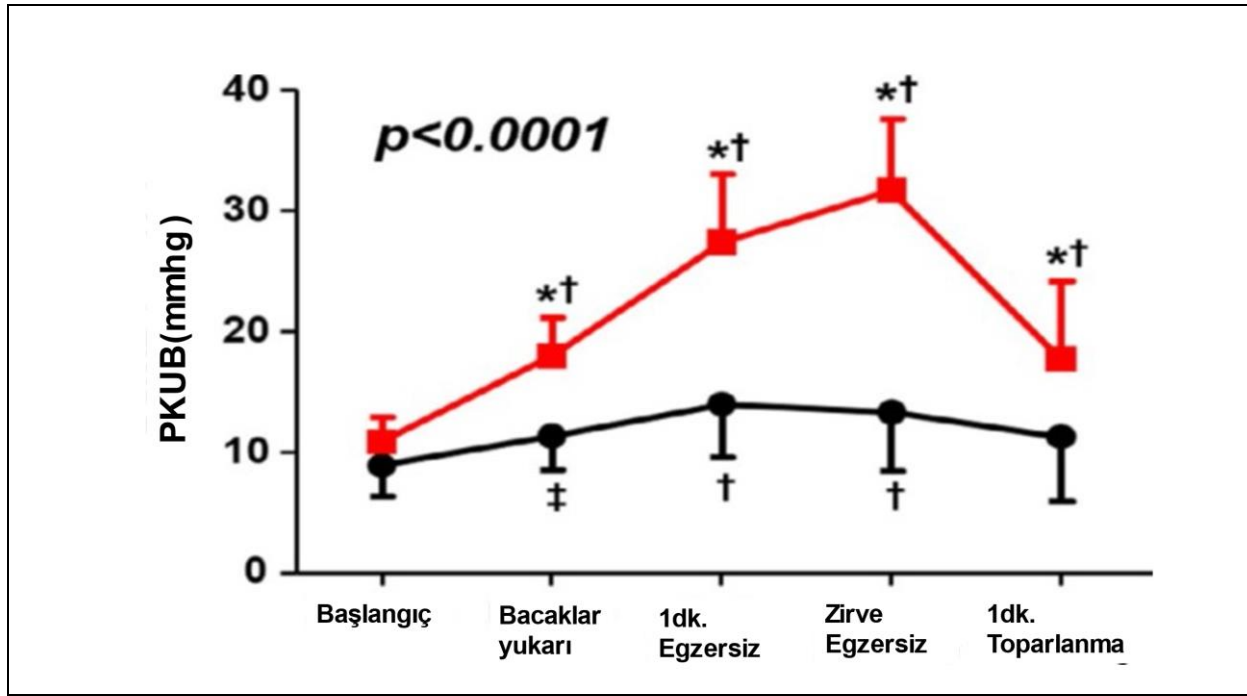
egzersiz intoleransının patofizyolojisi ve IAŞC'lerin fayda sağlayabileceği mekanizmalara yeni bir ışık tutmuştur. Bu derlemede ([Am Heart Assoc. 2020;9:e016760. DOI: 10.1161/JAHA.120.016760](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016760)), KYkeF/ KYhdeF'de efor intoleransına katkıda bulunan faktörleri, araştırılmakta olan mevcut IASD'leri ve IASD implantasyonundan sonra düzeltilmiş egzersiz toleransının potansiyel mekanizmalarını aydınlatmayı amaçlayan çalışmaların sonuçları özetleniyor.

KYhdeF VEYA KYkeF'DE HEMODİNAMİK VE EGZERSİZ TOLERANSI

Sağlıklı kişilerde, ventriküler dolum basınçlarında aşırı artış olmaksızın atım hacmindeki ve kalp hızındaki (KH) artışlar kalp debisini artırır^{5,6}.

- Sağlıklı gönüllülerde egzersiz sırasında hem SV diyastol sonu hacmindeki artış hem de SV sistol sonu hacmindeki azalmanın bir sonucu olarak atım hacminin yaklaşık %40 arttığı gösterilmiştir, bu kısmen sistemik vasküler dirençte %60'lık belirgin bir azalmadan kaynaklanan, SVEF'de yaklaşık %15'lik bir mutlak artışla sonuçlanır⁷. LV diyastol sonu hacmindeki artış, basınçta önemli bir artıştan kaçınmak için daha yüksek KH'lerde dolumu kolaylaştırmak için uyumlu bir ventrikül ve düzelmiş erken diyastolik gevşeme (relaksasyon) gerektirir. Diyastolik relaksasyon ve atriyal kontraktilitenin artması, yüksek KH'lerde LV diyastol sonu hacmini artırmak için de önemli olabilir.
- Sağlıklı hastalarda, sırtüstü egzersizin zirvesindeyken PKUB genellikle <20 mm Hg'dir ve LV diyastol sonu basıncı genellikle <25 mm Hg'dir⁸⁻¹⁰.
- Buna karşılık, kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz sırasında pulmoner arteriyel ve venöz basınçlarda belirgin yükselmeler gözlenir ve bunların egzersiz intoleransına önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülür⁶.
- Normal dinlenme hemodinamiğine sahip KY hastalarında, egzersiz sırasında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HR'de artış, sistemik vasküler dirençte düşüş ve kardiyak debide artışların tamamen köreldiği gösterilmiştir¹¹.

Ayrıca, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, PCKUB ve SV diyastol sonu basıncı önemli ölçüde arttı, KYkeF'li hastalarda bacaklarını kaldırdıktan hemen sonra sırtüstü bir bisikletin pedallarına ve daha da dramatik bir şekilde egzersize başladıktan 1 dakika sonra; zirve egzersizde ek artışlar bulundu ([Figür 1](#)), PKUB, KYkeF'li hastaların %88'inde >25 mm Hg'ye yükseldi ve ortalama olarak ≈35 mm Hg'ye ulaştı¹¹. PKUB'deki bu artışlar ile egzersiz intoleransı arasında daha spesifik bir bağlantı, yakın zamanda akciğer ultrasonunda görülen B- çizgi artefaktları ile kanıtlandığı gibi, pulmoner konjesyon gelişimi ile ilişkisi ile gösterilmiştir².



Figür 1. Kontrollere (siyah daireler) karşı korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (kırmızı kareler) olan kalp yetersizliği hastalarında egzersiz sırasında pulmoner kapiller uç/kama basıncındaki (KUB) değişiklikler.

- PKUB'daki değişiklik için $P < 0,001$ (kontrol ile karşılaştırıldığında); † $P < 0,001$ başlangıç çizgisine karşı (grup içinde); ‡ $P < 0,01$ - başlangıç çizgisi (grup içinde).

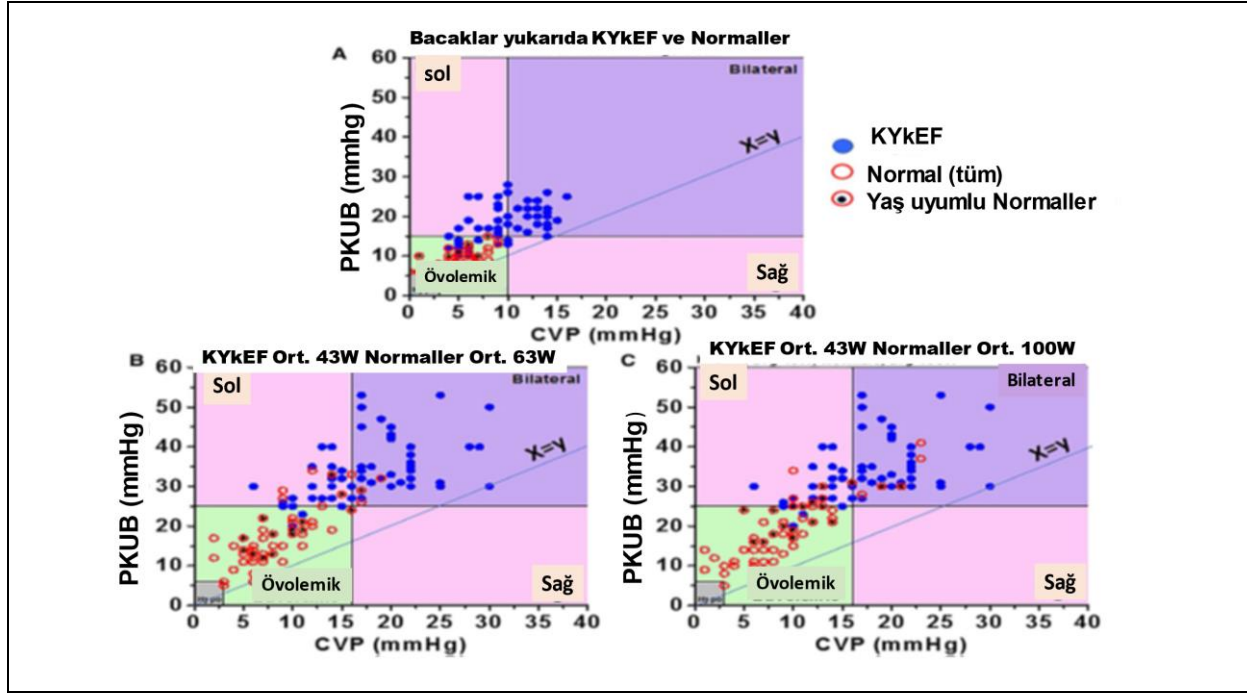
Egzersiz sırasında PKUB'deki yükselme, kalp debisi ve periferik oksijen ekstraksiyonu gibi diğer belirleyiciler de hesaba katıldıktan sonra bile, KYKEF'li hastalarda aerobik kapasitedeki azalmalarla ilişkilidir¹².

- Pulmoner basınçlardaki kronik yükselmeler aynı zamanda azalmış kompliyans^{13,14} ve egzersiz sırasında PVR (pulmoner vasküler rezistans) ve pulmoner arteriyel elastansta künt azalmalar dahil olmak üzere pulmoner vasküler remodelinge yol açar¹⁴. Pulmoner özelliklerdeki bu tür değişiklikler, sağ ventrikül fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere neden olabilir, bu da SV'nin egzersiz sırasında yeterince doldurma yeteneğini daha da artırır.

