

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy
Centrum Telekardiologii

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne w formie cyklu publikacji

**Analiza elektrokardiogramów w trakcie 9-tygodniowej
hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji chorych
z niewydolnością serca w aspekcie metody monitorowania,
bezpieczeństwa procedury oraz wpływu na rokowanie
w obserwacji długoterminowej.**

Lek. Piotr Orzechowski

Promotor: Dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz

Warszawa 2022

Praca doktorska została zrealizowana w ramach grantu TELEREH-HF finansowanego przez Narodowe Centrum Badań
i Rozwoju w programie STRATEGMED

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania

Szanownej Pani Doktor hab. n. med. Ewie Piotrowicz,
mojej Promotor, za inspirację i nieocenioną pomoc
udzieloną w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej oraz
niewyczerpane pokłady cierpliwości i wyrozumiałości.

To dzięki Pani Doktor rozpoczęła się moja przygoda z telekardiologią.

Chciałbym również podziękować całej mojej Rodzinie, Rodzicom,
Klementynie i Romanowi, Kochanej Beacie i Córce Konstancji
za ich wiarę we mnie, nieustanne wsparcie oraz motywację.

Spis treści

Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.....	1
Wykaz stosowanych skrótów.....	2
1. Wstęp.....	3
2. Cele szczegółowe.....	8
3. Materiał i metodyka.....	9
3.1. Opis interwencji.....	11
3.2. Monitorowanie EKG w trakcie sesji treningowych.....	11
3.3. Trening fizyczny.....	11
3.4. Analiza elektrokardiogramów wykonanych przed treningiem (EKG spoczynkowe) i w trakcie treningu.....	13
3.5. Monitorowanie EKG metodą Holtera.....	14
3.6. Analiza statystyczna.....	16
4. Wyniki.....	18
4.1. Charakterystyka badanej populacji.....	18
4.2. Analiza EKG wykonanych w trakcie sesji treningowych HCTR (publikacja nr 1).....	20
4.3. Ocena wpływu 9-tygodniowej HCTR na istotne prognostycznie arytmie komorowe (publikacja nr 2).....	22
4.3.1. Dynamika arytmii.....	22
4.3.2. Wpływ charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów na dynamikę arytmii.....	23
4.3.3. Poprawa wydolności fizycznej po 9-tygodniowej HCTR a dynamika arytmii.....	23
4.3.4. Wpływ poprawy w odniesieniu do nsVT na długoterminowe rokowanie.....	24
4.4. Ocena wpływu 9-tygodniowej HCTR na występowanie proarytmii (publikacja nr 3)....	24
4.4.1. Ocena proarytmii w grupie HCTR vs. UC oraz wpływ charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów na występowanie proarytmii.....	24
4.4.2. Wpływ obecności lub braku efektu proarytmicznego na długoterminowe rokowanie oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej.....	27
5. Dyskusja.....	28
5.1. Metoda sekwencyjnego monitorowania EKG a bezpieczeństwo HCTR (publikacja nr 1).....	28
5.2. Wpływ 9-tygodniowej HCTR na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe i jego konsekwencje w obserwacji długoterminowej (publikacja nr 2).....	29

5.3. Ocena proarytmicznego efektu 9-tygodniowej HCTR i jego wpływu na rokowanie w obserwacji długoterminowej (publikacja nr 3).....	30
5.4. Ograniczenia pracy.....	34
6. Wnioski.....	35
7. Piśmiennictwo.....	36
8. Spis tabel.....	43
9. Spis rycin.....	43
10. Streszczenie.....	44
11. Streszczenie w języku angielskim.....	49
12. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej.....	53
13. Oświadczenia autorów i współautorów publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.....	86

Wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

1. Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients - Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887

IF 1.468; MNiE 70

2. Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

IF 3.318; MNiE 70

3. Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

IF 1.380; MEiN 70

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 6,166

Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki: 210

Wykaz stosowanych skrótów

CIEDs implantowane urządzenia terapeutyczne (ang. *cardiovascular implantable electronic devices*)

CRT-D defibrylator z funkcją terapii resynchronizującej serce (ang. *cardiac resynchronization therapy-defibrillator*)

CRT-P rozrusznik serca z funkcją terapii resynchronizującej serce (ang. *cardiac resynchronization therapy-pacemaker*)

ΔpVO_2 różnica pomiędzy wartościami szczytowego zużycia tlenu we wstępnym i kontrolnym badaniu ergospirometrycznym (ang. *delta (Δ) of peak oxygen consumption*)

eGFR oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*)

ESC Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

H-0 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera wstępne

H-9 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera po 9 tygodniach hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji lub 9 tygodniach opieki standardowej

HCTR hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja (ang. *hybrid comprehensive telerehabilitation*)

HRR rezerwa tętna (ang. *heart rate reserve*)

ICD wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*)

LVEF frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*)

nsVT nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. *non-sustained ventricular tachycardia*)

NT-proBNP N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)

NYHA Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)

PAC przedwczesne pobudzenie przedsionkowe (ang. *premature atrial contraction*)

PVC przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. *premature ventricular contraction*)

pVO₂ szczytowe zużycie tlenu (ang. *peak exercise oxygen consumption*)

SCD nagły zgon sercowy (ang. *sudden cardiac death*)

UC opieka standardowa (ang. *usual care*)

% ΔpVO_2 procentowa różnica pomiędzy wartościami szczytowego zużycia tlenu we wstępnym i kontrolnym badaniu ergospirometrycznym

1. WSTĘP

Niewydolność serca jako choroba cywilizacyjna stanowi jedno z największych wyzwań stojących przed systemami ochrony zdrowia (1, 2). Szacuje się, że liczba chorych z niewydolnością serca w Polsce wynosi ok. 1,24 miliona, tj. 3,2% populacji naszego kraju (2). Paradoksalnie, sukcesywny wzrost liczby pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca to wynik dynamicznego rozwoju medycyny, prowadzącego do znaczącego wydłużenia życia. Wzrost zapadalności i chorobowości na niewydolność serca niesie za sobą nieuchronny wzrost liczby hospitalizacji. Wskaźnik hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w Polsce wynosi ponad 500 hospitalizacji na 100 tysięcy mieszkańców i jest najwyższy w Europie (2). Hospitalizacje istotnie pogarszają rokowanie pacjentów z niewydolnością serca, stanowiąc jednocześnie największą część wydatków związanych z leczeniem choroby.

Warunkiem poprawy tej sytuacji jest dobrze zorganizowana, kompleksowa i długoterminowa opieka nad pacjentem z niewydolnością serca. Przedmiotem szczególnego zainteresowania stają się zatem nowe strategie opieki nad pacjentami z niewydolnością serca, które wykorzystując nowoczesne technologie, przyczyniają się do zmniejszenia liczby hospitalizacji, poprawy rokowania i obniżenia kosztów leczenia (3-6).

Telemedycyna, oferując nowatorskie podejście do organizacji kompleksowej opieki nad pacjentami z niewydolnością serca, umożliwia tej grupie chorych monitorowany trening fizyczny w warunkach domowych (3, 7-9). Zgodnie z wytycznymi europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych, w programach rehabilitacji kardiologicznej powinni uczestniczyć wszyscy pacjenci z niewydolnością serca w stabilnym stanie klinicznym, w celu poprawy wydolności fizycznej i jakości życia oraz zmniejszenia liczby hospitalizacji (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) (1, 10, 11).

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) z 2021 roku, dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, zwrócono uwagę, że domowa rehabilitacja kardiologiczna jest tak samo skuteczna jak rehabilitacja ambulatoryjna (12). Wytyczne rekomendują rozważenie zastosowania telerehabilitacji w celu zwiększenia uczestnictwa w programach rehabilitacyjnych oraz lepszego długoterminowego stosowania się pacjentów do zaleceń prozdrowotnych (klasa zaleceń II B, poziom dowodów B).

Koncepcja wykorzystania teletransmisji do diagnostyki i leczenia pacjentów sięga początków XX wieku. W 1905 roku Willem Einthoven za pośrednictwem linii telefonicznej przesłał elektrokardiogramy ze szpitala do swojego laboratorium odległego o 1,5 km (13).

W kwietniu 1924 roku amerykański magazyn *Radio News* przedstawił koncepcję *The Radio Doctor*, lekarza komunikującego się z pacjentem na odległość przy pomocy urządzenia umożliwiającego transmisję dźwięku i obrazu. Pierwsza wzmianka o telemedycynie w literaturze medycznej pojawiła się w 1950 roku. Opisano wówczas teletransmisje obrazów radiologicznych między West Chester a Filadelfią w Pensylwanii na odległość 24 mil (13). Rok wcześniej transmisje elektrokardiogramów drogą radiową zostały dokonane przez Jeffreya Holtera. W związku z dynamicznym rozwojem technologii telekomunikacyjnych i audiowizualnych w kolejnych dziesięcioleciach, świadczenie usług medycznych na odległość staje się coraz bardziej powszechne.

Hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja (ang. *hybrid comprehensive telerehabilitation*, HCTR), wykorzystująca zaawansowane osiągnięcia informatyki i telekomunikacji, stanowi innowacyjny model opieki dla pacjentów z niewydolnością serca (3, 4). HCTR przełamuje wiele ograniczeń w dostępie do procesu rehabilitacji, takich jak niewystarczająca baza szpitalna i ambulatoryjna, brak akceptacji dotychczasowych modeli rehabilitacji oraz problemy transportowo-logistyczne (duża odległość do najbliższego ośrodka rehabilitacyjnego, potrzeba zaangażowania do pomocy osób bliskich) (3, 8, 14).

Kluczowym elementem HCTR jest zdalnie nadzorowany trening fizyczny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, rekomendowanym sposobem nadzorowania telerehabilitacji w warunkach domowych, w szczególności u pacjentów umiarkowanego i wysokiego ryzyka, pozostaje monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) (6, 10, 15). Monitorowanie EKG pozwala na ocenę arytmii, niedokrwienia mięśnia sercowego oraz umożliwia ocenę zakresu tętna osiągniętego przez pacjenta podczas sesji treningowej. Dla pacjentów z niewydolnością serca, szczególnie zagrożonych arytmiami komorowymi, elektrokardiograficzne monitorowanie sesji treningowych pozostaje fundamentem bezpieczeństwa telerehabilitacji w warunkach domowych (6, 7, 15). Według publikowanych danych, u 70-95% pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stwierdza się przedwczesne pobudzenia komorowe (ang. *premature ventricular contraction*, PVC), a u 40-80% nieutrwalony częstoskurcz komorowy (ang. *non-sustained ventricular tachycardia*, nsVT) (16).

Pomimo dobrze udokumentowanego korzystnego wpływu rehabilitacji kardiologicznej na wydolność fizyczną i poprawę jakości życia u pacjentów z niewydolnością serca, jej oddziaływanie na komorowe zaburzenia rytmu serca pozostaje niejasne (17-19). Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na arytmie komorowe w tej populacji pacjentów należy rozważyć w kilku aspektach:

- a) występowania arytmii wywołanej treningiem fizycznym, co bezpośrednio determinuje bezpieczeństwo rehabilitacji,
- b) potencjalnie antyarytmicznego efektu cyklu rehabilitacji i jego wpływu na rokowanie,
- c) możliwości wystąpienia proarytmii związanej z cyklem rehabilitacji i jej znaczenia prognostycznego.

Nieliczne publikacje na ten temat skupiają się na pojedynczych wątkach wymienionych zagadnień. Prace oparte są na analizach jednośrodkowych, retrospektywnych i nierandomizowanych badań klinicznych z małą liczbą pacjentów.

W cyklu publikacji, stanowiących rozprawę doktorską, przedstawiono po raz pierwszy obszerną i wielopłaszczyznową analizę wpływu telerehabilitacji kardiologicznej na arytmie komorowe u pacjentów z niewydolnością serca w kontekście metody monitorowania treningów, bezpieczeństwa procedury oraz rokowania w obserwacji długoterminowej. Badana populacja stanowi najliczniejszą do tej pory, telerehabilitowaną grupę pacjentów z niewydolnością serca, pochodzącą z wielośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego TELEREH-HF (ang. *TELEREHabilitation in Heart Failure Patients*).

Założeniem pierwszej z cyklu prac („*Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients - Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.*”) była ocena bezpieczeństwa HCTR oraz sekwencyjnego monitorowania EKG podczas jej realizacji w licznej, homogennej grupie pacjentów z niewydolnością serca. Opublikowane wyniki nielicznych poruszających ten temat prac, nie pozwalają na jednoznaczną ocenę bezpośredniego wpływu telerehabilitacji kardiologicznej na komorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza u pacjentów ze strukturalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) (17-19). Dotychczas tylko w jednym jednośrodkowym badaniu szczegółowo analizowano sekwencyjne monitorowanie EKG u pacjentów z niewydolnością serca podczas domowej rehabilitacji kardiologicznej (18). W pracy oceniono 11 534 EKG zarejestrowanych podczas telerehabilitacji u 75 stabilnych pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną LVEF ($30,2 \pm 8,2\%$). Badanie wykazało, że u stabilnych, optymalnie leczonych pacjentów, trening fizyczny nie wyzwał istotnych arytmii wymagających przerwania treningu lub zmian obciążeń treningowych. W dwóch kolejnych badaniach, pochodzących z tego samego ośrodka, również nie odnotowano złośliwych arytmii podczas treningów *nordic walking* (20, 21). W dwóch innych badaniach dotyczących telerehabilitacji

kardiologicznej pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca, także nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych podczas elektrokardiograficznie monitorowanych sesji treningowych (21, 22). Jednak istotnym ograniczeniem tych badań jest ich jednoośrodkowy charakter oraz niewielka liczba włączonych pacjentów.

Pierwsza z cyklu prac, analizująca największy znany nam zbiór EKG zarejestrowanych podczas sesji treningowych u pacjentów z niewydolnością serca, stanowi znaczący głos w toczącej się wśród ekspertów dyskusji dotyczącej optymalnej formy monitorowania EKG (ciągłe, sekwencyjne, na żądanie) podczas sesji treningowych w kontekście bezpieczeństwa procedury (22-25).

W drugiej pracy (*„Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.”*) analizowanym zagadnieniem była ocena potencjalnego efektu antyarytmicznego cyklu 9-tygodniowej HCTR oraz jego wpływ na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej.