Egzersiz intoleransı ile ilişkisine ek olarak, istirahat^{15,16} ve egzersiz sırasında artan tahmini diyastolik pulmoner arter basınçları veya PKUB'ler¹⁷ artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir. zersiz sırasında PKUB'nin yorumlanması ile ilgili olarak, iş yükü için bu parametreyi normalleştirmenin önemli olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım, PCWP semptom üreten seviyelere yükselmeden önce hastaların daha yüksek egzersiz seviyelerine ulaşmasına izin verebilecek klinik gelişmeleri hesaba katar¹⁷ (aşağıda daha fazla tartışılmıştır). İşe göre

normalleştirilmiş PKUB'nin daha düşük değerleri artan sağkalım ile ilişkilidir¹⁷. Ek olarak, sağ ventrikül(SĞV) fonksiyon bozukluğu gelişiminin, KYkeEF'li hastalarda ölüm riskinin neredeyse 2 kat artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸.

- Yukarıda belirtilen ilişkiler göz önüne alındığında, egzersiz sırasında yüksek sol taraflı dolum basınçlarını önlemek veya azaltmak için tasarlanmış yaklaşımlar, potansiyel bir tedavi hedefi haline gelmiştir.
- HFpEF'li birçok hasta istirahatte normal sol taraflı dolum basınçlarına sahip olduğundan, istirahat ön* yükünü azaltmayan bir tedavi faydalı olabilir. Şu anda tedavinin temel dayanağı olan diüretikler, ortostatik hipotansiyon, prerenal azotemi ve elektrolit dengesizlikleri ile sık sık sorunlara neden olur. Bu istenmeyen yan etkilerin olmadığı bir terapi çok yardımcı olacaktır.
- KYkeEF'de egzersizle çarpıcı biçimde artan sadece sol taraflı basınçlar değildir. **Figür 2A**, santral venöz basınç (CVP) ile PKUB arasındaki ilişkiyi özetleyen bireysel hasta verilerini gösterir. bir grup sağlıklı kontrole kıyasla KYkeEF'li hastalarda istirahatte (koyu mavi daireler) (açık kırmızı daireler; KYkeEF'li hastalarla eşleşen yaş, siyah noktalarla gösterilmiştir). Kontrol verileri HemReX (Sağlıklı İnsanlarda Dinlenme ve Egzersiz Sırasında Yaşın Hemodinamik Tepki Üzerindeki Etkisi) çalışmasından alınmıştır¹⁹.
 - KYkeEF'li hastaların sadece yaklaşık üçte biri hem CVP hem de PKUB'nin makul derecede normal dinlenme değerlerine sahipken, KY'si olmayan hemen hemen tüm hastalarda bu değerler normal aralıktadır.
 - Şekil 2B'de gösterildiği gibi, KYkeEF'li hastalarda egzersiz sırasında hem PKUB'de hem de CVP'de belirgin yükselmeler vardır; bu, kontrol hastalarının yalnızca bir azınlığında görülen bir durumdur.
 - ntroller ve KYkeEF'li hastalar arasındaki fark, özellikle grupları yaş (her iki grupta ortalama yaş 69) ve iş yükü (KYkeEF'li hastalarda 43 ± 18 watt [W] ve kontrollerde 63 ± 23 W) açısından yaklaşık olarak eşleştirirken belirgindi. (**Figür 2B**).
 - Ortalama 43 W (bu gruptaki en yüksek egzersizi temsil eden) HFpEF'li hastalardaki CVP ve PKUB değerlerinin, en yüksek egzersizde sağlıklı kontroller tarafından elde edilen değerlerle (100 ± 35 W) karşılaştırılması bile, yaş uyumlu alt grup), HFpEF'li hastalarda PKUB hala önemli ölçüde yüksekti (**Figür 2C**).



Figür 2. Santral venöz basınç (CVP) ile pulmoner kapiller kama basıncı (PKUB) arasındaki ilişki

CVP'deki bir artışın potansiyel bağımsız prognostik önemi, EF'nin azaldığı KYdEF'de önemli olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, KYkEF'de spesifik olarak çalışılmamıştır²⁰. Artmış CVP'nin uç organ fonksiyonunu, özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyonunu etkilediğine dair artan kanıtlar vardır²¹.

- Gerçekten de, yüksek CVP'nin daha kötü bir prognoza işaret ettiği ve bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²². Bu nedenle, CVP'deki artışlar, IAŞC'lerin potansiyel etkinliği ile ilgilidir.
- Son olarak, KYkEF'li hastaların %30 ila %50'sinde mevcut olan atriyal fibrilasyonun, egzersiz toleransı üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğu²³, sinüs ritminde hastalara kıyasla atım hacmini artırma yeteneğini neredeyse %50 oranında azalttığı belirtilmektedir.
 - Atriyal vuruş kaybının yanı sıra, PKUB'deki yükselmelere potansiyel olarak katkıda bulunan 1 ek faktör, KYkEF'de azalmış atriyal ve pulmoner venöz komplianslardır²⁴.

Ekstrakardiyak Faktörler KY'de Egzersiz İntoleransına Katkıda Bulunur

İleri yaş, obezite, diabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, uykuda solunum bozukluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, anemi, iskelet kası fonksiyon bozukluğu ve kronotropik yetersizlik dahil olmak üzere çok sayıda komorbidite KYkEF ile

ilişkilidir. Bu nedenle kardiyak olmayan faktörlerin egzersiz intoleransına katkıda bulunması şaşırtıcı değildir²⁵. HFpEF'deki tepe oksijen tüketiminin (VO₂) her biri yaklaşık %50 katkıda bulunan hem kardiyak hem de ekstrakardiyak faktörler tarafından belirlendiği gösterilmiştir²⁶.

Bu hipotezi IASD ile tedavi edilen hastalardan elde edilen veriler bağlamında araştırmak için, Wolsk ve arkadaşları²⁷ 2 IASD çalışmasına (Corvia Medical, Inc.) kayıtlı KYkEF/KYhdEF'li hastaların başlangıç özelliklerini, egzersiz performansını ve egzersiz hemodinamiklerini sağlıklı hastalarla HemReX denemesindeki kontroller ile karşılaştırdı¹⁹. Ortalama zirve iş yükü KY grubunda belirgin şekilde daha düşüktü (45 W'a karşı 137 W, P<0.0001).

- Yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak, Doruk egzersizde KY'li hastalarda (29'a karşı 64 atım/dak), kardiyak indeks (m² başına 1.5'e karşı 5.8 L/dk) ve atım hacmi indeksi (4'e karşı 26 mL/m²) ve kalp hızında (KH) önemli ölçüde körelmiş artışlar vardı.
- Makul olarak eşleşen iş yüklerinde, bu ve diğer özellikler sağlıklı kontroller ve KY'li hastalar arasında farklılık gösterdi (Figür 2). Çoklu regresyon analizinde, yüksek PCWP'ler (%47) ve düşük atım hacmi (%12) sırtüstü pozisyonda ergometre egzersizi kullanan gruplar arasındaki egzersiz toleransı farkının %59'unu oluştuyordu. İncelenen diğer tüm parametrelerden yüksek vücut kitle indeksi gruplar arasındaki farkın %31'ine katkıda bulunmuştur. Daha yüksek vücut kitle indeksi, periferik vasküler, kas sistemi ve metabolik makinelerin artan iş yüklerini karşılama yeteneğini etkileyen çok sayıda başka komorbiditenin (örneğin, diabetes mellitus, hipertansiyon ve sedanter yaşam tarzı) bir markeri olabilir.
- Ayrı bir çalışmada, egzersiz PKUB'nin, sırtüstü veya dik pozisyonda gerçekleştirilen HFpEF'li hastalarda zirve VO₂ ile ters orantılı olduğu bulundu. Dikkat çekici bir şekilde, egzersiz PCWP, kalp debisi ve arteriyel-venöz oksijen içeriği farkı dahil olmak üzere oksijen taşınmasının diğer belirleyicilerini hesaba kattıktan sonra bile zirve VO₂ ile ilişkili olarak kaldı¹², ancak ikinci değişkenler de egzersiz kapasitesi ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi.

IAŞC'LERİN HEMODİNAMİK ETKİLERİ İÇİN

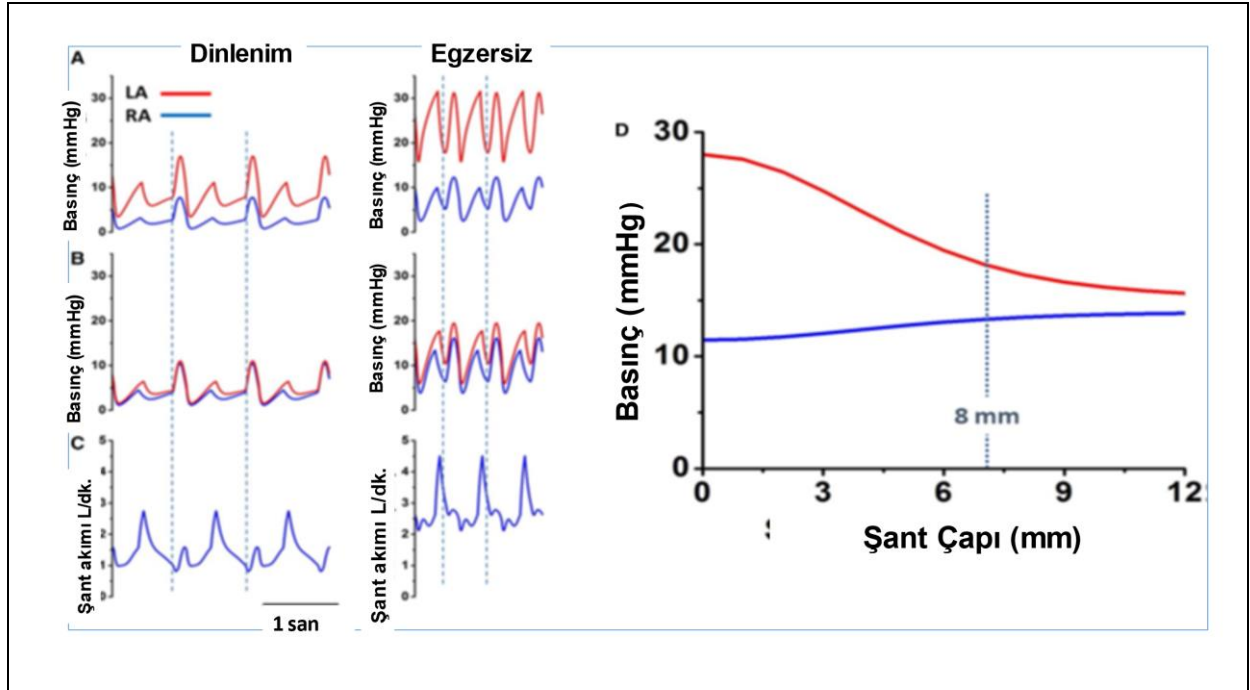
TEORİK TEMEL

Bugüne kadar KYkEF/KYhdEF tedavisi için kanıta dayalı tıbbi tedavilerin eksikliği göz önüne alındığında, konu ile ilgili dikkatler ve eforlar IAŞC ile egzersize bağlı SLAB ve PKUB yükselmelerini doğrudan hedeflemeye yönelmiştir.

- Ölümlü septumda bir kanal oluşturarak, sol ve sağ atriyum arasındaki basınç gradyanı, özellikle egzersiz sırasında olduğu gibi,

PKUB yüksek olduğunda sol kalbin dekompresyonuna izin vermelidir. Bu yaklaşımı destekleyecek ayrıntılı bir teorik temel ilk olarak egzersiz sırasında KYKEF'li hastalarda tipik olarak görülen hemodinamik değişiklikleri simüle etmek için kullanılan önceden geliştirilmiş bir kardiyovasküler model tarafından sağlanır²⁸. Bu simülasyonun altında yatan denklemlerin eksiksiz bir şekilde yeniden hesaplanması bu incelemenin kapsamı dışındadır.

- Kısacası, her kalp odasının kasılma özellikleri zamanla değişen elastanslar ve sistemik ve pulmoner vasküler yataklar bir dizi direnç ve kapasitans elemanı ile modellenmiştir. Model parametreleri, hem istirahatte hem de egzersiz sırasında KYKEF'li 39 hastayı içeren 2 yayınlanmış çalışmanın ortalama hemodinamik verileriyle mümkün olduğunca yakın eşleşecek şekilde ayarlandı^{11,29}.
 - Daha sonra, ince bir deliğin içinden akış denklemi ile belirlendiği gibi (şantın alanına ve odalar arasındaki basınç gradyanına bağlıdır) sağ (SĞA) ve sol atriyum SLA arasında akışa izin verilerek modele bir interatriyal şant eklenmiştir; Dinlenme ve egzersiz hemodinamiği üzerindeki potansiyel etkileri tahmin etmek için şant çapı 0 ila 12 mm arasında değiştirilirken sonuçlar elde edildi. Bu ortalama hasta için interatriyal şantın sağ atriyal basınç ve SLAB üzerindeki etkisi **Figür 3**'te özetlenmiştir.



Figür 3. Kardiyovasküler simülasyon modellerine dayalı interatriyal şant cihazının (IASD) hemodinamik etkileri. (A)- KYKEF'li ortalama bir hastanın hemodinamiğine dayalı olarak şant çapının bir fonksiyonu olarak ortalama sağ (mavi) ve sol (kırmızı) atriyal basınçlar. (B)- bir IAŞC'nin benzetilmiş yerleştirilmesinden önce KYKEF'li ortalama bir hastadan dinlenme (sol) ve egzersiz (sağ) sırasında sağ ve sol atriyal basınç dalgalarının simülasyonları. (C)- Bir IAŞC'nin simüle edilmiş yerleştirilmesini takiben sağ ve sol atriyal basınç dalgalarının simülasyonları. (D)- Sağ atriyal basınç (mmHg) ile şant çapı (mm) arasındaki ilişkiyi gösteren grafik. Şant çapı 8 mm olarak belirtilmiştir.

basınç dalgaları. (D)- IAŞC boyunca istirahat ve egzersiz sırasında sürekli soldan sağa akışı gösteren kan akışı dalga formu. Kısaltmalar: LA- Sol atriyum; RA- Sağ atriyum; İAŞC- İnteratriyal şant cihazı.

- Kamaralar arasındaki basınç farkı, interatriyal şant çapı arttıkça azalır ve bu etki ≈ 10 mm'de düzleşir. Daha küçük şant boyutlarıyla basınç gradyanında nispeten dik bir artış oldu. Bir IASD'nin simüle edilmiş etkileri, 8 mm'lik bir şant örneği için ayrıca gösterilmiştir (Corvia Atriyal Şantın çapı aşağıda açıklanmıştır). Şant yerleştirmeden önce dinlenme ve egzersiz sırasındaki SĞAB ve SLAB izlemeleri [Figür 3B](#)'de gösterilmektedir.

- Şantın eklenmesinin ardından SĞAB ve SLAB gradyanları azaldı ([Figür 3C](#)). SLAB'de ≈ 8 mm Hg'lik bir düşüş ve SĞAB'de ≈ 3 mm Hg'lik bir artış sonucu Zirve egzersizde, şant varlığında ≈ 17 'den ≈ 5 mm Hg'ye bir düşüş görüldü. Dinlenme koşulları altında, ortalama interatriyal şant akışı $-1,4$ L/dk idi, bu da pulmoner/sistemik kan akımına (Qp:Qs) 1.3 'lük bir orana karşılık geliyordu ([Figür 3D](#)). Ek olarak, şant boyunca soldan sağa sürekli akış vardı (ve sağdan sola şant yok).
- Ayrıca, yukarıda belirtildiği gibi, 8 mm'lik bir şant çapının ≈ 1.3 'lük bir Qp:Qs vereceği tahmin edilmiştir, bu şu açıdan önemlidir:
- önceki literatür ve konjenital kalp kılavuzları, bu büyüklükteki konjenital şantların pulmoner basınçlar, RV boyutu veya işlevi üzerinde uzun vadeli zararlı etkilerinin olası olmadığını göstermektedir³⁰.

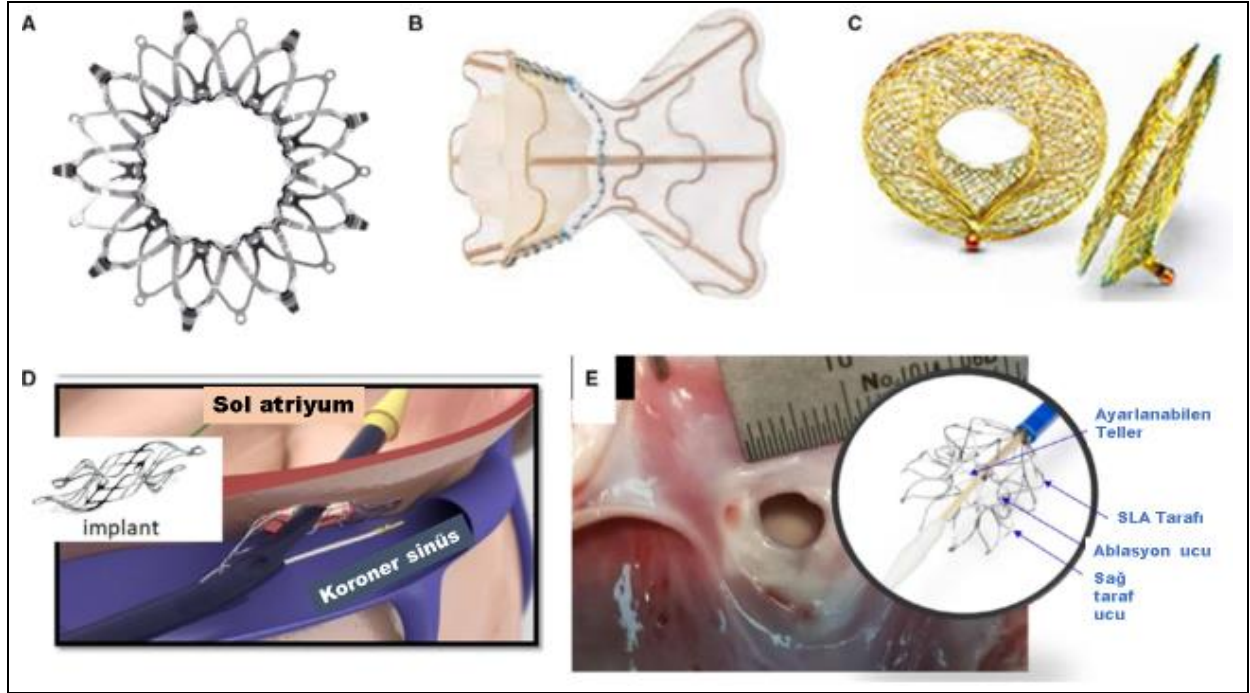
Son olarak, bu sonuçlar PCWP ve LAP'yi azaltmak için bir IASD kullanımı kavramı için bir temel sağlarken, bu çalışma ortalama 1 hastaya dayanan bir simülasyonu temsil ediyordu.

- IAŞC yaklaşımının uygulanabilirliği, tedavi edilen her hastada hem istirahat hem de egzersiz sırasında sol ve sağ kulakçıklar arasında anlamlı bir basınç gradyanı olmasına dayanır.
- ekil 2'de gösterildiği gibi, hem istirahat hem de egzersiz sırasında,
- Her hastanın CVP-PKUB noktası, bu kriteri karşılayan özdeşlik çizgisinin ($x=y$) üzerine düşer³¹. Bununla birlikte, özdeşlik hattından uzaklık hastalar arasında değişkendir, bu da şant için basınç gradyanının önemli değişkenliğini gösterir.

IAŞC'LER İLE İLGİLİ KLİNİK VERİLER

Şu anda 5 farklı cihazla yapılan klinik çalışmaların sonuçlarını özetleyen 12 rapor bulunmaktadır ([Tablo 1](#)). İlk ve en çok çalışılan IAŞC, Corvia Medical, Inc. tarafından geliştirilmiştir. Bu cihaz, Corvia Atriyal Şant, 8 mm merkezi kanallı bir nitinol

çerçeveden oluşur (**Şekil 4A**). Floroskopik ve ekokardiyografik kılavuzluk altında femoral ven yoluyla perkütan olarak implante edilir.



Figür 4. İnteratriyal Şant Cihazlar (İAŞC). A- IASD II sistemi (Corvia Medical, Inc.); B- V-Wave cihazı (V-Wave Ltd.); C- Atriyal akış düzenleyici (AFR) Occlutech; D-Edwards Lifesciences Corporation transkateter atriyal şant sistemi; ve E- NoYA ayarlanabilir interatriyal şant sistemi (NoYA Global). SLA- Sol atriyum.