Istnieją patofizjologiczne przesłanki aby sądzić, że wpływ długotrwałego umiarkowanego treningu fizycznego na autonomiczny układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy, w postaci przesunięcia równowagi w stronę układu przywspółczulnego, obniżenia stężenia krążących katecholamin, wzrostu wrażliwości odruchu z baroreceptorów, poprawy funkcji śródbłonna naczyń oraz perfuzji i funkcji skurczowej mięśnia lewej komory, ma działanie antyarytmiczne. Wyniki nielicznych opublikowanych na ten temat analiz, opartych na małych, nierandomizowanych, retrospektywnych badaniach klinicznych, nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie tezy o potencjalnie antyarytmicznym efekcie procesu rehabilitacji kardiologicznej, zwłaszcza u pacjentów ze strukturalnym uszkodzeniem mięśnia sercowego i obniżoną LVEF (17-19). W żadnej z prac nie oceniano wpływu istotnej redukcji arytmii komorowej po cyklu rehabilitacji na długoterminowe rokowanie.

Celem ostatniej z cyklu prac (*„Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.”*) była ocena potencjalnego działania proarytmicznego HCTR, jego wpływu na długoterminowe rokowanie oraz identyfikacja predyktorów proarytmii. Poza patofizjologicznymi przesłankami na korzystne, antyarytmiczne działanie systematycznego, długoterminowego treningu fizycznego, istnieją także dane o możliwym proarytmicznym efekcie wysiłku fizycznego. Zwiększona stymulacja współczulna

i przejściowo zmniejszona aktywność układu przywspółczulnego na początku procesu rehabilitacji oraz zmiany mechanicznej funkcji mięśnia sercowego, powodujące jego przebudowę i włóknienie, przyczyniają się do powstania warunków sprzyjających proarytmii (17-19). Dotychczas nie opublikowano prac oceniających możliwość proarytmicznego efektu cyklu treningów fizycznych w populacji pacjentów z niewydolnością serca oraz jego wpływu na długoterminowe rokowanie. Określenie predyktorów efektu proarytmicznego HCTR może mieć szczególnie istotne znaczenie w kontekście indywidualizacji i optymalizacji procesu telerehabilitacji.

2. CELE SZCZEGÓŁOWE

Cele pracy doktorskiej odpowiadają celom trzech publikacji wchodzących w skład cyklu prac i koncentrują się wokół wpływu 9-tygodniowej HCTR na zaburzenia rytmu serca u pacjentów z niewydolnością serca i obejmują:

1. Ocenę bezpieczeństwa HCTR podczas stosowania sekwencyjnego monitorowania EKG (publikacja nr 1).
2. Analizę wpływu HCTR na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe (publikacje 1, 2 i 3).
3. Ocenę antyarytmicznego i proarytmicznego wpływu 9-tygodniowej HCTR na rokowanie w obserwacji długoterminowej w porównaniu z pacjentami objętymi opieką standardową (publikacja 2 i 3).

3. MATERIAŁ I METODYKA

Badana populacja obejmowała chorych z badania TELEREH-HF (ang. *The hybrid comprehensive TELEREHabilitation in Heart Failure Patients*) [Clinical Trials.gov NCT 02523560]. Badanie TELEREH-HF było randomizowanym, prospektywnym, wieloośrodkowym (zrealizowanym w pięciu polskich ośrodkach, z Centrum Telekardiologii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie jako ośrodkiem koordynującym) badaniem klinicznym toczącym się w latach 2015-2021, w grupie pacjentów z niewydolnością serca (9). Do badania włączono 850 pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, w klasie czynnościowej I-III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*, NYHA), z LVEF $\leq 40\%$, którzy wymagali hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją. Pacjenci zostali zrandomizowani w proporcji 1:1 do dwóch grup (po 425 pacjentów): telerehabilitowanej (grupa HCTR) i kontrolnej (ang. *usual care*, UC). Kryteria włączenia i wyłączenia przedstawiono w **Tabeli 1**.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu TELEREH-HF

Kryteria włączenia
<ul style="list-style-type: none">• lewokomorowa niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową niezależnie od etiologii, rozpoznana wg standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)• frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$ w badaniu echokardiograficznym• klasa czynnościowa I, II lub III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)• hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie do 6 miesięcy przed randomizacją• stabilny stan kliniczny (pacjent nie wymagał podawania leków drogą dożylną oraz modyfikacji leczenia od co najmniej 7 dni)• brak przeciwwskazań do testu ergospirometrycznego.• zgoda pacjenta i gotowość do realizacji nowego modelu telerehabilitacji hybrydowej
Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none">• niewydolność serca w klasie czynnościowej IV wg NYHA• niestabilna dławica piersiowa• niestabilny stan kliniczny• przebyty ostry zespół wieńcowy w czasie ostatnich 40 dni u pacjenta z LVEF $\leq 35\%$• przebyta angioplastyka wieńcowa w czasie ostatnich 2 tygodni• przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe w czasie ostatnich 3 miesięcy

- wszczepienie układu resynchronizującego (CRT-P lub CRT-D) lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) lub układu stymulującego serce w czasie ostatnich 6 tygodni
- brak ICD lub CRT-P lub CRT-D lub układu stymulującego serce pomimo spełnienia kryteriów do implantacji wg standardów ESC
- skrzeplina wewnątrzsercowa
- spoczynkowa częstość rytmu serca >90/min
- tachypnoe >20 oddechów na minutę
- objawowe i/lub indukowane wysiłkiem zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia serca
- ostre zapalenie mięśnia sercowego i/lub osierdzia
- zastawkowe lub wrodzone wady serca wymagające leczenia kardiochirurgicznego
- kardiomiopatia przerostowa
- ciężka choroba płuc
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
- niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <11.0g%)
- inwalidztwo fizyczne związane z ciężkimi schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego lub układu nerwowego
- świeży zator
- zakrzepowe zapalenie żył
- ostre lub przewlekłe choroby zapalne
- ostre lub przewlekłe niewyrównane choroby niekardiologiczne (tyreotoksykoza, niewyrównana cukrzyca)
- aktywna choroba nowotworowa z prognozą przeżycia poniżej 2-5 lat
- przebyty przeszczep serca
- obecność wszczepionych urządzeń wspomagających pracę obu lub lewej komory
- tętniak aorty
- ciężkie choroby psychiatryczne
- brak zgody pacjenta

Badanie prowadzono zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, w oparciu o Deklarację Helsińską Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (ang. *Declaration of Helsinki, World Medical Association*). Projekt został zatwierdzony przez Terenową Komisję Bioetyczną przy Narodowym Instytucie Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego Państwowym Instytucie Badawczym (IK-NP-0021-85/1402/13).

3.1. Opis interwencji

Grupa HCTR realizowała program hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji, obejmujący teleopiekę, zdalnie nadzorowany i monitorowany trening fizyczny oraz w przypadku chorych z implantowanymi urządzeniami terapeutycznymi (ang. *cardiovascular implantable electronic devices*, CIEDs) zdalne monitorowanie tych urządzeń. HCTR składała się z dwóch etapów:

- tygodniowego etapu wstępnego realizowanego w ramach pobytu w oddziale szpitalnym,
- etapu zasadniczego (8 tygodni) realizowanego w miejscu zamieszkania pacjenta.

Program HCTR obejmował telemonitorowany trening wytrzymałościowy *nordic walking*, trening oddechowy oraz lekkie ćwiczenia oporowe i rozciągające. Pacjenci z grupy UC objęci byli standardową opieką kardiologiczną obowiązującą w danym ośrodku.

3.2. Monitorowanie EKG w trakcie sesji treningowych

Trening *nordic walking* był telemonitorowany za pomocą urządzenia EHO-MINI (Pro-PLUS S.A. Company, Polska). Urządzenie rejestrowało EKG z trzech odprowadzeń przedsercowych. Dzięki wbudowanemu modułowi GSM przesyłało je przez sieć telefonii komórkowej do centrum monitorującego, w którym zapisy były odbierane, analizowane i archiwizowane. Rejestracja wszystkich EKG wykonanych podczas sesji treningowych była automatycznie skoordynowana z treningiem *nordic walking*, przy wykorzystaniu metody sekwencyjnego monitorowania EKG. Podczas sesji treningowej urządzenie EHO-MINI automatycznie powiadamiało pacjenta o aktualnym zadaniu do wykonania (rejestracja EKG, ćwiczenie, odpoczynek) za pomocą sygnałów dźwiękowych i świetlnych. Urządzenie EHO-MINI zostało zaprogramowane do rejestracji czterech 16-sekundowych zapisów EKG podczas jednej sesji treningowej. Pierwsze, spoczynkowe EKG pacjent wykonywał w ramach badania wstępnego przed treningiem – procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu, trzy kolejne elektrokardiogramy w trakcie treningu *nordic walking*, każdy na końcu wcześniej określonego interwału treningowego w czasie maksymalnego wysiłku. Natychmiast po zakończeniu każdej sesji treningowej EKG były automatycznie przesyłane do centrum monitorującego.

3.3. Trening fizyczny

Trening fizyczny dla pacjentów z niewydolnością serca zaplanowano zgodnie z opublikowanymi wytycznymi (10-12). W celu zapewnienia pacjentom bezpieczeństwa sesji treningowych szczególną uwagę zwrócono na: (a) ocenę ryzyka chorego przed

rehabilitacją kardiologiczną; (b) przeciwwskazania do ćwiczeń fizycznych (**Tabela 2**); (c) maksymalne tętno treningowe, które u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) nie powinno przekraczać 20 uderzeń/min poniżej progu interwencji urządzenia; (d) włączenie funkcji adaptacji częstotliwości stymulacji do wykonywanego wysiłku (ang. *rate response*) u pacjentów z układem stymulującym serca lub terapią resynchronizującą.

Tabela 2. Przeciwwskazania do treningu fizycznego

- nagłe pogorszenie tolerancji wysiłku, duszność lub ból w klatce piersiowej
- zwiększenie masy ciała o 1,8 kg lub więcej w ciągu ostatnich 1-3 dni
- tętno spoczynkowe w pozycji leżącej >90/min
- wystąpienie *de novo* nadkomorowych zaburzeń rytmu serca: migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków/częstoskurcz nadkomorowy
- wystąpienie *de novo* złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca w spoczynku lub w trakcie wysiłku
- nowy zaawansowany blok przedsionkowo-komorowy
- istotne niedokrwienie mięśnia sercowego podczas ćwiczeń o niskiej intensywności
- spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi podczas ćwiczeń
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, spoczynkowe ciśnienie tętnicze krwi >140/90 mmHg
- niedawno przeżyty epizod zatorowy
- niedawno przebyte zakrzepowe zapalenie żył
- ostra choroba ogólnoustrojowa
- obecność niewyrównanych zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych

Obciążenia treningowe definiowane były indywidualnie dla każdego chorego na podstawie wstępnego badania ergospirometrycznego. Zakres tętna treningowego ustalono na 40-70% rezerwy tętna (ang. *heart rate reserve*, HRR), gdzie HRR to różnica pomiędzy tętnem spoczynkowym i maksymalnym osiągniętym w czasie testu ergospirometrycznego. Intensywność treningu monitorowano jednocześnie przy pomocy subiektywnej skali oceny stopnia zmęczenia podczas wysiłku (skala Borga). Zgodnie z zaleceniami, w czasie

treningów pacjenci nie przekraczali umiarkowanego stopnia zmęczenia (11-12 punktów w skali Borga). Przed rozpoczęciem każdej sesji treningowej pacjent łączył się telefonicznie z centrum monitorującym i odpowiadał na pytania dotyczące aktualnego stanu zdrowia zawarte w specjalnym kwestionariuszu. Następnie wykonywał badania wstępne (EKG spoczynkowe, pomiar ciśnienia tętniczego i pomiar masy ciała), które przysyłał do centrum monitorującego. Po przeanalizowaniu danych, w przypadku braku przeciwwskazań, pacjent otrzymywał zgodę na rozpoczęcie sesji treningowej. Pacjenci trenowali pięć razy w tygodniu.

3.4. Analiza elektrokardiogramów wykonanych przed treningiem (EKG spoczynkowe) i w trakcie treningu

W pierwszej analizie oceniono rodzaj i częstość występowania zaburzeń rytmu serca rejestrowanych w EKG spoczynkowych (wykonywanych przez pacjenta w domu, bezpośrednio przed każdą sesją treningową w ramach oceny wstępnej – procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu) oraz wykonanych podczas treningu.

W kolejnej analizie oceniano obecność nowych arytmii w EKG wykonanych w czasie treningów, nierejestrowanych w badaniach spoczynkowych. Uwzględniając 9 cech demograficznych i klinicznych (**Tabela 3**), porównano dwie grupy pacjentów: bez arytmii w spoczynku i podczas wysiłku oraz bez arytmii w spoczynku i z arytmiami pojawiającymi się *de novo* podczas ćwiczeń.

Tabela 3. Cechy demograficzne i kliniczne uwzględnione w analizach jednoczynnikowych w publikacji nr 1

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• płeć• wiek• etiologia niewydolności serca• frakcja wyrzutowa lewej komory• klasa czynnościowa niewydolności serca wg NYHA• stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B w osoczu• rytm wiodący serca• cukrzyca• delta szczytowego zużycia tlenu – różnica pomiędzy wartościami szczytowego zużycia tlenu we wstępnym i kontrolnym badaniu ergospirometrycznym |
|--|

Na podstawie częstotliwości rytmu w EKG oceniano tętno treningowe. Obliczono liczbę sesji treningowych zrealizowanych przez każdego pacjenta w zdefiniowanym zakresie tętna treningowego. Na podstawie odsetka sesji treningowych z osiągniętym tętnem treningowym (>80%, pomiędzy 20% a 80% oraz <20% sesji), pacjentów podzielono na trzy podgrupy. Porównano podgrupy uwzględniając wybrane cechy demograficzne i kliniczne (**Tabela 3**) oraz oceniono wpływ odsetka sesji treningowych z osiągniętym zakresem tętna treningowego na rokowanie (zgon bez względu na przyczynę, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy po randomizacji).

3.5. Monitorowanie EKG metodą Holtera

Do wykonania 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera (EKG met. Holtera) wykorzystano 12-kanałowe rejestratory cyfrowe Holter Lifecard CF (Del Mar Reynolds Medical UK/USA). Badania wykonano w ramach oceny wstępnej pacjentów (Holter 0; H-0) oraz ponownie po zakończeniu 9-tygodniowego programu HCTR lub po ukończeniu 9-tygodniowej opieki standardowej (Holter 9; H-9). Zapisy holterowskie oceniono za pomocą systemu analitycznego Pathfinder SL.