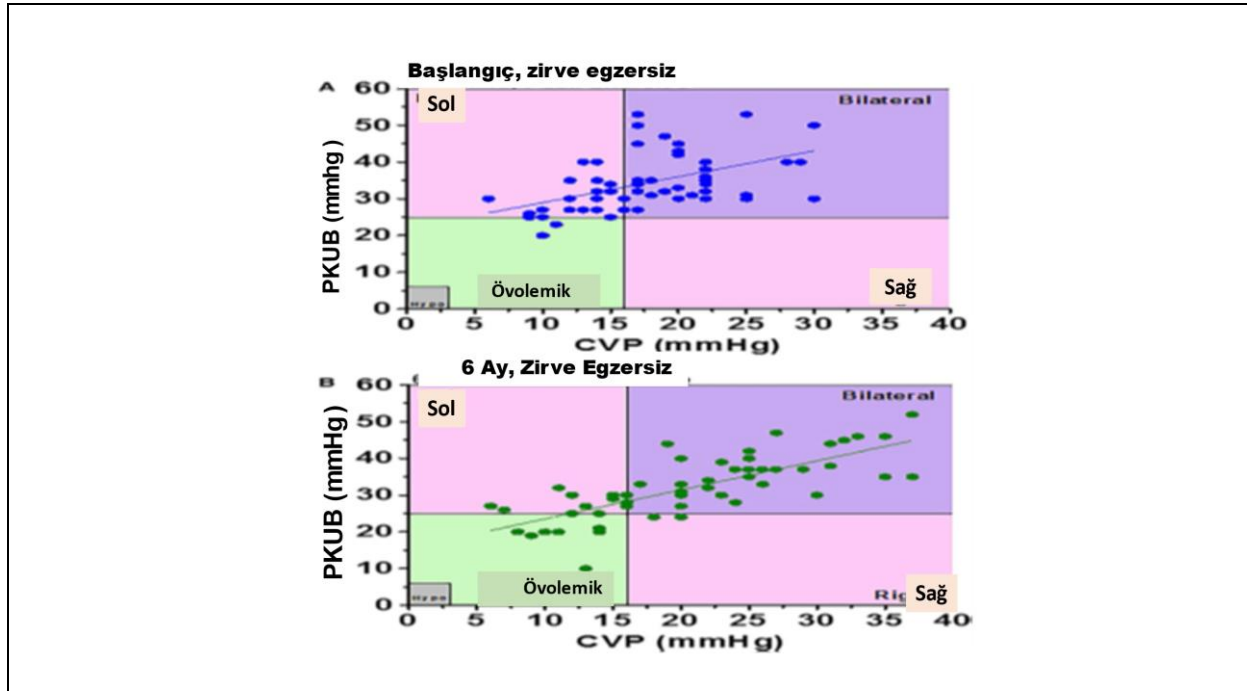
- Yerleşim, sol atriya transseptal ponksiyon ve sol atriya da sistemin ilerletilmesiyle gerçekleşir. SLA tarafı açılır, ardından sistem, cihazı yerine sabitlemek için SGA tarafının açılmasıyla septuma doğru geri çekilir.

EF >%45 olan hastalarda açık etiketli bir pilot çalışmada Corvia Atriyal Şant'ın ilk güvenlik ve fizibilite çalışmasında, PKUB, implantasyonu takip eden 30 günde 11 hastanın 10'unda ortalama başlangıç (dinlenme) değerinden 19 ila 14 mmHg'ye düştüğü gösterildi³. Başlangıç preimplantasyon değerleri ile karşılaştırıldığında, 1 yıllık takipte medyan 6 dakikalık yürüme testinde 30 metrelik iyileşmeler ve medyan MLWHF (Minnesota Living With Heart Failure) anket skorunda 29 puanlık bir düzelme bildirilmiştir³³.

Corvia Atriyal Şant ile yapılan bu pilot çalışmayı, **REDUCE LAP-HF** (Reduce Elevated Left

Atrial Pressure in Patients With Heart Failure) çalışması, EF $\geq$ %40 olan 64 hastanın egzersiz hemodinamik değerlendirmesinin ardından bir IAŞC implante edildiği açık etiketli bir çalışma takip etti. Qp:Qs dinlenim sırasında, 6 aylık takipte ortalama 1.27 idi³⁴. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, implantasyondan 6 ay sonra pik egzersizde, PKUB'de ortalama $\approx$ 3 mm Hg azalma (35'ten 31 mm Hg'ye) ve SĞAB'de 2 mm Hg artış (9'dan 11 mm Hg'ye) oldu; Sonuçta PKUB (yani sol atriyum basıncı) ile SĞAB arasındaki ortalama gradyan (17'den 12 mm Hg'ye) ortalama 5 mm Hg'lik bir azalma gösterdi³⁵.

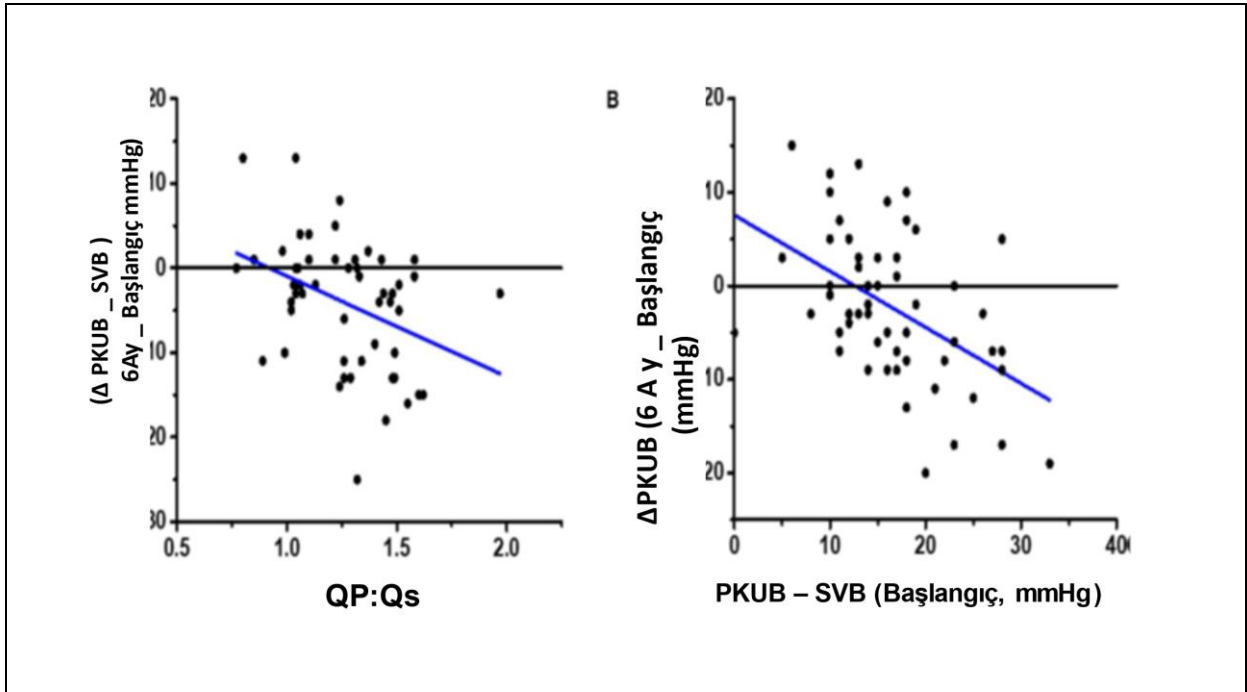
Eşzamanlı olarak, hastalar $\approx$ 1 dakikadan daha fazla egzersiz başardılar, 6 ayda başlangıca kıyasla 6,5 W'dan daha fazla elde ettiler (aşağıda daha ayrıntılı tartışılmıştır). 1 yılda, PKUB düşüşleri ve Qp:Qs değerleri sürdürüldü ve SĞAB, 6 aydakine kıyasla stabildi³⁶. Bu hastalar CVP ve PKUB değerlerine göre 4 gruba ayrıldı (Figür 5): her iki parametre de normal (övolemik); yüksek CVP/normal PKUB (sağ taraflı tıkanıklık); normal CVP/yüksek PKUB (sol taraflı konjesyon); ve yüksek CVP ve PKUB (iki taraflı konjesyon)³¹. Egzersiz sırasında başlangıçta (IAŞC öncesi), hastaların çoğunluğu (%59) yükselmiş CVP/PKUB grubuna ve %33'ü yüksek PKUB/normal CVP grubuna girerken, sadece %8'inde normal CVP ve PKUB vardı (Figür 5A). Egzersiz sırasında IASD'den 6 ay sonra (Şekil 5B), hastaların %17'si normal hemodinamik gruptaydı ve sadece %22'si yükselmiş PKUB/normal CVP grubundaydı, diğer gruptaki hasta yüzdeleri benzerdi. Genel olarak, PKUB ve CVP arasındaki ilişki $\approx$ 4 mm Hg aşağı kaymıştı.



Figür 5. Zirve egzersizde korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği olan hastalarda santral venöz basınç (CVP) ile pulmoner kapiller uç/kama basıncı (PKUB) arasındaki ilişki. (A) başlangıçta ve (B) interatriyal şant cihazı implantasyonundan 6 ay sonra.

- Ayrıca, başlangıçta sol ve sağ atriyumlar arasındaki basınç gradyanı ne kadar büyükse, şant akışının o kadar büyük olduğu ve bu da zirve

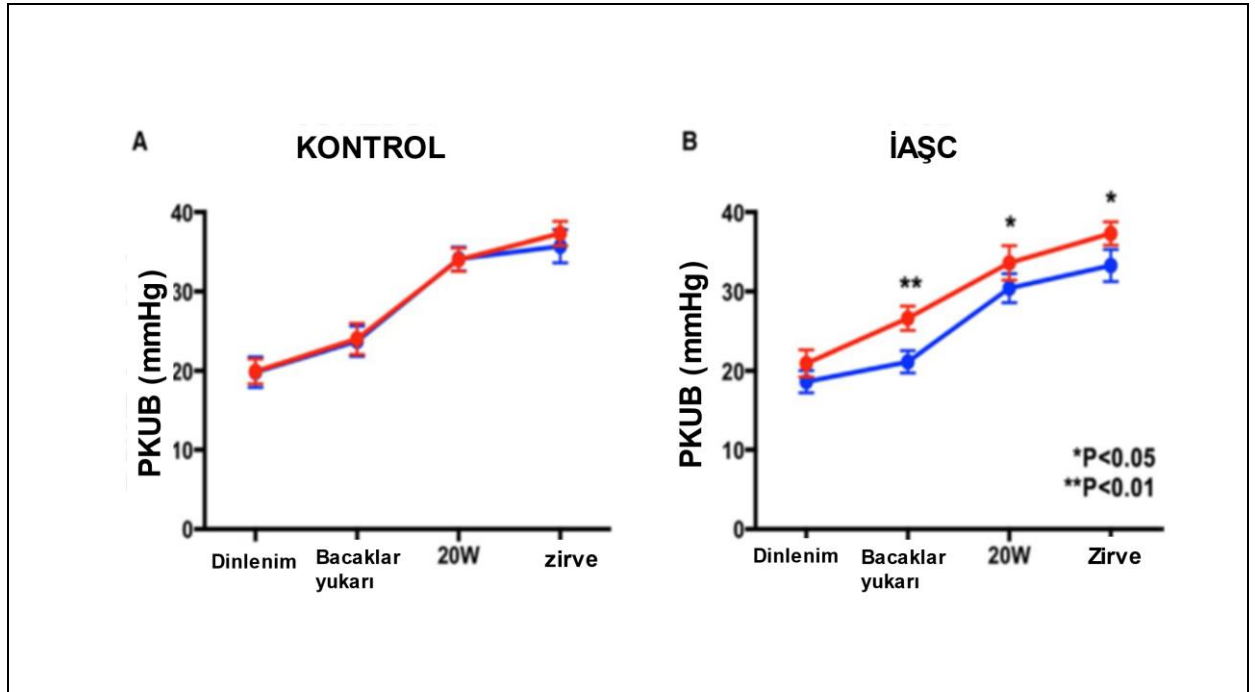
egzersiz PKUB'sinde daha büyük bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Figür 6A). Bu hemodinamik değişikliklere karşılık olarak, zirve egzersiz toleransı IAŞC'den 6 ay sonra 42.5 W'tan 49,0 W'a ($P=0.002$) arttı, egzersiz süresi 7.3 dakikadan 8.2 dakikaya %12.5 arttı ($P=0.03$) ve işe göre normalleştirildi PKUB, kg başına 89,1'den 70,5 mm Hg/W'ye önemli ölçüde azaldı. Daha da önemlisi, çalışma, Fick prensibi ile ölçülen sistemik kan akışının istirahatte azalmadığını göstermiştir (4.8'e karşı 5.1 L/mi). Son olarak, NYHA sınıfında IAŞC implantasyonunu takiben 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler oldu: (başlangıçta bir medyan NYHA sınıfı III'ten 6 ve 12 ayda II'ye), yaşam kalitesi (MLWHF puanı 6 ayda 13 puan ve 12 ayda 15 puan azaldı) ve 6 dakika yürüyüş mesafesi (6 ve 12 ayda 32 metre arttı) 12 ay^{35,36}. Belgelenmiş bağımsız bir ekokardiyografi çekirdek laboratuvarı 1 hasta dışında tüm hastalarda 1 yıl ve birkaç hastada 1 yıl ve sonrasında interatriyal şantta açıklık göstermiştir.



Figür 6. İnteratriyal şant etkinliğinin korelasyonları. (A)- Basınç gradiyentindeki azalmanın, pulmoner kan akışının sistemik kan akışına şant akış oranının büyüklüğüne bağlı olması (Qp:Qs). (B)- Pulmoner kapiller uç/kama basıncındaki (PKUB) azalmanın, şant akışının başlangıç itici/harekete geçiren basıncı (driving pressure) olan başlangıçtaki PKUB-santral venöz basınca (SVB) bağımlılığı.

Açık etiketli çalışmada tanımlanan hemodinamik ve egzersiz toleransı üzerindeki bu etkileri doğrulamak için, kalp yetmezliği olan ve EF $\geq$ 40 olan ve medikal tedaviye rağmen semptomatik kalan KYhastalarda çok merkezli, randomize, çift kör, sham-

kontrollü **REDUCE LAP-HF I** mekanistik çalışması yapılmıştır^{37,38}. Çalışmaya egzersiz PKUB'si ≥ 25 mm Hg ve PKUB-SĞAB gradyanı ≥ 5 mm Hg olan NYHA sınıf III veya ambulator sınıf IV KY'si olan hastalar dahil edildi. Birincil son nokta, 1 aylık postrandomizasyonda egzersiz PKUB'siydi. Tüm hemodinamik izlemeler, kör bir çekirdek laboratuvarında tek bir okuyucu tarafından okundu. Kırk dört hasta 1:1 oranında randomize edildi. 1. ayda, IASD grubunda egzersiz PKUB'sinde istatistiksel olarak anlamlı $3,2 \pm 5,2$ mm Hg'lik bir azalma, sham kontrol grubunda $0,9 \pm 5,1$ mm Hg'lik bir artış vardı (primer son nokta, $P=0,03$) (Figür 7). Çalışma, başlangıç ile 1 ay arasında düzeltilmiş delta egzersiz süresi eğilimleri gösterdi ($1,2 \pm 3,7$ 'ye karşı $0,4 \pm 3,5$ dakika), artan iş yükü ($-1,9 \pm 10,8$ W'a karşı $1,5 \pm 14,6$ W), iş yükü düzeltilmiş PKUB ($-5,7 \pm 27,3$ 'e karşı $10,3 \pm 45,9$) ve PVR indeksindeki azalmalar ($-0,29 \pm 1,22$ 'ye karşı $0,31 \pm 1,64$ Wood unit, $P=0,051$). 1 yıl takipte KY için hastane yatışı ve NYHA sınıfında düzelleme eğilimi ile kasrdiyak serebral ve renal majör olumsuz olaylarda anlamlı fark yoktu³⁹. Bağımsız çekirdek ekokardiyografi laboratitüm hastaların 1 yılda şantının açık olduğunu belgeledi.



Figür 7. Sham-kontrol prosedür uygulanan (A) hastalarda (kontrol grubu) ve (B) interatriyal şant cihazı (İAŞC) uygulanan hastalarda egzersizin farklı aşamalarında pulmoner kapiller kama basıncı (PKUB) değerleri. Karşılaştırma zaman noktaları: başlangıç (kırmızı) ve işlem sonrası 1. ay (mavi)³⁷.

- REDUCE LAP-HF açık etiket çalışması için 1 yıllık sonuç raporunda, Kaye ve arkadaşları³⁶ RA veya SLA boyutunda, SV diyastol- sonu hacminde küçük azalmalar, SĞV diyastol-sonu hacminde küçük artışlar, SVEF ve SVEF'deki artışlar ile anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirdiler. Kaydedilen değişiklikler, İAŞC implantasyonunu takiben 6 ayda belirgindi ve 6 ila 12 ay arasında önemli ölçüde değişmedi. Bu hastalarda üç yıllık takip, MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) skorunun öngördüğü ile gözlenen mortaliteyi karşılaştırdı. MAGGIC 100 hasta-yılı başına 10.2 ölüm öngörürken, gözlem oranı

100 hasta-yılı başına 3.4 idi ($P=0.02$)⁴⁰. İlginç bir şekilde, KYkEF kohortunda mortalite veya KY hastaneye yatışları ile ilişkili temel özellikler yoktu.

KYkEF'de önemli prognostik bilgiler sağlayan SLA boyutu üzerindeki etkisini araştıran Hanff ve arkadaşları, grup ortalamalı SLA hacmi değişmezken, SLA boyutunda %50 azalma ve %50 artış arasında değişen, İAŞC'ye verilen yanıtın geniş bir dağılımı olduğunu kaydetti^{41,42}.

- Ayrıca başlangıçta daha fazla SLA kompliyansı (maksimal SLA hacmi ile PKUB arasındaki oran olarak tanımlanır) ve daha büyük SGA rezervuar gerilimi olan hastaların her birinin bağımsız olarak 6 aylık takipte SLA hacminde daha büyük azalmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların, İAŞC'lere klinik olarak yanıt verme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için invaziv olmayan bir yol sağlayıp sağlamadığı daha fazla çalışma gerektirir.
- Bu bulgunun potansiyel klinik sonuçları şunları içerir: (1) Sert, fibrotik sol atriyumu olan (SLA kompliyansının düşük) hastalar, sol atriyumlarını İAŞC implantasyonu ile açamayabilirler (dekompresyonu yetersiz), ve (2) daha yüksek bir SGA rezervuar yüklenme ile kanıtlandığı gibi, nispeten sağlıklı bir sağ atriyum (= ventriküler sistol sırasında sağ atriyumun İAŞC yoluyla sol atriyumdan gelen fazladan 'artı' kan hacmini kabul edebildiği anlamına gelir). Bu İAŞC implantasyonuna yanıt olarak sol atriyumun yeterli dekompresyonu için gereklidir.
- Bu son bulgu, önemli SĞV yetersizliği olan KYkEF veya KYhdEF'li hastalarda İAŞC implantasyonundan kaçınmanın yanı sıra, önemli SĞV disfonksiyonu olan hastalarda İAŞC'den kaçınmanın önemli olabileceğini düşündürmektedir.

- 608 hastalı randomize, sham- kontrollü **REDUCE LAP-HF II** çalışması halen devam etmekte (NCT03088033). Bu, Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenleyici onay almak için küresel olarak yürütülen Corvia Atriyal Şant'ın güvenlik ve klinik etkinliğini değerlendiren önemli bir çalışmadır(J Am Heart Assoc 2020;9:e016760).

Birincil son nokta aşağıdakilerin bileşimidir: (1) 12 ay boyunca kardiyovasküler mortalite veya ilk ölümcül olmayan iskemik inme insidansı ve süresi; (2) 24 aya kadar KY için intravenöz diürez için KY başvurularının veya sağlık tesisi ziyaretlerinin hasta-yıl başına toplam oranı (ilk + tekrarlayan), son randomize hasta 12 aylık takibi tamamladığında analiz edildi ve ilk KY olayına kadar geçen süre; ve (3) kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan iskemik inme, KY olayları ve yaşam kalitesinin bileşimi ile değerlendirilen 12 ayda temel Anket KCCQ (Kansas city cardiomyopathy Questionnaire) toplam özet puanındaki değişiklik.