W publikacji nr 2, za prognostycznie istotną arytmie komorową ocenianą w badaniu EKG met. Holtera, przyjęto obecność nsVT lub ≥ 10 pobudzeń przedwczesnych komorowych (ang. *premature ventricular contractions*, PVCs) na godzinę (PVCs ≥ 10 /godz.) (25, 26). Oceniono arytmie komorowe w każdej z grup (HCTR i UC) oraz różnice pomiędzy grupami. W oparciu o obecność lub brak nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. w kolejnych badaniach holterowskich (wstępnym i po 9 tygodniach), pacjentów podzielono na trzy podgrupy (poprawa, brak zmiany i pogorszenie) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Kryteria podziału pacjentów w oparciu o obecność lub brak nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. w kolejnych badaniach holterowskich

24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera wstępne (H-0)	24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC (H-9)	
nsVT (+)	Wszyscy pacjenci (grupa HCTR i UC)	
	nsVT (-)	Poprawa
	nsVT (+)	Brak zmiany
nsVT (-)	Wszyscy pacjenci (grupa HCTR i UC)	
	nsVT (+)	Pogorszenie
	ns VT (-)	Brak zmiany
PVC ≥ 10 /godz. (+)	Wszyscy pacjenci (grupa HCTR i UC)	
	PVC ≥ 10 /godz. (-)	Poprawa
	PVC ≥ 10 /godz. (+)	Brak zmiany
PVC ≥ 10 /godz. (-)	Wszyscy pacjenci (grupa HCTR i UC)	
	PVC ≥ 10 /godz. (+)	Pogorszenie
	PVC ≥ 10 /godz. (-)	Brak zmiany

Skróty: HCTR, hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja; nsVT, nieutralony częstoskurcz komorowy; nsVT (-), brak nsVT w EKG met. Holtera; nsVT (+), obecność nsVT w EKG met. Holtera; Poprawa, (+) w H-0 oraz (-) w H-9; Pogorszenie, (-) w H-0 oraz (+) in H-9; PVCs, przedwczesne pobudzenia komorowe; PVC ≥ 10 /godz. (-), brak PVCs ≥ 10 pobudzeń/godz. w EKG met. Holtera; PVC ≥ 10 /godz. (+), obecność PVCs ≥ 10 pobudzeń/godz. w EKG met. Holtera; UC, grupa kontrolna.

Poprawę (efekt antyarytmiczny) zdefiniowano jako obecność nsVT we wstępnym EKG met. Holtera [H-0: nsVT (+)] i brak nsVT w badaniu wykonanym po 9 tygodniach [H-9: nsVT (-)] lub jako obecność PVCs ≥ 10 /godz. we wstępnym badaniu EKG met. Holtera [H-0: PVCs ≥ 10 /godz. (+)] i brak PVCs ≥ 10 /godz. w badaniu wykonanym po 9 tygodniach [H-9: PVCs ≥ 10 /godz. (-)].

Pogorszenie zdefiniowano jako brak nsVT we wstępnym badaniu EKG met. Holtera [H-0: nsVT(-)] i obecność nsVT w badaniu wykonanym po 9 tygodniach [H-9: nsVT(+)] lub jako brak PVCs ≥ 10 /godz. we wstępnym badaniu EKG met. Holtera [H-0: PVCs ≥ 10 /godz.(-)] i obecność PVCs ≥ 10 /godz. w badaniu wykonanym po 9 tygodniach [H-9: PVCs ≥ 10 /godz. (+)].

W analizach jedno- i wieloczynnikowych wzięto pod uwagę 14 czynników demograficznych i klinicznych: płeć, wiek, etiologię niewydolności serca, LVEF, parametry badania ergospirometrycznego [szczytowe zużycie tlenu (ang. *peak exercise oxygen consumption*, pVO₂), Δ pVO₂, Δ % pVO₂], stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu

natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) w osoczu, wielkość współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), wiodący rytm serca, cukrzycę, klasę czynnościową niewydolności serca wg NYHA, terapię resynchronizującą (ang. *cardiac resynchronization therapy*, CRT) i ICD.

W publikacji nr 3 kryteria efektu proarytmicznego zostały zdefiniowane zgodnie z wytycznymi (27-28). Efekt proarytmiczny był obecny w przypadku:

- a) >3-krotnego wzrostu PVCs w badaniu EKG met. Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, jeśli w badaniu wstępnym EKG met. Holtera liczba PVCs wynosiła >100/godz.,
- b) >10-krotnego wzrostu PVCs w badaniu EKG met. Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, jeśli w badaniu wstępnym EKG met. Holtera liczba PVCs wynosiła <100/godz.,
- c) obecności nowych arytmii (PVCs, nsVT) w badaniu EKG met. Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, nie rejestrowanych w badaniu wstępnym EKG met. Holtera.

W analizach jedno- i wieloczynnikowych, porównując pacjentów z grup HCTR i UC, u których wystąpił efekt proarytmiczny, wzięto pod uwagę 15 czynników demograficznych i klinicznych: płeć, wiek, etiologię niewydolności serca, LVEF, pVO₂, ΔpVO₂, stężenie NT-proBNP w osoczu, eGFR, wiodący rytm serca, cukrzycę, klasę czynnościową niewydolności serca wg NYHA, CRT i ICD oraz stosowanie amiodaronu i terapię digoksyną.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki zmiennych numerycznych przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych rozkładów normalnych lub median i zakresów interkwartylowych dystrybucji skośnych. Normalność rozkładów weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Wyniki zmiennych nominalnych zaprezentowano jako licznosc bezwzględna oraz procent kategorii wyróżnionych. Do porównań międzygrupowych (grupa HCTR vs. grupa UC oraz chorzy bez arytmii vs. chorzy z arytmia obserwowaną podczas sesji treningowych) stosowano odpowiednio test t-Studenta (metodą Satterthwaite'a dla niejednorodnych wariancji), test sumy rang Wilcoxon, test niezależności chi-kwadrat (χ^2) lub dokładny test Fishera (liczba oczekiwanych obserwacji w komórkach tabeli wielodziecej poniżej 5). Testem Cochran'a-Mantela-Haenszela badano jednorodność rozkładu zmiennych porządkowych analizowanych podgrup (klasy czynnościowej wg NYHA oraz porównania trzech kategorii zdefiniowanych na podstawie odsetka treningów z osiągniętym limitem tętna treningowego podczas sesji treningowych, w pracy dotyczącej

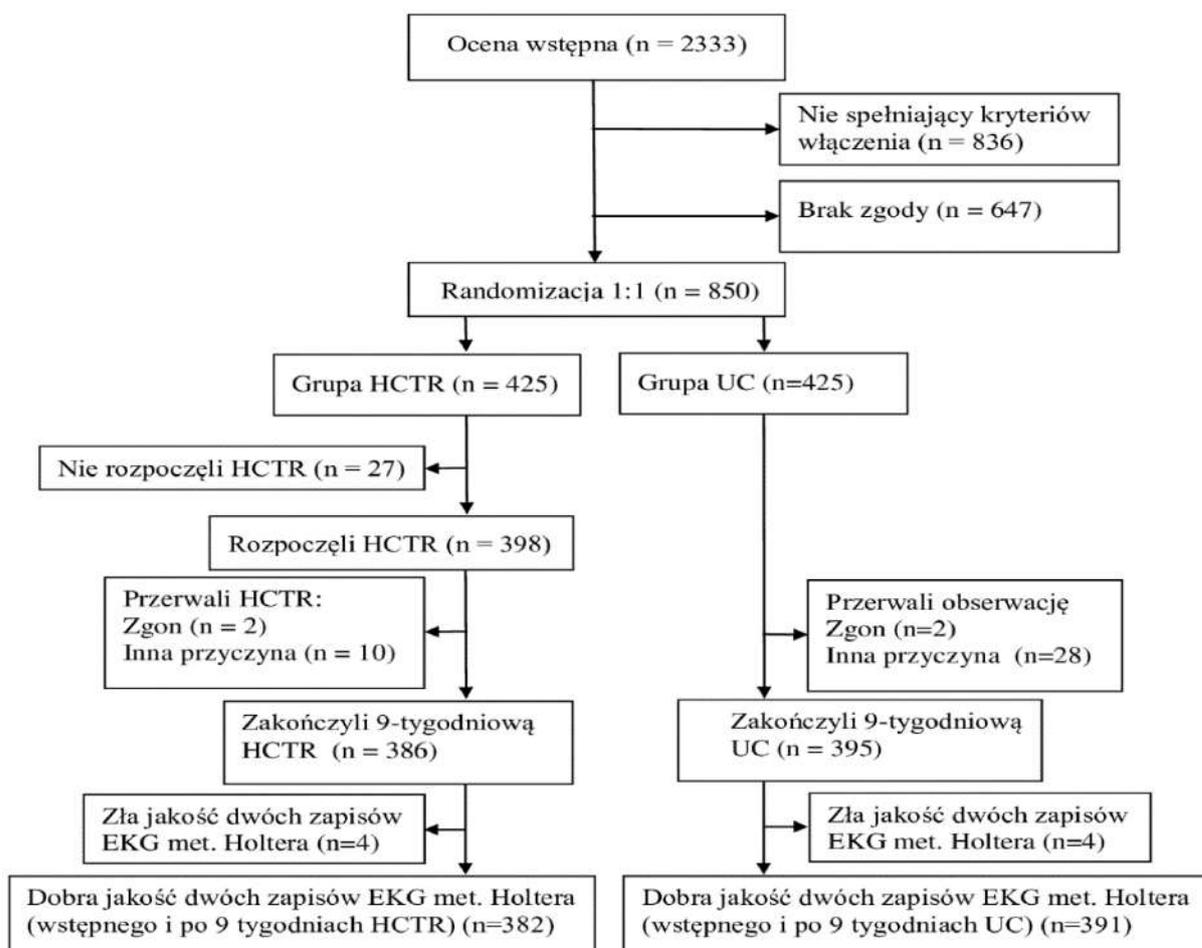
oceny EKG podczas telerehabilitacji). Zasadnicza analiza w pracy oceniającej badania holterowskie obejmowała porównanie charakterystyki demograficznej i klinicznej chorych w zależności od obecności lub braku nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. rejestrowanych w badaniu EKG met. Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC względem badania wstępnego. Wyliczono względne korzyści poprawy (ang. *relative benefit*, RB) lub względne ryzyko pogorszenia (ang. *relative risk*, RR) wraz z 95% przedziałami ufności. W tym celu dokonano kategoryzacji zmiennych ciągłych na dwie (wiek, LVEF, pVO₂) lub trzy kategorie (tercyle NT-proBNP). Jednorodność RB lub RR w podgrupach różnych kategorii oceniono testem Breslow'a-Day'a. Następnie, w celu zidentyfikowania niezależnych predyktorów poprawy lub pogorszenia (zdefiniowanego na podstawie obecności lub braku nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. w kolejnych badaniach holterowskich), wykonano wielowymiarowe analizy regresji logistycznej. Zastosowano procedurę selekcji zmiennych typu *stepwise*. Zmienną wprowadzano do modelu lub pozostawiano w modelu, jeżeli poziom istotności statystycznej nie przekraczał 0,05. Dobroć dopasowania modeli oceniono statystyką C (pole pod ROC) z 95% przedziałem ufności. Prawdopodobieństwa przeżycia oraz prawdopodobieństwa przeżycia bez hospitalizacji wyznaczono estymatorem największej wiarygodności – metodą Kaplana-Meiera. Jednorodność krzywych różnych podgrup (pogorszenie, poprawa względem nsVT oraz PVC ≥ 10 /godz. lub w zależności od odsetka treningów z osiągniętym limitem tętna podczas sesji treningowych) badano testem log-rank z poprawką Bonferroniego dla porównań par wielokrotnych. Dwustronne hipotezy zerowe weryfikowano na poziomie istotności statystycznej $\leq 0,05$. Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego SAS (wersja 9.4, SAS Institute, Cary, Karolina Północna, USA).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanej populacji

W publikacji nr 1 badana populacja obejmowała 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową HCTR. W publikacjach nr 2 i nr 3 badana populacja obejmowała 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową HCTR (grupa HCTR) i 395 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową obserwację (grupa UC). Z powodu niedostatecznej jakości zapisów holterowskich, ośmiu pacjentów (po czterech z każdej grupy) wykluczono z badania. Ostatecznie, populacja analizowana w publikacjach nr 2 i nr 3 obejmowała 382 pacjentów z grupy HCTR i 391 pacjentów z grupy UC (**Rycina 1**).

Rycina 1. Schemat przebiegu badania TELEREH-HF (*study flow chart*) z uwzględnieniem subanaliz zawartych w publikacjach 2 i 3



Skróty: HCTR – hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja, UC – opieka standardowa.

Wstępną charakterystykę kliniczną badanej populacji z podziałem na grupy HCTR i UC przedstawiono w **Tabeli 5**.

Obie grupy nie różniły się istotnie cechami demograficznymi, wstępnymi parametrami klinicznymi oraz sposobem leczenia.

Tabela 5. Charakterystyka badanej populacji (publikacja 2 i 3)

	HCTR (n=382)	UC (n=391)	Wartość p
Płeć (mężczyzna), n (%)	342 (89.5)	347 (88.7)	0.727
Wiek, (lata), śr. ±SD	62.1±10.8	61.9±10.3	0.701
Fracja wyrzutowa lewej komory (%), śr. ±SD	31.0±6.9	30.3±7.0	0.168
Utrwalone migotanie/trzepotanie przedsionków, n (%)	76 (19.9)	73 (18.7)	0.666
Wskaźnik masy ciała, (kg/m ²), śr. ±SD	28.8±5.1	29.1±4.7	0.397
Etiologia niewydolności serca, n (%)			
Niedokrwienna	253 (66.2)	249 (63.7)	0.458
Nie-niedokrwienna	129 (33.8)	142 (36.3)	
Wywiad, n (%)			
Zawał serca	226 (59.2)	217 (55.5)	0.303
Angioplastyka	185 (48.4)	178 (45.5)	0.418
Pomosty aortalno-wieńcowe	58 (15.2)	63 (16.1)	0.722
Nadciśnienie tętnicze	226 (59.2)	250 (63.9)	0.172
Cukrzyca	129 (33.8)	134 (34.3)	0.883
Udar mózgu	21 (5.5)	28 (7.2)	0.343
Przewlekła choroba nerek	71 (18.6)	63 (16.1)	0.364
Hiperlipidemia	189 (49.5)	170 (43.5)	0.095
Depresja *	74 (22.9)	87 (26.6)	0.275
Klasa czynnościowa niewydolności serca wg NYHA, n (%)			
I	51 (13.4)	48 (12.3)	0.387
II	271 (70.9)	267 (68.3)	
III	60 (15.7)	76 (19.4)	
Farmakoterapia, n (%)			
Beta-adrenolityk	367 (96.1)	383 (97.9)	0.124
Inhibitor konwertazy angiotensyny /sartany	357 (93.5)	367 (93.9)	0.817
Digoksyne	47 (12.3)	50 (12.8)	0.839
Diuretyki pętlowe	279 (73.0)	306 (78.3)	0.091
Spironolakton/eplerenon	316 (82.7)	320 (81.8)	0.748
Kwas acetylosalicylowy/klopidogrel	218 (57.1)	222 (56.8)	0.735
Antagoniści witaminy K	113 (29.6)	119 (30.4)	0.796
Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K	61 (16.0)	54 (13.8)	0.399
Statyny	318 (81.9)	321 (82.1)	0.954
Amiodaron	68 (17.8)	62 (15.9)	0.470
Urządzenia wszczepialne	301 (78.8)	319 (81.6)	0.330
Układ stymulujący serce	3 (1.1)	4 (1.2)	0.964
Wszczepialny kardiowerter- defibrylator	190 (63.1)	206 (64.6)	
Terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji	4 (1.3)	4 (1.3)	
Terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji	104 (34.5)	105 (32.9)	

* depresja zdefiniowana jako ocena > 13 punktów w skali depresji Becka (*Beck Depression Inventory-II*)

4.2. Analiza EKG wykonanych w trakcie sesji treningowych HCTR (publikacja nr 1)

Oceniono 66 488 EKG zarejestrowanych podczas 16 622 treningów *nordic walking* odbytych przez 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniowy program HCTR. W momencie randomizacji rytm zatokowy obecny był u 320 (83%) z nich, utrwalone migotanie przedsionków u pozostałych 66 (17%) pacjentów. Najczęstszymi rejestrowanymi arytmiami były PVC i przedwczesne pobudzenia przedsionkowe (ang. *premature atrial contraction*, PAC), rejestrowane odpowiednio u 76,4% i 27,7% pacjentów. U żadnego z pacjentów występowanie tych arytmii nie wymagało zmiany schematu rehabilitacji i modyfikacji leczenia.

W EKG spoczynkowych (wykonywanych przez pacjentów bezpośrednio przed każdą sesją treningową w ramach oceny wstępnej – procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu) u 126 (32,6%) pacjentów nie rejestrowano arytmii, natomiast u 112 (29%) chorych stwierdzono PVC, u 3 (0,8%) chorych nsVT, u 37 (9,6%) chorych PAC. Podczas treningu fizycznego PVC rejestrowano u 247 (64%) pacjentów, nsVT u 5 (1,3%), PAC u 69 (17,9%) chorych. (Tabela 6).

Tabela 6. Zaburzenia rytmu serca rejestrowane podczas telerehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca (łącznie, w spoczynku, podczas treningu)

Rodzaj Arytmii	PAC	SVT	PAF	PVC	VC	nsVT
Pacjenci No. (%)						
łącznie	107 (27.7)	2 (0.5)	4 (1.0)	295 (76.4)	90 (23.3)	8 (2.1)
spoczynek	37 (9.6)	1 (0.25)	4 (1.0)	112 (29)	31 (8)	3 (0.8)
trening	69 (17.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	247 (64)	73 (18.9)	5 (1.3)

Skróty: PAC, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe; PAF, napadowe migotanie przedsionków; PVC, przedwczesne pobudzenie komorowe; nsVT, nieutralony częstoskurcz komorowy; SVT, częstoskurcz nadkomorowy; VC, para komorowa.

W EKG przed rozpoczęciem treningu, u 4 pacjentów z wywiadem napadowego migotania przedsionków, zarejestrowano łącznie 6 epizodów arytmii. Trzech pacjentów z bezobjawowym migotaniem przedsionków, optymalną częstością rytmu komór i optymalnym leczeniem przeciwkrzepliwym, otrzymało zgodę na odbycie sesji treningowych od nadzorującego kardiologa. Czwartemu z pacjentów, w związku z łagodnymi objawami arytmii, czasowo zawieszono treningi. Po przywróceniu rytmu zatokowego i modyfikacji leczenia telerehabilitację wznowiono.

Epizody nieutralonego częstoskurczu komorowego (nsVT) złożone z 3-5 zespołów rejestrowano w 21 (0,03%) EKG. We wszystkich przypadkach nsVT były bezobjawowe i nie wymagały przerwania treningu.

Wśród 126 pacjentów bez zaburzeń rytmu w EKG przed treningiem, u 57 (45,2%) nie rejestrowano arytmii także podczas treningu. U pozostałych 69 (54,8%) rejestrowano zaburzenia rytmu serca *de novo* podczas ćwiczeń. W analizie jednoczynnikowej żadna z uwzględnionych cech demograficznych i klinicznych, nie okazała się istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wystąpienia arytmii *de novo* w czasie wysiłku.

Zarejestrowane podczas sesji treningowych zapisy EKG przeanalizowano w aspekcie osiągnięcia przez pacjentów zdefiniowanego zakresu tętna treningowego. Na podstawie odsetka treningów, w których pacjenci osiągnęli zakładany zakres tętna treningowego, wyodrębniono trzy podgrupy pacjentów:

- a) pacjenci, którzy osiągnęli zakres tętna treningowego w ponad 80% sesji treningowych (n=152; 39,4%),
- b) pacjenci, którzy osiągnęli zakres tętna treningowego pomiędzy 20% a 80% sesji treningowych (n=130; 33,7%),
- c) pacjenci, którzy osiągnęli zakres tętna treningowego w mniej niż 20% sesji treningowych (n=104; 26,9%).

Porównano podgrupy uwzględniając wybrane cechy demograficzne i kliniczne (**Tabela 3**). Jedynie w grupie chorych z migotaniem przedsionków lub pozostających w III klasie niewydolności serca wg NYHA, liczba pacjentów, którzy osiągnęli zakres tętna treningowego w ponad 80% i pomiędzy 20% a 80% sesji treningowych była istotnie statystycznie większa niż liczba pacjentów, którzy osiągnęli zakres tętna treningowego w mniej niż 20% sesji treningowych (odpowiednio, w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków 21,6% vs. 9,6%, $p=0,007$ oraz w grupie pacjentów w klasie III wg NYHA (19,5% vs. 8,6%; $p=0,011$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami w odniesieniu do pozostałych cech demograficznych i klinicznych. Osiągnięcie przez pacjentów zakresu tętna treningowego w ponad 80% sesji treningowych w porównaniu z pozostałymi podgrupami nie miało wpływu na rokowanie (zgon bez względu na przyczynę, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy od randomizacji).

4.3. Ocena wpływu 9-tygodniowej HCTR na istotne prognostycznie arytmie komorowe (publikacja nr 2)

4.3.1. Dynamika arytmii

Ustąpienie nsVT (poprawa w odniesieniu do nsVT) po 9 tygodniach HCTR lub 9 tygodniach UC stwierdzono u 44 (30,8%) pacjentów w grupie HCTR i 57 (34,5%) pacjentów w grupie UC (**Tabela 7**). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,481$).

Tabela 7. Grupa telerehabilitowana (HCTR) vs. grupa kontrolna (UC) – wpływ (poprawa, brak zmiany, pogorszenie) na nsVT oraz PVCs ≥ 10 /godz.

Wyniki badania EKG metodą Holtera					
24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera wstępne (H-0)	24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera po 9 tygodniach HCTR/UC (H-9)	HCTR (n=382)	UC (n=391)	Wartość p	
nsVT (+)	Wszyscy pacjenci	143 (37.4%)	165 (42.2%)	0.176	
	nsVT (-)	Poprawa	44 (30.8%)	57 (34.5%)	0.481
	nsVT (+)	Brak zmiany	99 (69.2%)	108 (65.5%)	
nsVT (-)	Wszyscy pacjenci	239 (62.6%)	226 (57.8%)	0.176	
	nsVT (+)	Pogorszenie	55 (23.0%)	46 (20.3%)	0.481
	ns VT (-)	Brak zmiany	184 (77.0%)	180 (79.7%)	
PVC ≥ 10 /godz. (+)	Wszyscy pacjenci	221 (57.8%)	242 (61.9%)	0.252	
	PVC ≥ 10 /godz. (-)	Poprawa	33 (14.9%)	43 (17.8%)	0.410
	PVC ≥ 10 /godz. (+)	Brak zmiany	188 (85.1%)	199 (82.2%)	
PVC ≥ 10 /godz. (-)	Wszyscy pacjenci	161 (42.2%)	149 (38.1%)	0.252	
	PVC ≥ 10 /godz. (+)	Pogorszenie	36 (22.4%)	33 (22.2%)	0.964
	PVC ≥ 10 /godz. (-)	Brak zmiany	125 (77.6%)	116 (77.8%)	

Skróty: HCTR, grupa telerehabilitowana; nsVT, niutralony częstoskurcz komorowy; nsVT (+), obecność nsVT w EKG met. Holtera; nsVT (-), brak nsVT w w EKG met. Holtera; Pogorszenie, (-) w H-0 oraz (+) w H-9; Poprawa, (+) w H-0 oraz (-) w H-9; PVCs, przedwczesne pobudzenia komorowe; PVC ≥ 10 /godz. (+), obecność PVCs ≥ 10 /godz. pobudzeń/godz. w EKG met. Holtera; PVC ≥ 10 /godz. (-), brak PVCs ≥ 10 /godz. pobudzeń/godz. w EKG met. Holtera; UC, grupa kontrolna.

Wystąpienie nsVT (pogorszenie w odniesieniu do nsVT) było obserwowane odpowiednio u 23% w grupie HCTR i 20,3% pacjentów w grupie UC ($p=0,481$). Nie obserwowano również żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami HCTR i UC w zakresie

wpływu na PVCs ≥ 10 /godz., zarówno w aspekcie poprawy ($p=0,410$) jak i pogorszenia ($p=0,964$).

4.3.2. Wpływ charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów na dynamikę arytmii

Porównując grupy HCTR i UC, z uwzględnieniem wybranych cech demograficznych i klinicznych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w zakresie poprawy jak i pogorszenia w odniesieniu do nsVT oraz PVCs ≥ 10 /godz.. W analizie wieloczynnikowej w aspekcie nsVT, płeć żeńska (OR=2,39, 95%CI: 1,07-5,34, $p=0,034$) oraz LVEF $>35\%$ (OR=2,95, 95%CI: 1,72-5,06, $p<0,0001$) były niezależnymi czynnikami poprawy, a klasa III wg NYHA była niezależnym czynnikiem pogorszenia (OR=1,81, 95%CI: 1,05-3,12, $p=0,032$). W aspekcie PVCs ≥ 10 /godz., wiek <62 lata (OR=2,13, 95%CI: 1,28-3,52, $p=0,03$) oraz klasa I lub II wg NYHA (OR=2,23, 95%CI: 1,03-4,86, $p=0,042$) były niezależnymi czynnikami poprawy, a cukrzyca była niezależnym czynnikiem pogorszenia (OR=3,41, 95%CI: 1,95-5,97, $p<0,001$).

4.3.3. Poprawa wydolności fizycznej po 9-tygodniowej HCTR a dynamika arytmii

Istotna poprawa czynnościowa ($\Delta pVO_2 \geq 2,0$ ml/kg/min oraz $\Delta \%pVO_2 \geq 6\%$) lub jej brak ($\Delta pVO_2 < 2,0$ ml/kg/min oraz $\Delta \%pVO_2 < 6\%$) po 9 tygodniach HCTR nie miały wpływu na występowanie poprawy lub pogorszenia w kontekście wystąpienia nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. (Tabela 8).

Tabela 8. Wpływ poprawy wydolności fizycznej po 9-tygodniowej HCTR na istotne prognostycznie arytmie komorowe

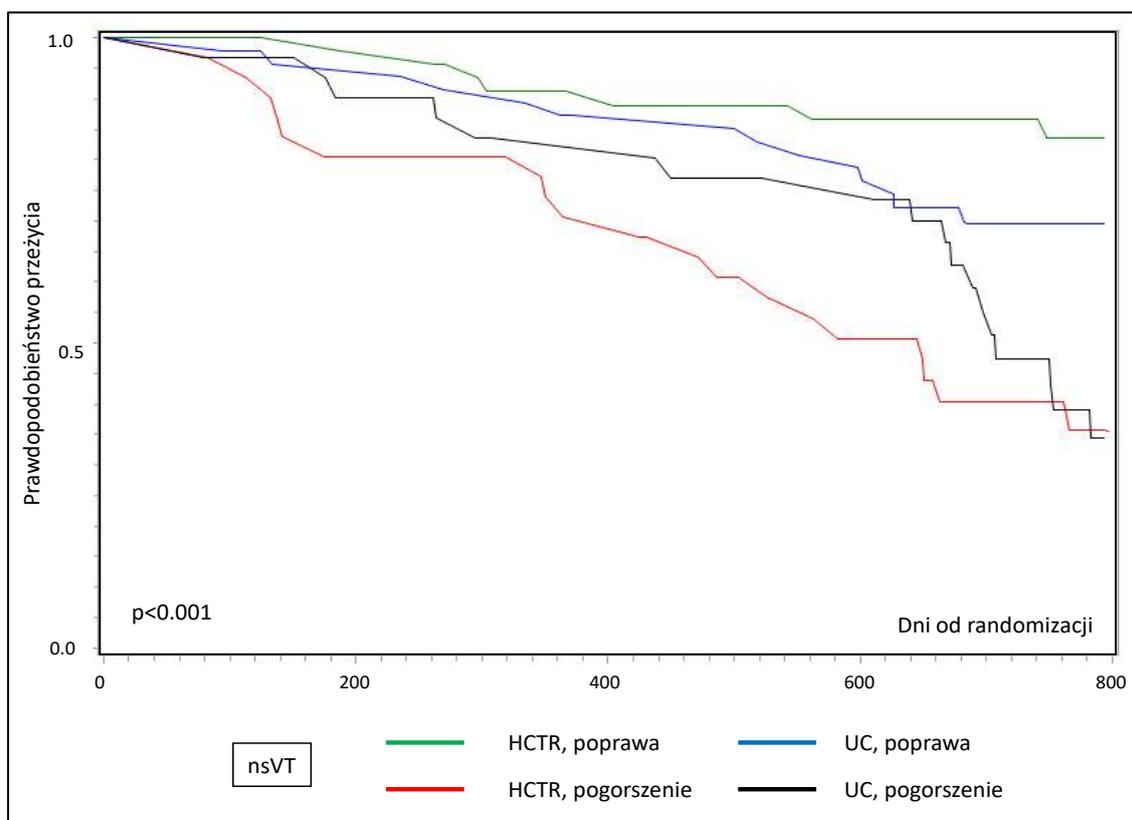
	ΔpVO_2		Wartość p
	Pacjenci (%) ≥ 2 ml/kg/min	Pacjenci (%) < 2 ml/kg/min	
Poprawa w odniesieniu do nsVT (n=143)	35,1	29,5	0.577
Pogorszenie w odniesieniu do nsVT (n=239)	28,1	19,0	0.235
Poprawa w odniesieniu do PVC ≥ 10 /godz. (n=221)	18,0	13,9	0.138
Pogorszenie w odniesieniu do PVC ≥ 10 /godz (n=161)	25,0	20,2	0.070

Skróty: ΔpVO_2 , różnica pomiędzy szczytowym zużyciem tlenu we wstępnym badaniu ergospirometrycznym i badaniu po 9 tygodniach HCTR; nsVT, nieutralony częstoskurecz komorowy; Pogorszenie, (-) w H-0 oraz (+) w H-9; Poprawa, (+) w H-0 oraz (-) w H-9; PVC ≥ 10 /godz., obecność PVCs ≥ 10 pobudzeń/godz. w EKG met. Holtera.