İAŞC Tarafından Düzeltilmiş Egzersiz Toleransına Katkıda Bulunan Pulmoner Faktörler

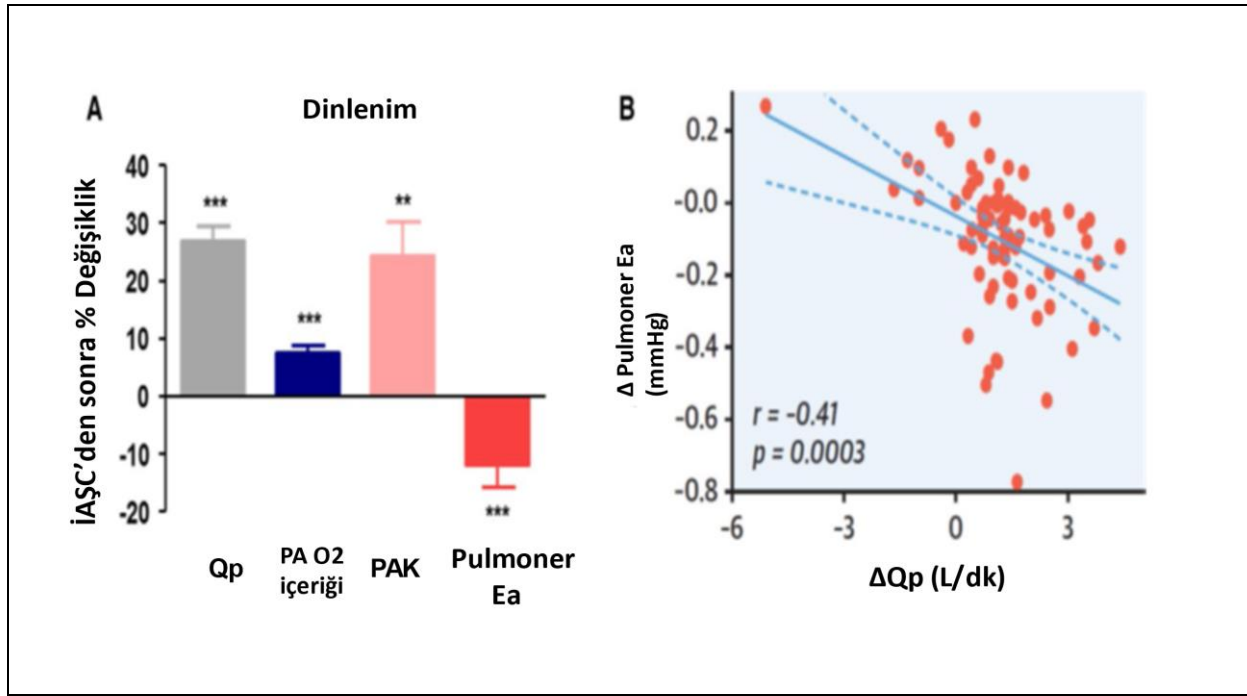
Yukarıda belirtilen çalışmalar, Corvia Atriyal Şant implantasyonundan sonra egzersiz kapasitesi PKUB'de düşüş ve iş yükü düzeltilmiş PKUB ile ilişkili gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilerin ek analizleri, hemodinamik etkiler ile fonksiyonel

kapasite ve yaşam kalitesini potansiyel olarak etkileyen diğer faktörler arasındaki korelasyonları araştırmıştır.

Daha önce, KYKEF'li hastalarda, ancak kontroller değil, PA oksijen içeriği ile PVR arasında ters bir ilişki vardır, bu kohortta pulmoner hipertansiyona katkıda bulunan hipoksik vazokonstriksiyonun olası bir rolü olduğunu düşündürür. Son zamanlarda ise, IAŞC'nin varlığının, sistemik kan akışını veya oksijen dağıtımını etkilemeden akciğerlere daha zengin oksijenli kan dağıtımını artırarak istirahat ve egzersiz sırasında PA fonksiyonu etkileyebileceği varsayıldı⁴³.

REDUCE LAP-HF ve REDUCE LAP-HF I çalışmalarından elde edilen verileri kullanarak^{13,14}, önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumlu olarak, azalmış PAC (pulmonary arterial compliance)'ye ek olarak PVR'de ve etkili pulmoner arteriyel elastansta küntleştirilmiş- egzersize bağlı azalmalar buldular^{13,14}. IASD'nin implantasyonundan ve 1.3'lük bir ortalama Qp:Qs'nun oluşturulmasından sonra, PCWP ve PCWP-RAP gradyanında düşüşler ve SĞAB'de küçük bir artış oldu. Özellikle, PVR'de %17'lik bir azalma, etkili pulmoner arteriyel elastansta %12'lik bir azalma ve PAC'de %24'lük bir artış olmuştur ([Figür 8A](#)).

- Hem PA elastansındaki değişiklikler hem de kompliyans pulmoner akıştaki artışla doğrudan ilişkiliydi. Ayrıca, daha yüksek bir PA oksijen içeriğine sahip olan hastalarda daha düşük bir PVR vardı ([Figür 8B](#)).
- IAŞC'yi takiben PAC'si artan hastalar, PAC'nin artmadığı hastalara kıyasla egzersiz süresinde daha iyi düzelmeler gösterdi.
- IAŞC sonrası egzersiz hemo dinamikleri değerlendirildiğinde, egzersiz süresinde %14'lük bir artış (7.4 ila 8.4 dakika, P=0.006) ve
- İş yükünde %12 artış (43 ila 48 W, P=0,003) sağlandı.
- Önemli olarak, egzersiz sırasında soldan sağa şanta rağmen, sistemik kan akışı ve oksijen dağıtımı, septum intakt olan başlangıca kıyasla daha yüksekti.
- İstirahatte olduğu gibi, egzersiz sırasında pulmoner kompliyans daha yüksek ve efektif pulmoner arteriyel elastans daha düşüktü; PVR aynı yüzde ile daha düşük bir eğilim gösterse de, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Figür 8. İnteratriyal şantın pulmoner vasküler özelliklere etkisi. (A)- İnteratriyal şant cihazı (İAŞC) implantasyonundan 6 ay sonra pulmoner hemodinamik ve mekanikteki değişiklikler. (B)- İASD'ye yanıt olarak pulmoner etkin arteriyel elastansta (Ea) değişiklikler ile pulmoner akıştaki değişiklik (ΔQp) arasındaki ilişki. ** $P < 0.01$ ve *** $P < 0.001$ başlangıç ve takip ziyareti. PAO₂, pulmoner arteriyel oksijen konsantrasyonunu gösterir; PAK, pulmoner arter kompliyansı/uyumu; ve Qp, pulmoner kan akışı.

Genel olarak, Corvia Atriyal Şant implantasyonunu takiben pulmoner kan akışındaki ve PA oksijen satürasyonundaki artışların, sistemik kan akışını veya oksijen dağıtımını olumsuz etkilemeden egzersiz sırasında PVR, PAC ve etkili pulmoner arteriyel elastansta düzelmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, egzersiz sırasında PKUB'yi düşürmenin faydalı etkisine ek olarak, İAŞC'nin varlığı, bağımsız olarak düzelmiş egzersiz kapasitesine katkıda bulunabilen pulmoner hemodinamiyi pozitif olarak etkiler. 2 olası mekanizmanın gelişmiş pulmoner vasküler özelliklere katkıda bulunabileceği varsayılmıştır.

- Birincisi, şanta atfedilebilen pulmoner kandaki artan oksijen içeriği, akciğerlerde hipoksik vazokonstriksiyona karşı çıkarak pulmoner vazodilatasyona neden olabilir.
- Diğer bir olasılık da, pulmoner yataktaki kan akışındaki artışın akciğerin yetersiz perfüze olmuş bölgelerini harekete geçirebilmesidir.

Önemli pulmoner vasküler hastalığı (yüksek PVR) olan hastaların, bu analizlere katkıda bulunan çalışmalardan hariç tutulduğuna dikkat edilmelidir.

İAŞC'DEN FAYDA BULABİLEN HASTALARIN KARAKTERİSTİKLERİ

Sınırlı klinik sonuç verileri ışığında, kriterler IAŞC tedavisi için optimal hasta seçimi bilinmemektedir. Mevcut veriler şimdiye kadar hemodinamik etkiler ile egzersiz toleransındaki değişiklikler arasında yalnızca zayıf korelasyonlar göstermiştir³¹. Bununla birlikte, IAŞC'ler tarafından sağlanabilecek herhangi bir klinik etkinin temelinde hemodinamik faktörlerin yattığı görülmektedir.

- Spesifik olarak, cihazın hemodinamik etkilerini göstermesi için soldan sağa bir basınç gradyanı gereklidir. Buna göre küçük gradiyenti olan hastalar daha az fayda görebilir²⁸.
- Aslında, başlangıçta egzersiz sırasındaki basınç gradyanı ne kadar büyükse, IAŞC implantasyonunu takiben egzersiz sırasında PKUB'deki düşüşün o kadar büyük olduğu gösterilmiştir (Figür 6B).

Buna göre, bu, belirli bir basınç gradyanını gerektirmenin IAŞC'nin klinik etkililik olasılığını artırabileceği hipotezine yol açar. Şimdiye kadar araştırılan diğer faktörlerle ilgili olarak, veriler, KYhdHF(mrEF'li hastaların (%40 ila 49), en azından Corvia Atriyal Şant'ın hemodinamik etkileriyle ilgili olarak, KYkeF'li (>%50) hastalara benzer şekilde fayda sağladığını göstermektedir ³¹.

- Aşağıda belirtilen devam eden diğer çalışmalar, azalmış SV fonksiyonu olan hastaları içermektedir (NCT03499236) ve kalp kapak hastalığı olan hastalarda potansiyel rolü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IAŞC tedavisi için ideal adayları belirleyebilecek diğer birkaç faktör henüz araştırılmamıştır.

- İlk olarak, IAŞC'ler sağ taraflı kan akışını arttırdığından, mevcut SĞV disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonu (PVR >4 Wood birimi) olan hastalar şimdiye kadar Corvia Atriyal Şant çalışmalarının dışında tutulmuştur. Ek olarak, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve restriktif ve amiloid kardiyomiyopatileri olan hastalar da incelenmemiştir.

POTANSİYEL UZUN VADELİ ENDİŞELERİ GİDERME

IAŞC implantasyonunun ardından dikkate alınması gereken birkaç teorik güvenlik endişesi vardır.

- İlk olarak, soldan sağa şantın bir sonucu olarak sağ KY'nin gelişimi dikkate alınır. SĞV boyutunda 6 ayda RĞV boyutunda küçük artışlar kaydedilirken, 1 yılda daha fazla artış olmaksızın, Corvia Atriyal Şant çalışmalarında SĞV fonksiyonunda herhangi bir bozulma veya sağ KY'nin klinik bulgularına dair herhangi bir gösterge olmamıştır³⁶.