4.3.4. Wpływ poprawy w odniesieniu do nsVT na długoterminowe rokowanie

W grupie HCTR osiągnięcie poprawy w aspekcie ustąpienia nsVT w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera po cyklu HCTR wpłynęło istotnie na zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych podczas 14-26 miesięcznej obserwacji; logrank; $p < 0,001$ (**Rycina 2**).

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo przeżycia bez zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach HCTR i UC, w zależności od osiągniętego efektu antyarytmicznego w odniesieniu do nsVT



Skróty: HCTR, hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja; nsVT, nieutralony częstoskurcz komorowy; UC, opieka standardowa.

4.4. Ocena wpływu 9-tygodniowej HCTR na występowanie proarytmii (publikacja nr 3)

4.4.1. Ocena proarytmii w grupie HCTR vs. UC oraz wpływ charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów na występowanie proarytmii

Zdefiniowany efekt proarytmiczny wystąpił u 78 (20,4%) pacjentów w grupie HCTR oraz u 61 (15,6%) pacjentów w grupie UC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,081$).

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że etiologia niedokrwiennej niewydolności serca (24,5% vs. 14,9%, $p=0,007$), $pVO_2 < 14$ ml/kg/min we wstępnym badaniu

ergospirometrycznym (26,3% vs. 14,7%, p=0,025), stężenie NT-proBNP w pierwszym i drugim tercylu (22,8% vs. 14,4%, p=0,016), eGFR >60 ml/min (21,2% vs. 14,1%, p=0,035), ICD (20,5% vs. 13,1%, p=0,048), brak CRT (21,2% vs. 13,5%, p=0,016), brak leczenia amiodaronem (21,0% vs. 14,9%, p=0,043) oraz digoksyną (22,1% vs. 15%, p=0,017), stanowią istotne statystycznie czynniki ryzyka efektu proarytmicznego w grupie HCTR w porównaniu z grupą UC (Tabela 9).

Tabela 9. Porównanie efektu proarytmicznego między grupami HCTR i UC w zależności od demograficznej i klinicznej charakterystyki pacjentów – analiza jednoczynnikowa

	Efekt proarytmiczny		RR [95% CI] Ref. UC	Wartość p HCTR vs. UC
	HCTR (n=78)	UC (n=61)		
Płeć, n (%)				
Mężczyzna (n _{HCTR} =342; n _{UC} =347)	71 (20,8%)	55 (15,8%)	1,31 [0,95-1,80]	0,095
Kobieta (n _{HCTR} =40; n _{UC} =44)	7 (17,5%)	6 (13,6%)	1,28 [0,47-3,50]	0,625
Wiek (lata), n (%)				
≤62 (n _{HCTR} =176; n _{UC} =194)	35 (19,9%)	29 (14,9%)	1,33 [0,85 – 2,08]	0,210
>62 (n _{HCTR} =206; n _{UC} =197)	43 (20,9%)	32 (16,2%)	1,29 [0,85 – 1,94]	0,232
Etiologia niewydolności serca, n (%)				
Niedokrwienna (n _{HCTR} =253; n _{UC} =249)	62 (24,5%)	37 (14,9%)	1,65 [1,42 – 2,38]	0,007
Nie-niedokrwienna (n _{HCTR} =129; n _{UC} =142)	16 (12,4%)	24 (16,9%)	0,73 [0,41 – 1,32]	0,297
Fracja wyrzutowa lewej komory (%), n (%)				
>35 (n _{HCTR} =135; n _{UC} =120)	31 (23,0%)	18 (15,0%)	1,53 [0,90-2,59]	0,107
≤35 (n _{HCTR} =247; n _{UC} =271)	47 (19,0%)	43 (15,9%)	1,20 [0,82 – 1,75]	0,343
pVO₂ (ml/kg/min), n (%)				
≥14.0 (n _{HCTR} =268; n _{UC} =261)	48 (17,9%)	42 (16,1%)	1,18 [0,76 – 1,62]	0,591
<14.0 (n _{HCTR} =114; n _{UC} =130)	30 (26,3%)	19 (14,7%)	1,79 [1,07 – 2,99]	0,025
Δ pVO₂ (ml/kg/min), n (%)				
≥2.0 (n _{HCTR} =133; n _{UC} =87)	36 (27,1%)	13 (14,9%)	1,81 [1,02 – 3,21]	0,035
<2.0 (n _{HCTR} =247; n _{UC} =293)	41 (16,6%)	48 (16,4%)	1,01 [0,69 – 1,48]	0,960
NT-proBNP (tercyl), n (%)				
1+2 (n _{HCTR} =255; n _{UC} =250)	58 (22,8%)	36 (14,4%)	1,58 [1,08 – 2,30]	0,016

3 (n _{HCTR} =127; n _{UC} =141)	20 (15,7%)	25 (17,7%)	0,89 [0,52 – 1,52]	0,665
Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ml/min), n (%)				
≥60 (n _{HCTR} =240; n _{UC} =269)	51 (21,2%)	38 (14,1%)	1,50 [1,03 – 2,20]	0,035
<60 (n _{HCTR} =142; n _{UC} =122)	27 (19,0%)	23 (18,8%)	1,01 [0,61 – 1,66]	0,973
Wiodący rytm serca, n (%)				
Rytm zatokowy (n _{HCTR} =308; n _{UC} =321)	67 (21,7%)	51 (15,9%)	1,37 [0,99 - 1,90]	0,060
Migotanie przedsionków (n _{HCTR} =74; n _{UC} =70)	11 (14,9%)	10 (14,3%)	1,04 [0,47 – 2,30]	0,922
Cukrzyca, n (%)				
Nie (n _{HCTR} =253; n _{UC} =257)	47 (18,6%)	37 (14,4%)	1,29 [0,87 – 1,91]	0,203
Tak (n _{HCTR} =129; n _{UC} =134)	31 (24,0%)	24 (17,9%)	1,34 [0,83 – 2,16]	0,222
Klasa NYHA, n (%)				
I/II (n _{HCTR} =322; n _{UC} =315)	64 (19,9%)	45 (14,3%)	1,39 [0,98 – 1,97]	0,061
III (n _{HCTR} =60; n _{UC} =76)	14 (23,3%)	16 (21,0%)	1,11 [0,59- 2,09]	0,750
CRT, n (%)				
Nie (n _{HCTR} =274; n _{UC} =282)	58 (21,2%)	38 (13,5%)	1,57 [1,08 – 2,28]	0,016
Tak (n _{HCTR} =108; n _{UC} =109)	20 (18,5%)	23 (21,1%)	0,88 [0,51 – 1,50]	0,633
ICD, n (%)				
Nie (n _{HCTR} =192; n _{UC} =195)	39 (20,3%)	34 (18,4%)	1,11 [0,73 – 1,67]	0,635
Tak (n _{HCTR} =190; n _{UC} =206)	39 (20,5%)	27 (13,1%)	1,76 [1,00 – 2,45]	0,048
Terapia amiodaronem, n (%)				
Nie (n _{HCTR} =314; n _{UC} =329)	66 (21,0%)	49 (14,9%)	1,41 [1,01 - 1,97]	0,043
Tak (n _{HCTR} =68; n _{UC} =62)	12 (17,6%)	12 (19,3%)	0,91 [0,44 – 1,88]	0,802
Terapia digoksyną, n (%)				
Nie (n _{HCTR} =335; n _{UC} =341)	74 (22,1%)	51 (15,0%)	1,48 [1,07 – 2,04]	0,017
Tak (n _{HCTR} =47; n _{UC} =50)	4 (8,5%)	10 (20,0%)	0,43 [0,14 – 1,26]	0,108

Skróty: 95% CI, 95-procentowy przedział ufności; CRT, terapia resynchronizująca; HCTR, hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; NT- proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; pVO₂, szczytowe zużycie tlenu; RR, ryzyko względne UC, opieka standardowa;

W analizie wieloczynnikowej w grupie HCTR etiologia niedokrwienne niewydolności serca, pVO₂ <14 ml/kg/min we wstępnym badaniu ergospirometrycznym oraz stężenie NT-proBNP w pierwszym i drugim tercylu były niezależnymi czynnikami

ryzyka efektu proarytmicznego (Tabela 10). W tej samej analizie, w grupie UC nie stwierdzono niezależnych czynników proarytmii.

Tabela 10. Niezależne czynniki proarytmii w grupie HCTR – analiza wieloczynnikowa

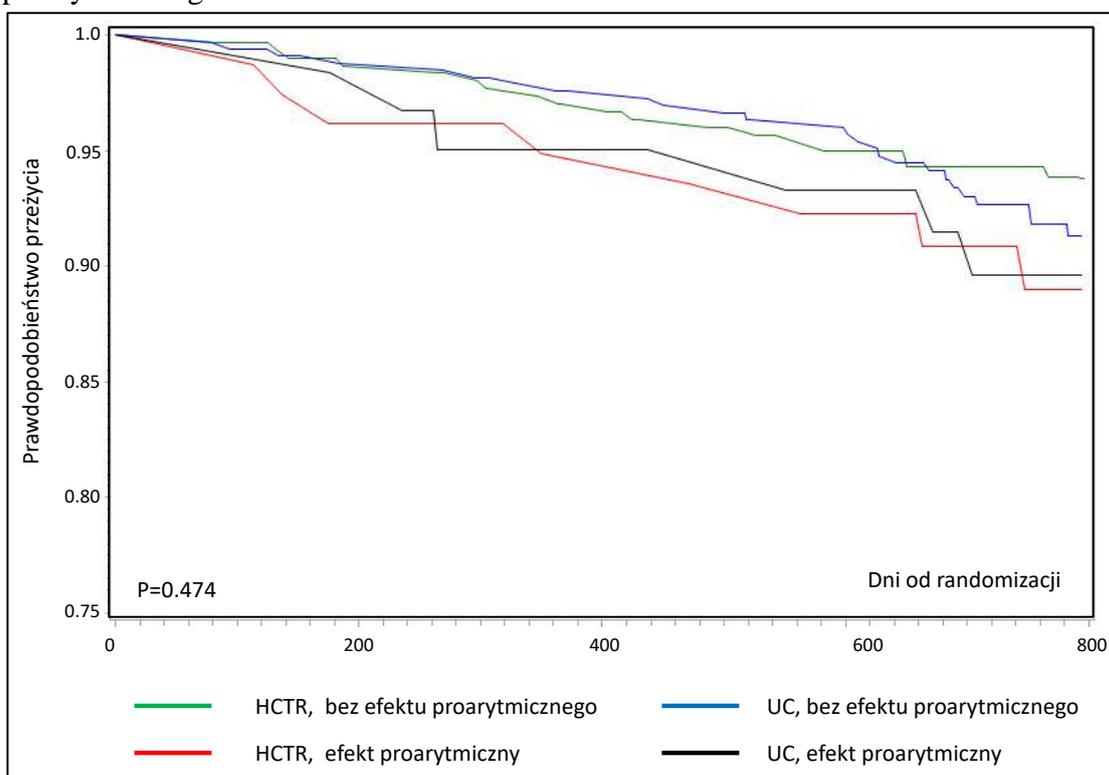
Cecha	Iloraz szans [95%CI]	Wartość p
Etiologia niewydolności serca: niedokrwienne vs. nie-niedokrwienne	2,27 [1,24–4,17]	0,008
Wstępne pVO ₂ : <14 vs. ≥14 ml/kg/min	2,03 [1,17–3,52]	0,012
Wstępne NT-proBNP: 1,2 tercyl vs. 3 tercyl	1,85 [1,02–3,37]	0,043

Skróty: 95%CI, 95-procentowy przedział ufności; HCTR, hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B.

4.4.2. Wpływ obecności lub braku efektu proarytmicznego na długoterminowe rokowanie oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej

W czasie 14-26 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności z przyczyn sercowo- naczyniowych, w tym w częstości zgonów spowodowanych nagłą śmiercią sercową (ang. *sudden cardiac death*, SCD), pomiędzy grupami HCTR i UC ($p=0,474$), niezależnie od obecności lub braku efektu proarytmicznego (Rycina 3).

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach HCTR i UC w zależności od obecności bądź braku efektu proarytmicznego



Skróty: HCTR, hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja; UC, opieka standardowa;

5. DYSKUSJA

Przedstawione w pracy doktorskiej analizy dostarczają wielu istotnych danych dotyczących wpływu telerehabilitacji kardiologicznej na arytmie komorowe, w populacji pacjentów z niewydolnością serca. W publikacji nr 1 przeanalizowano zaburzenia rytmu serca w trakcie sekwencyjnie monitorowanego elektrokardiograficznie treningu fizycznego w aspekcie zapewnienia bezpieczeństwa chorym podczas realizacji HCTR. Z kolei zidentyfikowanie predyktorów efektu anty- i proarytmicznego 9-tygodniowej HCTR w populacji pacjentów z niewydolnością serca i ocena ich wpływu na rokowanie (publikacje 2 i 3), powinno przyczynić się do poprawy jakości procedury telerehabilitacji, ułatwiając indywidualizację kwalifikacji do treningu fizycznego, jego planowania i prowadzenia. Za szczególnie interesujące, wobec braku badań oceniających potencjalny efekt proarytmiczny 9-tygodniowej HCTR, należy uznać analizy zawarte w publikacji nr 3. Znaczenie prezentowanych prac wzrasta w związku z małą liczbą opublikowanych na ten temat badań, w większości jednośrodkowych, nierandomizowanych uwzględniających niewielką liczbę pacjentów (21, 22, 29-31).