Bu endişeyle ilgili olarak, konjenital kalp hastalığı kılavuzları, küçük bir şantın tipik olarak SĞV fonksiyonundaki bozulma ile ilişkili olmadığını ve yalnızca bozulmuş fonksiyonel kapasite veya $S Q_p:Q_s > 1.5$ ile SĞA ve/veya SĞV genişlemesi varlığında kapatılması gerektiğini önermektedir; ³⁰ Corvia Atriyal Şant tipik olarak klinik olarak değerlendirilen ortalama $Q_p:Q_s \approx 1.3$ 'e sahiptir.

- İkincisi, istirahat CVP, IAŞC implantasyonundan 6 ay sonra, 1 yılda daha fazla artış olmaksızın, minimum düzeyde olsa da (≈ 1 ila 2 mm Hg), artış eğilimindedir. Bununla birlikte, karaciğer ve böbrek fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkiler değerlendirilmelidir.
- Üçüncüsü, IAŞC implantasyonunu takiben sistemik kan akışında ve oksijen sunumunda anlamlı bir azalma olabileceğine dair başlangıçta bir endişe vardı.

Ancak yukarıda belirtildiği gibi, Corvia çalışmalarında implantasyondan 1, 6 ve 12 ay sonra elde edilen ölçümlerin gösterdiği gibi durum böyle değildir³⁵⁻³⁷. Hızlı refleks aracılı homeostatik mekanizmaların sistemik özellikleri, sistemik akışın korunacağı şekilde ayarladığı tahmin dilmektedir. Yukarıda açıklanan mekanizmalar yoluyla PVR'deki akut azalmalar da katkıda bulunabilir.

- Son olarak, atriyal septal defekt varlığında periferik venöz emboli sol tarafa geçebilir. Bu nedenle, bir şant oluşturulması, vakaların %25 ila %40'ında iskemik inmenin nedeni olan paradoksal inme riskini artırabilir. Bir çalışma, atriyal septal defekt kapatma uygulanan hastaların %14'ünün paradoksal emboli ile başvurduğunu ve bu hastaların ortalama sol-sağ şant (Qp:Qs) 1.4 olma eğiliminde olduğunu göstermiştir⁴⁴. Bununla birlikte, istirahatte ve egzersiz sırasında sürekli soldan sağa şant gösteren simülasyon sonuçlarına ve ekokardiyografik Doppler ölçümlerine rağmen, Valsalva yüklenme gibi belirli manevralar sırasında sağdan sola akış beklenebilir. Buna göre, inme riskine ilişkin endişeleri gidermek için daha fazla sayıda hastada daha uzun süreli takip gereklidir.

DİĞER İNTERATRİYAL ŞANT CİHAZLARI

Yukarıda özetlenen veriler Corvia Atriyal Şant çalışmalarından elde edilmiştir. Halen geliştirilmekte ve araştırılmakta olan birkaç interatriyal şant vardır.

V-Wave cihazı (V-Wave Ltd.) başlangıçta kısmen genişletilmiş politetrafloroetilen ile kaplanmış kum saati şeklindeki bir nitinol rame'yi tanıttı ([Figür 3B](#)). Bu cihazın iç çapı 5 mm'dir. Cihazın ilk nesli, şanttan akışın tersine dönmesini önlemek için tasarlanmış bir domuz üçyapraklı perikardiyal kapak içeriyordu⁴⁵.

- Klinik öncesi bir çalışmanın ardından, cihazın başarılı bir şekilde implante edildiği 38 hasta (KYdEF ile 30 ve KYKEF ile 8) üzerinde insan üzerinde yapılan ilk çalışma rapor edilmiştir⁴⁶.
 - 3 ve 12 aylık takiplerde NYHA sınıfında, yaşam kalitesinde ve 6DYS mesafesinde düzeltilmeler oldu. Ancak 12. ayda 36 şanttan 5'i (%14) tıkalı ve 13'ü (%36) daralmıştı. Açık şantları olan hastalar, PKUB'de (23.3 ila 18 mm Hg, $P=0.011$) bir düşmeye ek olarak cesaret verici klinik sonuçlar gösterdi^{47,48}.

Cihaz tıkanıklığı ile ilişkili olduğu bildirilen pannus kalınlaşmasının üstesinden gelmek için tek-yönlü biyoprotez kapağın çıkarılmasıyla ikinci nesil bir cihaz geliştirilmiştir. Bunun 6 aylık takipte patent olarak kaldığı gösterilmiştir⁴⁹. 400 hastalık randomize bir çalışma olan RELIEVE-HF (, NCT03499236), şu anda Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ve İsrail'de kayıt yapılmış ve ilk sonuçları 2022 Mayıs HFA-ESC kongresinde Madrid'te sunulmuştur.

Özellikle, bu çalışma EF spektrumunda (KYdEF dahil) kalp yetersizliği olan hastaları içerir ve denemeye kayıt için invaziv hemodinamik egzersiz testi gerektirmez.

Diğer bir cihaz olan **the Atrial Flow Regulator** (Atriyal Akış Düzenleyici) , Occlutech tarafından geliştirilmiştir. Bir nitinol ağdan oluşur, 1 ila 2 mm boyunla birbirine bağlanan 2 düz diske ve kulakçıklar arasında iletişime izin veren merkezi bir pencereye sahiptir. 3 farklı pencere boyutunda üretilmektedir (6, 8 ve 10 mm).

- Bu, şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan 12 hastaya implante edilmiştir, hepsinde kardiyak indeks (2.36 ila 2.89 L/dk/m²) ve sistemik oksijen transportunda (m² başına 367.5-428.0 mL/dk) artışın yanı sıra 6MWT mesafesinde senkopta rahatlama ve düzelme görüldü⁵⁰.

Açık etiketli, randomize olmayan bir klinik çalışma (PRELIEVE [Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patient], NCT03030274) şu anda semptomatik KYKEF veya KYdEF olan ve son 12 ay içinde KY kabulü olan hastaları çalışmaya alıyor. 3 ay boyunca takip edilen 36 hastadan (16 EF <%40 olan ve 20 EF ≥%40 olan) elde edilen sonuçların yakın tarihli bir raporu, SĞAB'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan 1 ila 2 mm Hg artışları ve SĞAB'de 2 ila 5 mm Hg düşüşler gösterdi. PKUB; istirahat kalp debisi değişmedi⁵¹. NYHA, yaşam kalitesi ve 6DYS'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzelmeler de bildirilmiştir.

NoYA Global adjustable shunting system (Global ayarlanabilir şant sistemi),[Figür 4E](#)) yukarıda açıklanan cihazlardan, interatriyal septumda kalıcı bir delik oluşturmak için bir radyoablasyon kateterinden oluşması ve cihaz implantına sahip olmamasıyla farklıdır⁵³. Deliğin çapı prensip olarak 4 ila 12 mm arasında ayarlanabilir. İşlem sonrası kateter çıkarılır, böylece atriyal septal defekt oluşturulduktan sonra yabancı cisim kalmaz ve işlem sonrası antikoagülasyona gerek kalmaz.

- 10 hastayı içeren bir pilot çalışma, başlangıçta 5 mm'lik orifis boyutları bildirdi, bu 30 günlük takipte 4 mm'ye düştü ve ne SLAB (21.9'a 20.3, P=0.36) ne de SĞAB (11.9'a 13.0, P=0.13) anlamlı değişti. Buna karşılık, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit ve 6DYS mesafesinin her birinin önemli ölçüde iyileştiği bildirildi.

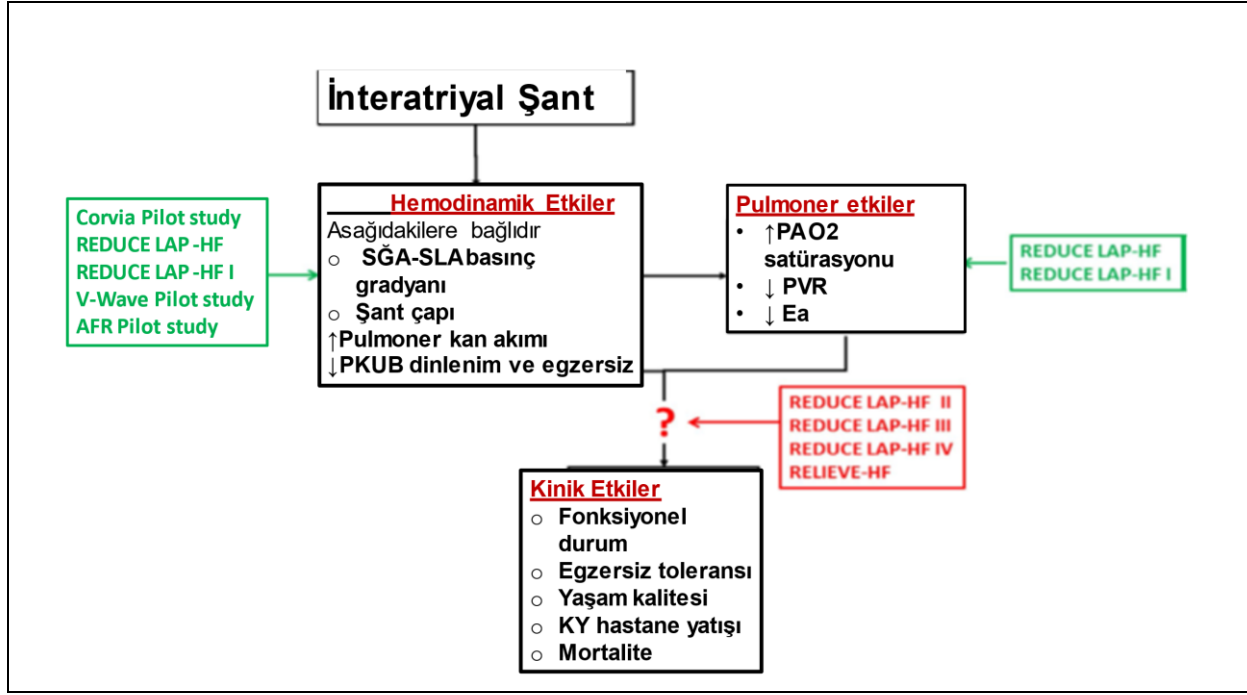
Son olarak, Alleviant Medical, Inc., septal dokuyu kesip çıkararak kalıcı bir implant olmadan soldan sağa interatriyal şant oluşturan bir transkateter sistemi geliştirmektedir. Teknoloji, hayvan çalışmalarında değerlendirilmiştir ve 2020'de insan klinik çalışmalarına başlanabilir.