5.1. Metoda sekwencyjnego monitorowania EKG a bezpieczeństwo HCTR (publikacja nr 1)

Analizy zawarte w publikacji nr 1, odnoszące się do licznej i homogennej, telerehabilitowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca, pochodzącej z randomizowanego i wielośrodkowego badania, dostarczają wiarygodnych i przekonujących argumentów przemawiających za bezpieczeństwem HCTR podczas sekwencyjnego monitorowania EKG. W czasie ponad 15 tysięcy monitorowanych elektrokardiograficznie metodą sekwencyjną sesji treningowych, nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, nie zarejestrowano arytmii wymagających przerwania treningu lub pilnej interwencji medycznej. Co istotne, u pacjentów bez arytmii w EKG spoczynkowych (wykonywanych przez pacjenta w domu, bezpośrednio przed każdą sesją treningową w ramach oceny wstępnej - procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu), żaden z analizowanych czynników demograficznych i klinicznych nie zwiększał ryzyka wystąpienia arytmii w czasie treningu.

5.2. Wpływ 9-tygodniowej HCTR na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe i jego konsekwencje w obserwacji długoterminowej (publikacja nr 2)

Badanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (HCTR i UC) w aspekcie występowania istotnej prognostycznie arytmii komorowej (obecność lub brak nsVT oraz PVCs ≥ 10 /godz. w badaniach holterowskich) po 9 tygodniach HCTR lub UC.

Obserwowany brak nasilenia arytmii komorowej po 9 tygodniach HCTR potwierdza bezpieczeństwo telerehabilitacji, zwłaszcza dostosowanej indywidualnie do stanu klinicznego i wydolności fizycznej pacjenta.

Warto podkreślić, że osiągnięcie przez pacjentów z grupy HCTR efektu antyarytmicznego w zakresie nsVT (obecność nsVT we wstępnym badaniu holterowskim, brak nsVT w badaniu holterowskim po 9 tygodniach HCTR), znamienne zmniejszyło śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej, w porównaniu z grupą UC, gdzie nie obserwowano poprawy rokowania w odniesieniu do ustąpienia nsVT (**Rycina 2**). Jest to dowód na istnienie plejotropowego efektu treningu fizycznego.

Interesującym pozostaje fakt, że istotna poprawa wydolności fizycznej w badaniu ergospirometrycznym ($pVO_2 > 2$ ml/kg/min) wykonanym po zakończeniu 9-tygodniowej telerehabilitacji, nie miała wpływu na uzyskanie efektu antyarytmicznego w procesie rehabilitacji oraz śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej. Może to wynikać ze zbyt krótkiego okresu HCTR. Istnieją bowiem dane, że istotne zmniejszenie aktywności noradrenergicznej i w konsekwencji zmniejszenie arytmogennego wpływu katecholamin u pacjentów z niewydolnością serca, obserwowane jest dopiero po okresie kilkunastu miesięcy kompleksowej rehabilitacji (19). Hertzeanu i wsp., po okresie 36-60 miesięcznej rehabilitacji u pacjentów z obniżoną LVEF (<40%), poza poprawą wydolności fizycznej, obserwowali istotne zmniejszenie aktywności adrenergicznej i arytmogennego działania katecholamin, a w konsekwencji zmniejszenie nasilenia arytmii komorowej (PVC, nsVT), w porównaniu z pacjentami nierehabilitowanymi (19).

Analiza wieloczynnikowa całej populacji (HCTR i UC) zidentyfikowała płeć żeńską, młodszy wiek pacjentów (<62 lat), wyższą wartość LVEF (>35%) oraz niższą klasę czynnościową niewydolności serca (I-II wg NYHA) jako niezależne czynniki determinujące efekt antyarytmiczny. Uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami wykazującymi, że populacja pacjentów młodych, z LVEF >35%, która najczęściej pozostaje w klasie

czynnościowej NYHA I, jest obarczona najmniejszym ryzykiem zdarzeń arytmicznych (18, 32).

W tej samej analizie, niezależnym predyktorem związanym z nasileniem arytmii była cukrzyca. Długotrwała cukrzyca powodując dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego, niekorzystną przebudowę mięśnia sercowego (włóknienie i odkładanie depozytów tkanki tłuszczowej w miokardium), nasilając stres oksydacyjny oraz wpływając niekorzystnie na kanały potasowe i wapniowe układu bodźcotwórczo-przewodzącego serca, jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania arytmii komorowych, w tym zagrażającego życiu migotania komór (33, 34). Dodatkowo, niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, także w aspekcie nasilenia zaburzeń rytmu serca, może mieć indukowana lekami przeciwcukrzycowymi hipoglikemia.

W kontekście celów pracy istotnym jest podkreślenie, że w analizie wieloczynnikowej HCTR nie była niezależnym czynnikiem determinującym wystąpienie efektu antyarytmicznego, co szerzej przeanalizowano w dalszej części dyskusji.

5.3. Ocena proarytmicznego efektu 9-tygodniowej HCTR i jego wpływu na rokowanie w obserwacji długoterminowej (publikacja nr 3)

Porównując wstępne badania EKG met. Holtera z badaniami po 9 tygodniach HCTR lub UC nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w obecności proarytmii pomiędzy grupami HCTR i UC. W okresie 14-26 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w aspekcie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym ryzyka nagłej śmierci sercowej, niezależnie od obecności lub braku proarytmii po 9 tygodniach HCTR lub UC. Jest to jedyna tego typu analiza w dostępnym piśmiennictwie.

Podobnie w żadnej z opublikowanych dotychczas prac, nie podjęto próby zidentyfikowania czynników ryzyka wystąpienia proarytmii w związku z realizacją programu rehabilitacji kardiologicznej. Analiza przedstawiona w publikacji nr 3 jest pierwszą, w której zidentyfikowano predyktory proarytmii związane z HCTR, w licznej homogennej populacji pacjentów z niewydolnością serca. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikiem efektu proarytmicznego w grupie HCTR (vs. UC) były: niedokrwienne etiologia niewydolności serca, $pVO_2 < 14$ ml/kg/min we wstępnym badaniu ergospirometrycznym, niskie stężenie NT-proBNP (w pierwszym i w drugim tercylu), eGFR > 60 ml/min, ICD, brak CRT oraz brak leczenia amiodaronem lub digoksyną. Co istotne, nie stwierdzono predyktorów proarytmii w grupie UC, co mogłoby wskazywać,

że trening fizyczny predysponuje do wystąpienia proarytmii w wybranych grupach pacjentów z niewydolnością serca. Etiologia niedokrwienna niewydolności serca, $pVO_2 < 14$ ml/kg/min i niskie stężenie NT-proBNP utrzymały swoją istotność statystyczną także w analizie wieloczynnikowej przeprowadzonej w grupie HCTR.

Według opublikowanych danych najbardziej narażoną na ryzyko arytmii komorowej i SCD jest grupa chorych w klasie NYHA II z niedokrwienną etiologią niewydolności serca (35). Czynniki arytmogennymi związanymi z kardiomiopatią niedokrwienną są zmiany strukturalne (bliznowacenie tkanki mięśnia sercowego) sprzyjające wyzwalaniu zjawiska *re-entry*, niedotlenienie tkanek nasilające przemiany beztlenowe, powodujące obniżenie pH i zaburzenia elektrolitowe oraz zaburzenia homeostazy jonów wapnia w kardiomiocytach, sprzyjające powstawaniu późnych potencjałów następczych prowokujących wyzwalanie arytmii komorowych. Dlatego w najnowszych wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca, wskazanie do wszczęcia ICD u pacjentów z NYHA II i III oraz etiologią niedokrwienną znalazło się w klasie I zaleceń, natomiast dla pacjentów z etiologią nie-niedokrwienną o klasę niżej (IIa) (36).

W analizie zawartej w publikacji 3, niskie stężenie NT-proBNP, ICD oraz brak CRT okazały się istotnymi predyktorami efektu proarytmicznego, zwłaszcza u chorych w klasie NYHA II. Metaanaliza 4 badań dotyczących prewencji pierwotnej SCD (MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE, SCD-HeFT) wykazała, że implantacja ICD istotnie zmniejsza śmiertelność, głównie u pacjentów w klasie NYHA II (37). Analiza populacji pacjentów z CIEDs wykazała, że pacjenci w klasie III wg NYHA mają znacznie częściej niż pacjenci w klasie I i II wskazania do terapii resynchronizującej (38). Z kolei stężenie NT-proBNP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wykazuje silną korelację z klasą czynnościową niewydolności serca wg NYHA (39).

Obecność w naszej analizie wyższego eGFR (>60 ml/min) jako predyktora proarytmii pozostaje zgodna z wnioskami płynącymi z jednej z ostatnich analiz badania MADIT-CRT. Goldenberg i wsp. wykazali, że pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR <52 ml/min) mają mniejsze ryzyko nie zakończonego zgonem częstoskurczu komorowego lub migotania komór oraz innych zdarzeń arytmicznych, w porównaniu z pacjentami z wyższym GFR. Podczas 4-letniej obserwacji, grupa pacjentów z niższym GFR miała o 35% mniej epizodów częstoskurczów komorowych lub migotania komór niż grupa pacjentów z wyższym GFR (40).

Kolejnymi czynnikami ryzyka efektu proarytmicznego HCTR w analizie jednoczynnikowej był brak leczenia amiodaronem lub digoksyną. Piccini i wsp.,

w metaanalizie dotyczącej skuteczności amiodaronu w prewencji SCD, przeanalizowali 15 badań klinicznych, w których do grupy leczonej amiodaronem lub placebo włączono 8552 pacjentów ze średnią LVEF 18-44%. Amiodaron zmniejszył ryzyko SCD o 29% i ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych o 18% (41). Claro i wsp., w dokonanym kilka lat później przeglądzie systematycznym uwzględniającym 24 badania kliniczne (łącznie 9997 pacjentów), ponownie ocenili skuteczność amiodaronu w prewencji SCD w porównaniu z placebo lub brakiem interwencji u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (42). Autorzy przedstawili dowody, że amiodaron w profilaktyce pierwotnej, w porównaniu z placebo lub brakiem interwencji, zmniejszył śmiertelność z powodu SCD (RR 0,76; 95%CI: 0,66-0,88) oraz z powodów sercowo-naczyniowych (RR 0,86; 95%CI: 0,77-0,96). W badaniu DIG ogólny wpływ digoksyny na śmiertelność był neutralny (43). Jednakże analiza *post-hoc* wykazała, że pacjenci z niewydolnością serca (w klasie II-IV wg NYHA) przyjmujący małe dawki digoksyny, ze stężeniem leku w surowicy 0,5-0,9 ng/l, mieli istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu z placebo. W populacji badania TELEREH-HF digoksyną leczonych było 12,3% pacjentów z grupy HCTR i 12,8% pacjentów z grupy UC. W związku ze stosowaniem, zgodnie ze standardami, małych dawek leku w populacji badanych przez nas chorych, nie oznaczaliśmy rutynowo stężenia digoksyny w surowicy krwi pacjentów.

Wszechstronne analizy statystyczne wykonane w licznej grupie pacjentów w badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym, skonstruowanym według reguł *intention to treat* nie wskazały na trening fizyczny jako niezależny czynnik warunkujący efekt antyarytmiczny i/lub proarytmiczny.

Wnioski płynące z publikacji 2 i 3 potwierdzają fakt, że końcowy wpływ treningu na zaburzenia rytmu serca jest wypadkową wielu reakcji hemodynamicznych, metabolicznych, neurohormonalnych indukowanych przez wysiłek fizyczny, interferujących z czynnikami determinującymi stan kliniczny pacjenta. Nakładanie się wielu z tych zjawisk na siebie oraz ich interakcje i efekty wypadkowe, utrudniają ocenę roli każdego z nich z osobna za pomocą dostępnych narzędzi badawczych.

Trening fizyczny ma działanie plejotropowe. Za pozytywny wpływ długotrwałego umiarkowanego wysiłku fizycznego na zaburzenia rytmu serca odpowiada przesunięcie równowagi autonomicznej w stronę układu przywspółczulnego, obniżenie stężenia krążących katecholamin, wzrost wrażliwości odruchu z baroreceptorów, poprawa perfuzji i funkcji skurczowej mięśnia lewej komory oraz poprawa funkcji śródbłonna naczyń (9, 24). Hertzeanu i wsp. potwierdzili, że długoterminowy (36 lub 60 miesięcy) program rehabilitacji

u pacjentów po zawale serca z dysfunkcją lewej komory zmniejszył aktywność układu współczulnego i arytmogenny wpływ katecholamin, co przełożyło się na zmniejszenie nasilenia arytmii komorowej w porównaniu do grupy pacjentów nierehabilitowanych (19). Z kolei Boukhris i wsp. dowiedli, że 5-tygodniowy program rehabilitacji u pacjentów z chorobą wieńcową oraz cukrzycą typu 2 wpłynął korzystnie na wskaźniki repolaryzacji komór (17). W porównaniu do badań wstępnych, po zakończeniu rehabilitacji obserwowano skrócenie skorygowanych odstępów QT i JT, zmniejszenie skorygowanej dyspersji odstępu QT oraz zmniejszenie nasilenia arytmii komorowej ocenianej w 24-godzinym badaniu EKG met. Holtera. Jednak w badaniu jedynie 8% pacjentów miało LVEF <30%.

Wpływ regularnego treningu fizycznego na układ autonomiczny zależy od czasu programu rehabilitacji. W okresie rozpoczynania cyklu regularnych treningów fizycznych, zwiększona stymulacja współczulna i przejściowo zmniejszona aktywność układu przywspółczulnego (ang. *down-regulation*) przyczyniają się do postania warunków sprzyjających proarytmii. Na wzrost ryzyka zaburzeń rytmu serca mogą także wpływać zmiany mechanicznej funkcji mięśnia sercowego prowadzące do jego przebudowy i włóknienia (5). Istnieją dane, że efektywny trening fizyczny *nordic walking* u pacjentów z niewydolnością serca wpływa na mikrowoltową naprzemienną załamek T (ang. *T-wave alternans*, TWA) ocenianą w teście wysiłkowym (44). Wpływ ten może być korzystny (pierwszy test TWA pozytywny, drugi negatywny) lub niekorzystny (pierwszy test negatywny, drugi pozytywny), co może predysponować do arytmii. Z tego powodu temat indywidualizacji planowania i prowadzenia treningu u chorych z niewydolnością serca pozostaje otwarty.

Niewykluczone, że pomimo dużego ryzyka wystąpienia arytmii komorowych u pacjentów z niewydolnością serca, działanie plejotropowe treningu fizycznego równoważy mechanizmy odpowiedzialne za ryzyko proarytmiczne. W rezultacie, pacjenci po rehabilitacji kardiologicznej są w mniejszym stopniu narażeni na występowanie utrwalonych częstoskurczów komorowych lub migotania komór, co w długoterminowej obserwacji przekłada się na zmniejszenie śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych oraz SCD.

Z kolei identyfikacja predyktorów efektu antyarytmicznego (publikacja 2) lub proarytmicznego (publikacja 3) w populacji telerehabilitowanych pacjentów z niewydolnością serca, pozwoli na indywidualizację kwalifikacji do treningu fizycznego, jego planowania i prowadzenia.

5.4. Ograniczenia pracy

Istnieje kilka ograniczeń dotyczących naszych publikacji. Nie można wykluczyć, że zastosowanie monitorowania EKG w czasie rzeczywistym podczas sesji treningowych telerehabilitacji zapewniłoby jeszcze bardziej szczegółową oceną zaburzeń rytmu serca. Aktualnie obie formy telemonitorowania EKG (monitorowanie w czasie rzeczywistym oraz monitorowanie sekwencyjne) pozostają nadal w fazie analiz. Istnieje zatem potrzeba zaplanowania dalszych badań dotyczących tego tematu.

Możliwe, że 9-tygodniowy czas trwania telerehabilitacji był zbyt krótki, by uruchomić wszystkie mechanizmy korzystnie wpływające na zaburzenia rytmu w niewydolnym sercu. Wydłużenie czasu telerehabilitacji mogłoby zwiększyć efekt antyarytmiczny HCTR i jednocześnie zmniejszyć obserwowaną w naszej analizie proarytmię.

Wykrywanie komorowych zaburzeń rytmu serca podczas 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera może być zmienną spontaniczną. Celem zminimalizowania tego błędu, w metodologii naszych prac zastosowaliśmy ogólnie uznane kryteria efektu antyarytmicznego i proarytmii.

W związku z małym odsetkiem uczestniczących w badaniu kobiet (10,9%), należy zachować ostrożność podczas ekstrapolacji wyników przeprowadzonych analiz na populację żeńską.

6. WNIOSKI

Zastosowanie metody sekwencyjnego monitorowania EKG jest wystarczające do zapewnienia bezpieczeństwa chorym z niewydolnością serca realizującym hybrydową kompleksową telerehabilitację.

Wpływ hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe (nsVT i PVCs ≥ 10 /godz.), oceniane w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera, nie różni się istotnie od efektu w tym przedmiocie w grupie chorych objętych opieką standardową.

Osiągnięcie efektu antyarytmicznego w postaci ustąpienia nsVT po 9 tygodniach hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji wpłynęło na istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej czego nie obserwowano w grupie UC.

Wystąpienie efektu proarytmicznego po 9 tygodniach hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji nie wpłynęło na istotne zwiększenie ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym ryzyka nagłej śmierci sercowej w obserwacji długoterminowej.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexel, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Milicic, D., Mullens, W., Piepoli, M. F., Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 21(10), 1169–1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
2. Kałużna-Oleksy, M. (2020) Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. *Innowo*. url: <https://innowo.org/pl/publikacje-zdrowie/250>
3. Piotrowicz, E., Piepoli, M. F., Jaarsma, T., Lambrinou, E., Coats, A. J., Schmid, J. P., Corrà, U., Agostoni, P., Dickstein, K., Seferović, P. M., Adamopoulos, S., & Ponikowski, P. P. (2016).
Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *International journal of cardiology*, 220, 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.277>
4. Piotrowicz E. (2017). The management of patients with chronic heart failure: the growing role of e-Health. *Expert review of medical devices*, 14(4), 271–277. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1314181>
5. Varma, N., Cygankiewicz, I., Turakhia, M., Heidbuchel, H., Hu, Y., Chen, L. Y., Couderc, J. P., Cronin, E. M., Estep, J. D., Grieten, L., Lane, D. A., Mehra, R., Page, A., Passman, R., Piccini, J., Piotrowicz, E., Piotrowicz, R., Platonov, P. G., Ribeiro, A. L., Rich, R. E., ... Svennberg, E. (2021). 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 26(2), e12795. <https://doi.org/10.1111/anec.12795>
6. Piotrowicz, R., Krzesiński, P., Balsam, P., Piotrowicz, E., Kempa, M., Lewicka, E., Głowczyńska, R., Grabowski, M., Kołtowski, Ł., Peller, M., Szafran, B., Zajdel-Całkowska, J., Pachocki, J., Podolec, J., Stańczyk, A., & Opolski, G. (2021). Telemedicine solutions in cardiology: a joint expert opinion by the Information Technology and Telemedicine Committee of the Polish Cardiac Society, the Section of

- Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, and the Clinical Research Committee of the Polish Academy of Sciences (short version, 2021). *Kardiologia polska*, 79(2), 227–241. <https://doi.org/10.33963/KP.15824>
7. Piepoli, M. F., Conraads, V., Corrà, U., Dickstein, K., Francis, D. P., Jaarsma, T., McMurray, J., Pieske, B., Piotrowicz, E., Schmid, J. P., Anker, S. D., Solal, A. C., Filippatos, G. S., Hoes, A. W., Gielen, S., Giannuzzi, P., & Ponikowski, P. P. (2011). Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of heart failure*, 13(4), 347–357. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr017>
 8. Bozkurt, B., Fonarow, G. C., Goldberg, L. R., Guglin, M., Josephson, R. A., Forman, D. E., Lin, G., Lindenfeld, J., O'Connor, C., Panjra, G., Piña, I. L., Shah, T., Sinha, S. S., Wolfel, E., & ACC's Heart Failure and Transplant Section and Leadership Council (2021). Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1454–1469. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.030>
 9. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zareba W, Banach M, Kowalik I, Orzechowski P, Szalewska D, Pluta S, Główniczka R, Irzanski R, Oreziak A, Kalarus Z, Lewicka E, Cacko A, Mierzynska A, Piotrowicz R. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 1;5(3):300-308. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5006. PMID: 31734701; PMCID: PMC6865325.
 10. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... Document Reviewers (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 18(8), 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
 11. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B,

- Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Apr 7:2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379. Epub ahead of print. PMID: 33611446.
12. Visseren, F., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F., Hollander, M., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
13. Zaręba W. Wstęp do Telekardiologii. W: Telekardiologia w niewydolności serca, red. Piotrowicz E., Piotrowicz R., Opolski G., Zaręba W., Banach M. PZWL, Wydawnictwo Lekarskie; Warszawa 2020, str. 1-5.
14. Thomas, R. J., Beatty, A. L., Beckie, T. M., Brewer, L. C., Brown, T. M., Forman, D. E., Franklin, B. A., Keteyian, S. J., Kitzman, D. W., Regensteiner, J. G., Sanderson, B. K., & Whooley, M. A. (2019). Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), 133-153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.008>
15. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., Williams, M. A., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>

16. Podrid, P. J., Fogel, R. I., & Fuchs, T. T. (1992). Ventricular arrhythmia in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*, 69(18), 82G–96G. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91257-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91257-5)
17. Boukhris, M., Tomasello, S. D., Khanfir, R., Ibn Elhadj, Z., Terra, A. W., Marzà, F., Azzarelli, S., Galassi, A. R., & Boukhris, B. (2015). Impacts of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes and ventricular arrhythmias in patients affected by coronary artery disease and type 2 diabetes. *Heart & lung : the journal of critical care*, 44(3), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.02.003>
18. Kato, J., Koike, A., Kuroki, K., Takayanagi, Y., Takahashi, M., Konno, H., Sekiguchi, Y., Nogami, A., & Aonuma, K. (2019). Safety and efficacy of in-hospital cardiac rehabilitation following antiarrhythmic therapy for patients with electrical storm. *Journal of cardiology*, 73(2), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.004>
19. Hertzeanu, H. L., Shemesh, J., Aron, L. A., Aron, A. L., Peleg, E., Rosenthal, T., Motro, M., & Kellermann, J. J. (1993). Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology*, 71(1), 24–27. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90704-g](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90704-g)
20. Piotrowicz, E., Jasionowska, A., Banaszak-Bednarczyk, M., Gwilkowska, J., & Piotrowicz, R. (2012). ECG telemonitoring during home-based cardiac rehabilitation in heart failure patients. *Journal of telemedicine and telecare*, 18(4), 193–197. <https://doi.org/10.1258/jtt.2012.111005>
21. Piotrowicz, E., Baranowski, R., Bilinska, M., Stepnowska, M., Piotrowska, M., Wójcik, A., Korewicki, J., Chojnowska, L., Malek, L. A., Kłopotowski, M., Piotrowski, W., & Piotrowicz, R. (2010). A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: effectiveness, quality of life, and adherence. *European journal of heart failure*, 12(2), 164–171. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp181>
22. Piotrowicz, E., Zieliński, T., Bodalski, R., Rywik, T., Dobraszkieicz-Wasilewska, B., Sobieszcańska-Małek, M., Stepnowska, M., Przybylski, A., Browarek, A., Szumowski, Ł., Piotrowski, W., & Piotrowicz, R. (2015). Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices: a randomised controlled study. *European journal of preventive cardiology*, 22(11), 1368–1377. <https://doi.org/10.1177/2047487314551537>

23. Squires, R. W., Miller, T. D., Harn, T., Micheels, T. A., & Palma, T. A. (1991). Transtelephonic electrocardiographic monitoring of cardiac rehabilitation exercise sessions in coronary artery disease. *The American journal of cardiology*, 67(11), 962-964. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90168-k](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90168-k)
24. Davids, J. S., McPherson, C. A., Earley, C., Batsford, W. P., & Lampert, R. (2005). Benefits of cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a patient survey. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(10), 1924–1928. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.04.009>
25. Mukharji, J., Rude, R. E., Poole, W. K., Gustafson, N., Thomas, L. J., Jr, Strauss, H. W., Jaffe, A. S., Muller, J. E., Roberts, R., & Raabe, D. S., Jr (1984). Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *The American journal of cardiology*, 54(1), 31-36. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90299-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90299-6)
26. Bigger, J. T., Jr, Fleiss, J. L., Kleiger, R., Miller, J. P., & Rolnitzky, L. M. (1984). The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*, 69(2), 250-258. <https://doi.org/10.1161/01.cir.69.2.250>
27. Morganroth J, Borland M, Chao G. Application of a frequency definition of ventricular proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1987;59(1):97–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(87\)80078-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(87)80078-4).
28. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Luck JC. Proarrhythmia. *Med Clin North Am* 2001; 85 (2):503–26. xii, [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70324-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70324-2).
29. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012 Jul 12;158(2):296-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.117. Epub 2012 May 15. PMID: 22595810.
30. Karapolat H, Demir E, Bozkaya YT, Eyigor S, Nalbantgil S, Durmaz B, Zoghi M. Comparison of hospital-based versus home-based exercise training in patients with heart failure: effects on functional capacity, quality of life, psychological symptoms, and hemodynamic parameters. *Clin Res Cardiol*. 2009 Oct;98(10):635-42. doi: 10.1007/s00392-009-0049-6. Epub 2009 Jul 30. PMID: 19641843.
31. Daskapan A, Arikan H, Caglar N, Tunali N, Ataman S. Comparison of supervised exercise training and home-based exercise training in chronic heart failure. *Saudi Medical Journal*. 2005 May;26(5):842-847. PMID: 15951880.
32. Briongos-Figuero S, Estévez A, Pérez ML, Martínez-Ferrer JB, García E, Viñolas X, Arenal Á, Alzueta J, Muñoz-Aguilera R. Prognostic role of NYHA class in heart failure

- patients undergoing primary prevention ICD therapy. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):279-283. doi: 10.1002/ehf2.12548. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31823514; PMCID: PMC7083467.
33. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol.* 2018 Nov 26;9:1669. doi: 10.3389/fphys.2018.01669. PMID: 30534081; PMCID: PMC6275303.
34. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels.* 2007 Jul;22(4):251-3. doi: 10.1007/s00380-006-0962-9. Epub 2007 Jul 20. PMID: 17653519.
35. Eckardt L, Haverkamp W, Johna R, Böcker D, Deng MC, Breithardt G, Borggrefe M. Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000 Jan;11(1):106-17. doi: 10.1111/j.1540-8167.2000.tb00746.x. PMID: 10695472.
36. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats, A., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, ehab368. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
37. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeitler EP, Han J, Bardy GH, Poole JE, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Steinman R, Dorian P, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LYT, Sanders GD. New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2017 Sep;191:21-29. doi: 10.1016/j.ahj.2017.06.002. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28888266; PMCID: PMC5657554.
38. Borne RT, Masoudi FA, Curtis JP, Zipse MM, Sandhu A, Hsu JC, Peterson PN. Use and Outcomes of Dual Chamber or Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators Among Older Patients Requiring Ventricular Pacing in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1):e2035470. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35470.
39. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 2005 Dec;60(6):631-8. doi: 10.2143/AC.60.6.2004936. PMID: 16385925.

40. Goldenberg I, Younis A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutiyifa V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace*. 2020 Sep 1;22(9):1384-1390. doi: 10.1093/europace/euaa146. PMID: 32875313.52
41. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009 May; 30(10):1245-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp100. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336434.
42. Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 8;2015(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2. PMID: 26646017; PMCID: PMC8407095.
43. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF, Gheorghide M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(2):178-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehi687. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339157; PMCID: PMC2685167.
44. Piotrowicz E, Pencina M, Piotrowski W, Banach M, Piotrowicz R. Influence of exercise training on T-wave alternans assessed during exercise test in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):747-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.088. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24767758.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu TELEREH-HF

Tabela 2. Przeciwwskazania do treningu fizycznego

Tabela 3. Cechy demograficzne i kliniczne uwzględnione w analizach jednoczynnikowych w publikacji nr 1

Tabela 4. Kryteria podziału pacjentów w oparciu o obecność lub brak nsVT lub PVCs ≥ 10 /godz. w kolejnych badaniach holterowskich

Tabela 5. Charakterystyka badanej populacji (publikacja 2 i 3)

Tabela 6. Zaburzenia rytmu serca rejestrowane podczas telerehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca (łącznie, w spoczynku, podczas treningu)

Tabela 7. Grupa telerehabilitowna (HCTR) vs. grupa kontrolna (UC) - wpływ (poprawa, brak zmiany, pogorszenie) na nsVT oraz PVCs ≥ 10 /godz.