ÖZET VE GELECEK YÖNERGELER

Klinik çalışmalar, KY hastalarının yaşadığı anormal, hızlı ve belirgin PKUB artışlarının egzersiz toleransını, yaşam kalitelerini ve klinik sonuçları iyileştirmek için terapötik bir hedef olduğu fikrini desteklemektedir. Bu amaçla İAŞC'lerin geliştirilmesi ve klinik değerlendirilmesi için önemli çabalar harcanmaktadır. İASD'lerin etkilerine ilişkin mevcut anlayış ve bu anlayışa katkıda bulunan ana çalışmalar [Figür 9](#)'da özetlenmiştir. 8 mm Corvia Atriyal Şantın hemodinamik etkileri ve hemodinamik ile egzersiz toleransı arasındaki ilişki hakkında çok şey öğrenildi. Egzersiz sırasında ≈ 4 mm Hg'ye varan PCWP düşüşleri, kör bir hemodinamik çekirdek laboratuvarı kullanan 2 Corvia Atrial Shunt klinik çalışmasında tanımlanmıştır. Bu PKUB azalmaları, egzersiz süresi ve Watt'taki artışlarla ilişkilendirilmiştir, bu da bulguları yorumlarken ve farklı İAŞC'leri karşılaştırırken iş yükünü hesaba katma ihtiyacı da vurgulanır¹⁷. Akciğeri perfüze eden kanın artan akışı ve oksijen geriliminin aracılık ettiği varsayılan pulmoner vaskülatür üzerindeki yararlı etkilerin bulunması, egzersiz toleransının ve klinik sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunabilecek ek bir etkiyi temsil eder. Daha fazla bilgi toplandıkça ek öngörülemez sekonder faktörler (faydalı veya zararlı) belirlenebilir. Şu anda hasta sayısı ve tedavi süresi sınırlı olmakla birlikte takip, İAŞC'lerin orta vadeli güvenlik profilinin kabul edilebilir olduğu görülüyor.

Aşağıdakiler de dahil olmak üzere birkaç önemli soru ele alınmaya devam etmektedir:

- PKUB-SĞAB basınç gradyanı, İAŞC klinik etkinliğinin önemli bir belirleyicisi midir?
- Başlangıçtaki invaziv egzersiz hemodinamiğinin sonuçları, İAŞC'lere yanıt verme olasılığı daha yüksek olan hastaların seçilmesinde faydalı mıdır?
- İAŞC'nin boyutu bireysel hastalar için optimize edilmeli mi ve eğer öyleyse, böyle bir belirleme için hangi faktörler kritiktir?
- Bu tedavi biçiminin klinik faydalar sağladığı SĞVEF ve SVEF'nin üst veya alt sınırları var mı?
- Atriyal fibrilasyon veya SLA veya SĞA miyopatisi İAŞC'lerin etkinliğini etkiler mi?
- Hemodinamik faktörlerin yanı sıra, İASD'lerden fayda görme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için başka hangi klinik özellikler önemlidir?
- İAŞC'ler, KYdEF veya kalp kapak hastalığı olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olarak hizmet edecek mi?
- Uzun süreli takip sırasında herhangi bir güvenlik sorunu ortaya çıkacak mı (örneğin, RV ve RA boyutu ve işlevi üzerindeki etki, pulmoner damar sistemi üzerindeki etki, paradoksal inme ile sağdan sola şant ve atriyal aritmiler)?



Figür 9. İnteratriyal şantların mekanizmalarına ilişkin mevcut anlayışın ve bu bulguları desteklemek için veri üreten çalışmaların özeti. Kısaltmalar (orijinal): AFR indicates atrial flow regulator; HF, heart failure; LA, left atrial; O₂, oxygen; PA, pulmonary artery; PKUB-Pulmoner kapiller uç basıncı; PVR, pulmonary vascular resistance; REDUCE LAP-HF, Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure; Qp:Qs, ratio of pulmonary to systemic blood flow; RAP, right atrial; and RELIEVE-HF, Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure.

Sonuç olarak- Bu sorulardan birçoğuna ilişkin kritik bilgiler sağlayacak birkaç randomize önemli klinik sonuç çalışması şu anda devam etmektedir. Bununla birlikte, öncelikle, bu tür çalışmalar, IASD'lerin klinik sonuçlarda ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler sağladığına dair kesin kanıtlar üretmeyi amaçlar.

KAYNAKLAR

Temel kaynak: Griffin JM; Borlaug BA; Komtebedden J; Litwin SE; Sanjiv J. Shah SJ; Kaye DM et al. CONTEMPORARY REVIEW: Impact of Interatrial Shunts on Invasive Hemodynamics and Exercise Tolerance in Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2020;9:e016760. DOI: 10.1161/JAHA.120.016760.

1. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2018;39: 2810–2821.
2. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koepp KE, Jorgenson CC, Egbe A, Melenovsky V, Carter RE, Borlaug BA. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2019;40:3721–3730.
3. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019;124:1598–1617.

4. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, Backs J, Bauersachs J, Burkhoff D, Bonow RO, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40:2155–2163.
5. Shibata S, Hastings JL, Prasad A, Fu Q, Bhella PS, Pacini E, Krainski F, Palmer MD, Zhang R, Levine BD. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism. *J Appl Physiol*. 1985;2011:964–971.
6. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:776–785.
7. Higginbotham M, Morris K, Williams R, McHale P, Coleman R, Cobb F. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291.
8. Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1978;41:52–59. 9.
Parker JO, Thadani U. Cardiac performance at rest and during exercise in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1979;15:935–949.
10. Yoshida AK, Kambara H, Tamaki S, Suzuki Y, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K. Left ventricular responses to supine bicycle exercise assessed by radionuclide angiocardiology and a Swan-Ganz catheter. *Jpn Circ J*. 1985;49:661–671.
11. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–595. 12. Reddy YN, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:665–675.
13. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37:3293–3302.
14. Gorter TM, Obokata M, Reddy YN, Melenovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39:2825–2835.
15. Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Kammerlander AA, Aschauer S, Bonderman D. Wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure predicts outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:795–801.
16. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, Kueffer FJ, Baicu CF, Abraham WT, Bourge RC, Warner SL. Intracardiac pressures measured using an implantable hemodynamic monitor: relationship to mortality in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003594. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003594>.
17. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, Neumann FJ. 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.
18. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:689–697.
19. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, Hassager C, Moller JE, Gustafsson F. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail*. 2017;5:337–346.
20. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB, et al. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? *J Card Fail*. 2016;22:182–189.

21. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589–596.
22. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582–588.
23. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Komtebedde J, Nanayakkara S, Burkhoff D, Shah SJ. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1690–1697.
24. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, Carter R, Borlaug BA. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:891–900.
25. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah SJ, Desvigne-Nickens P, Bernstein HS, Clark RL, Depre C, et al. Exploring new endpoints for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003358.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003358>.
26. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, Houstis NE, Eisman AS, Hough SS, Lewis GD. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:286–294.
27. Wolsk E, Kaye D, Komtebedde J, Shah SJ, Borlaug BA, Burkhoff D, Kitzman DW, Lam CS, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, et al. Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7:321–332.
28. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S, Magnin C, Maurer MS, Feldman T, Burkhoff D. 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.
29. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:855–863.
30. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139:e698–e800.
31. Wessler J, Kaye D, Gustafsson F, Petrie MC, Hasenfuß G, Lam CSP, Borlaug BA, Komtebedde J, Feldman T, Shah SJ, et al. Impact of baseline hemodynamics on the effects of a transcatheter interatrial shunt device in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004540. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003358>.
32. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F. 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.
33. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, Kaye DM, Walton A, Mates M, Søndergaard L, Ihlemann N, Mariani JA, Reddy V. 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.

34. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D, Shah SJ, Burkhoff D, Reymond MC, Komtebedde J, Hunlich M, Reduce LAPHFIT. Rationale and design of the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (Reduce LAP-HF) trial. *J Card Fail.* 2015;21:594–600.
35. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, 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;387:1298–1304.
36. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, Post MC, Doughty R, Trochu JN, Kolodziej A, Westenfeld R, Penicka M, Rosenberg M, 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003662>.
37. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin SE, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, 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.
38. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D, Massaro J, Maurer MS, Leon MB, Kaye D, Silvestry FE, Cleland JG, Kitzman D, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure: rationale and design of the randomized trial to REDUCE elevated left atrial pressure in heart failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail.* 2016;9.
39. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, Van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, 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. *JAMA Cardiol.* 2018;3:968–977.
40. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, Hasenfuß G, Malek F, Post M, Doughty RN, Trochu JN, Gustafsson F, Lang I, et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6:62–69.
41. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
42. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS, Post MC, Malek F, Hasenfuß G, Gustafsson F, Burkhoff D, Shah SJ, Litwin SE, et al. Assessment of predictors of left atrial volume response to a transcatheter interatrial shunt device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol.* 2019;124:1912–1917.
43. Obokata M, Reddy YN, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfuß G, Hoendermis E, Litwin SE, Komtebedde J, Lam C, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2539–2550.
44. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:1066–1069.
45. Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M, Allende R, Barbosa Ribeiro H, Urena M, Pibarot P, Verheye S, Keren G, Yaacoby M, et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention.* 2015;10:1127–1131.
46. Eigler NL, del Rio CL, Verheye S, McConnell PI, Lilly SM, George R, Hamlin RL, Ueyama Y, Youngblood BL, Shkurovich S, et al. Cardiac unloading with an implantable interatrial shunt in heart failure: serial observations in an ovine model of ischemic cardiomyopathy. *Structural Heart.* 2017;1:40–48.

47. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, CampeloParada F, Altisent OA, Regueiro A, Eigler N, Rozenfeld E, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2016;387:1290–1297.
48. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Ben Gal T, NombelaFranco L, Garcia Del Blanco B, Kerner A, Bergeron S, Del Trigo M, Pibarot P, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-wave system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2300–2310.
49. Guimaraes L, Bergeron S, Bernier M, Rodriguez-Gabella T, Del Val D, Pibarot P, Eigler N, Abraham WT, Rodes-Cabau J. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention*. 2020;15:1426–1428.
50. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil JJ. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel Occlutech Atrial Flow Regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:1145–1153.
51. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R, Bergmann MW, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker S, et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention*. 2019;15:403–410.
52. Simard T, Labinaz M, Zahr F, Nazer B, Gray W, Hermiller J, Chaudhry SP, Guimaraes L, Philippon F, Eckman P, et al. TCT-87 levoatrial to coronary sinus shunting as a novel strategy for symptomatic heart failure: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:B87.
53. Lotan C. A Novel, Stentless RF-Based Shunt Solution for Advanced Heart Failure: The NoYATM System; 2019:2019