Tabela 8. Wpływ poprawy wydolności fizycznej po 9-tygodniowej HCTR na istotne prognostycznie arytmie komorowe

Tabela 9. Porównanie efektu proarytmicznego między grupami HCTR i UC w zależności od demograficznej i klinicznej charakterystyki pacjentów – analiza jednoczynnikowa

Tabela 10. Niezależne czynniki proarytmii w grupie HCTR – analiza wieloczynnikowa

9. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat przebiegu badania TELEREH-HF (*study flow chart*) z uwzględnieniem subanaliz zawartych w publikacjach 2 i 3

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo przeżycia bez zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach HCTR i UC, w zależności od osiągniętego efektu antyarytmicznego w odniesieniu do nsVT

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach HCTR i UC w zależności od obecności bądź braku efektu proarytmicznego

10. STRESZCZENIE

Wstęp

Hybrydowa kompleksowa telerehabilitacja (ang. *hybrid comprehensive telerehabilitation*, HCTR) jest innowacyjną formą rehabilitacji kardiologicznej. Kluczowym elementem HCTR jest zdalnie nadzorowany trening fizyczny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, rekomendowanym sposobem nadzorowania telerehabilitacji w warunkach domowych, w szczególności u pacjentów umiarkowanego i wysokiego ryzyka, pozostaje monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG). Wybór optymalnej formy monitorowania EKG (ciągłe, sekwencyjne, na żądanie) podczas HCTR stanowi przedmiot dyskusji ekspertów, zwłaszcza, że wpływ rehabilitacji kardiologicznej na komorowe zaburzenia rytmu u pacjentów z niewydolnością serca nie został w pełni poznany. Wpływ rehabilitacji kardiologicznej na arytmie komorowe w tej populacji pacjentów należy rozważyć w kilku aspektach:

- a) występowania arytmii wywołanej treningiem fizycznym, co bezpośrednio determinuje bezpieczeństwo rehabilitacji,
- b) potencjalnie antyarytmicznego efektu cyklu rehabilitacji i jego wpływu na rokowanie,
- c) możliwości wystąpienia proarytmii związanej z cyklem rehabilitacji i jej znaczenia prognostycznego.

Cele

Cele pracy doktorskiej odpowiadają celom trzech publikacji wchodzących w skład cyklu prac i koncentrują się wokół wpływu 9-tygodniowej HCTR na zaburzenia rytmu serca u pacjentów z niewydolnością serca i obejmują:

1. Ocenę bezpieczeństwa HCTR podczas stosowania sekwencyjnego monitorowania EKG (publikacja nr 1).
2. Analizę wpływu HCTR na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe (publikacje 1, 2 i 3).
3. Ocenę antyarytmicznego i proarytmicznego wpływu 9-tygodniowej HCTR na rokowanie w obserwacji długoterminowej, w porównaniu z pacjentami objętymi opieką standardową (publikacja 2 i 3).

Metodyka

Badana populacja obejmowała pacjentów z wielośrodowego zrealizowanego w latach 2015-2021 w pięciu polskich ośrodkach (Centrum Telekardiologii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie było ośrodkiem koordynującym), prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego TELEREH-HF (ang. *The hybrid comprehensive TELEREHabilitation in Heart Failure Patients*). Ośmiuset pięćdziesięciu chorych z niewydolnością serca w klasie czynnościowej I-III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association, NYHA*), z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction, LVEF*) $\leq 40\%$ zostało zrandomizowanych w proporcji 1:1 do dwóch grup: telerehabilitowanej (grupa HCTR) i kontrolnej, otrzymującej opiekę standardową (ang. *usual care, UC*).

W publikacji nr 1 analizowano EKG zarejestrowane podczas sekwencyjnie telemonitorowanych treningów *nordic walking* u 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową HCTR. Oceniono rodzaj i częstość występowania zaburzeń rytmu serca, obecność nowych arytmii w czasie wysiłku, nierejestrowanych w badaniach spoczynkowych oraz liczbę sesji treningowych zrealizowanych w zdefiniowanym zakresie tętna treningowego.

Efekt antyarytmiczny (publikacja nr 2) oraz efekt proarytmiczny (publikacja nr 3) oceniono porównując 24-godzinne rejestracje EKG metodą Holtera przed i po cyklu 9-tygodniowej HCTR (382 pacjentów – grupa HCTR) i po 9 tygodniach obserwacji (391 pacjentów – grupa UC).

W publikacji nr 2 za prognostycznie istotną arytmie komorową w badaniu holterowskim przyjęto obecność nieutrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. *non-sustained ventricular tachycardia, nsVT*) lub licznych przedwczesnych pobudzeń komorowych (ang. *premature ventricular contractions, PVCs*) ≥ 10 na godzinę (PVCs ≥ 10 /godz.). Efekt antyarytmiczny zdefiniowano jako obecność nsVT (lub obecność PVCs ≥ 10 /godz.) we wstępnym EKG metodą Holtera oraz brak nsVT (lub PVCs ≥ 10 /godz.) w badaniu wykonanym po 9 tygodniach HCTR lub UC. Oceniono arytmie komorowe w każdej z grup (HCTR i UC), różnice pomiędzy grupami oraz wpływ efektu antyarytmicznego 9-tygodniowej HCTR na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy od dnia randomizacji).

W publikacji nr 3 efekt proarytmiczny zdefiniowano, zgodnie z wytycznymi, jako:

- a) >3 -krotny wzrost PVCs w badaniu EKG metodą Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, jeśli w badaniu wstępnym EKG metodą Holtera liczba PVCs wynosiła >100 /godz.,

- b) >10-krotny wzrost PVCs w badaniu EKG metodą Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, jeśli w badaniu wstępnym liczba PVCs wynosiła <100/godz.,
- c) obecność nowych arytmii (PVCs, nsVT) w badaniu EKG metodą Holtera po 9 tygodniach HCTR lub UC, nierejestrowanych w badaniu wstępnym EKG metodą Holtera.

W pracy analizowano wystąpienie efektu proarytmicznego w każdej z grup (HCTR i UC), porównano grupy między sobą oraz oceniono wpływ proarytmii na śmiertelność sercowo-naczyniową w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy od dnia randomizacji). Zidentyfikowano predyktory wystąpienia proarytmii.

Wyniki

Najczęstszymi arytmiami rejestrowanymi podczas sesji treningowych były pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe i przedwczesne pobudzenia przedsionkowe, rejestrowane odpowiednio u 76,4% i 27,7% pacjentów w grupie HCTR. Epizody nsVT złożone z 3-5 zespołów rejestrowano w 21 (0,03%) elektrokardiogramach. Trzy epizody arytmii zarejestrowano w spoczynku. We wszystkich przypadkach nsVT były bezobjawowe. Wśród 126 pacjentów bez zaburzeń rytmu w spoczynkowym EKG (wykonanych bezpośrednio przed każdą sesją treningową w ramach oceny wstępnej – procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu), u 57 (45,2%) nie rejestrowano arytmii także podczas wysiłku. U pozostałych 69 (54,8%) rejestrowano zaburzenia rytmu serca *de novo* podczas ćwiczeń. W analizie jednoczynnikowej żadna z uwzględnionych cech demograficznych i klinicznych, nie okazała się istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wystąpienia arytmii *de novo* w czasie wysiłku.

Osiągnięcie przez pacjentów zakresu tętna treningowego w powyżej 80% sesji treningowych, nie miało wpływu na rokowanie (zgon bez względu na przyczynę, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy od dnia randomizacji).

Wśród 143 pacjentów z grupy HCTR z nsVT zarejestrowanym we wstępnym badaniu EKG metodą Holtera, u 44 (30,8%) nie rejestrowano arytmii w badaniu kontrolnym po 9 tygodniach telerehabilitacji. Analogicznie, wśród 165 pacjentów z grupy UC z nsVT w badaniu wstępnym, u 57 (34,5%) nie rejestrowano arytmii po 9 tygodniach obserwacji ($p=0,481$). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w zmniejszeniu licznych przedwczesnych pobudzeń komorowych (PVCs ≥ 10 /godz.) pomiędzy grupami po

9 tygodniach HCTR lub UC (odpowiednio 14,9% vs. 17,8%, $p=0,410$). Istotna poprawa wydolności fizycznej ($\Delta pVO_2 > 2,0$ ml/kg/min) po 9 tygodniach HCTR, nie miała wpływu na wystąpienie zdefiniowanego efektu antyarytmicznego. Analiza wieloczynnikowa nie zidentyfikowała HCTR jako niezależnego czynnika warunkującego efekt antyarytmiczny. Uzyskanie w grupie HCTR efektu antyarytmicznego w postaci ustąpienia nsVT po 9 tygodniach HCTR, istotnie zmniejszyło śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej - 14-26 miesięcy od dnia randomizacji ($p < 0,001$).

Zdefiniowany efekt proarytmiczny stwierdzono u 78 (20,4%) pacjentów w grupie HCTR oraz 61 (15,6%) w grupie UC, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,081$). Analiza jednoczynnikowa zidentyfikowała kilka predyktorów proarytmii w grupie HCTR (vs. UC). W analizie wieloczynnikowej w grupie HCTR, etiologia niedokrwienna niewydolności serca (OR=2,27, 95%CI: 1,24-4,17, $p=0,008$), szczytowe zużycie tlenu (ang. *peak exercise oxygen consumption*, pVO_2) we wstępnym badaniu ergospirometrycznym < 14 ml/kg/min (OR=2,03, 95%CI: 1,17-3,52, $p=0,012$) oraz niskie stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) w pierwszym i drugim tercylu (OR=1,85, 95%CI: 1,02-3,37, $p=0,043$), utrzymały swoją istotność statystyczną, jako niezależne predyktory proarytmii 9-tygodniowej HCTR. W tej samej analizie, nie stwierdzono niezależnych czynników proarytmii w grupie UC. W czasie 14-26 miesięcznej obserwacji od dnia randomizacji, niezależnie od obecności lub braku efektu proarytmicznego, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym w częstości zgonów spowodowanych nagłą śmiercią sercową (ang. *sudden cardiac death*, SCD), pomiędzy grupami HCTR i UC ($p=0,474$).

Wnioski

Zastosowanie metody sekwencyjnego monitorowania EKG jest wystarczające do zapewnienia bezpieczeństwa chorym z niewydolnością serca realizującym hybrydową kompleksową telerehabilitację.

Wpływ hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe (nsVT i PVCs ≥ 10 /godz.), oceniane w 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera, nie różni się istotnie od efektu w tym przedmiocie w grupie chorych objętych opieką standardową.

Osiągnięcie efektu antyarytmicznego w postaci ustąpienia nsVT po 9 tygodniach hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji wpłynęło na istotną redukcję śmiertelności

z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej, czego nie obserwowano w grupie UC.

Wystąpienie efektu proarytmicznego po 9 tygodniach hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji nie wpłynęło na istotne zwiększenie ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym ryzyka nagłej śmierci sercowej, w obserwacji długoterminowej.

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

ABSTRACT

Background

Hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) is an innovative form of cardiac rehabilitation. A key element of HCTR is telesupervised exercise training. According to current guidelines the recommended method of home-based cardiac telerehabilitation supervising, in moderate and high-risk patients, is electrocardiographic (ECG) monitoring. The optimal form of ECG monitoring (real-time, sequential, on demand) during HCTR is still under discussion and the effect of cardiac rehabilitation on ventricular arrhythmia in heart failure patients is still remains unclear. The problem of ventricular arrhythmia in the context of cardiac rehabilitation in heart failure patients should be considered in several aspects:

- a) the occurrence of arrhythmias triggered by the exercise training, which acutely impacts the rehabilitation safety,
- b) the potentially antiarrhythmic effect of the total rehabilitation process and its influence on prognosis,
- c) the possibility of the occurrence of proarrhythmic effect associated with the rehabilitation process and its prognostic significance.

Objectives

The aim of the doctoral thesis, which consists of three related- papers, is to assess the impact of a 9-week HCTR on arrhythmias in patients with heart failure in terms of:

- a) the safety of HCTR when using the sequential ECG monitoring method (publication no.1),
- b) the effect of HCTR on prognostically significant ventricular arrhythmias (publications no.1,2,3),
- c) the impact of the potential antiarrhythmic and proarrhythmic effect of the 9-week HCTR on long-term cardiovascular mortality (publications no. 2,3).

Methods

The study population included patients from The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) trial conducted in 2015-2021 in 5 locations in Poland, with the Telecardiology Center of the National Institute of Cardiology as a coordinating center.

The study was a randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel-group clinical trial which enrolled 850 patients with heart failure up to 6 months after a cardiovascular hospitalization with New York Heart Association class I, II, or III and left ventricular ejection fraction of 40% or less. Patients were randomized 1:1 to HCTR plus usual care or usual care (UC) only and followed up for 14 to 26 months after randomization.

Publication no. 1 analyzed ECG recorded during sequentially telemonitored Nordic training in 386 patients who completed a 9-week HCTR. We focused primarily on incidence and type of cardiac arrhythmias, analyzed newly appearing arrhythmias on exercise and assessed the percentage of training sessions with the target training heart rate achieved. In order to assess the antiarrhythmic effect (publication no. 2) and the proarrhythmic effect (publication no. 3) of 9-week HCTR, we performed analysis based on the assessment of 24-h Holter ECG monitoring at baseline and after 9 weeks of HCTR (382 patients - HCTR group) or UC (391 patients - UC group).

In publication no. 2, a prognostically significant ventricular arrhythmia, as a factor linked to an increased risk for cardiac mortality in heart failures patients, were defined as the presence of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) or frequent premature ventricular complexes ≥ 10 per hour (PVCs $\geq 10/h$) on 24-h Holter ECG. The improvement effect (antiarrhythmic effect) on nsVT/PVCs $\geq 10/h$ was defined as presence of nsVT (or PVCs $\geq 10/h$) at baseline Holter ECG and absence in Holter ECG after 9-week of HCTR or UC. We assessed the differences in ventricular arrhythmias incidence before and after the 9-week HCTR or UC (HCTR/UC group) in each group (within-group analysis) and between the groups. The impact of the antiarrhythmic effect of 9-week HCTR on cardiovascular mortality in long-term follow up (from randomization through to the end of follow-up at 14 to 26 months) were also analyzed. In publication no. 3, according to the recommendation, three criteria for the occurrence of proarrhythmia were strictly defined. The proarrhythmic effect existed if there was:

- a) an increase of >3-fold in the frequency of PVCs when baseline PVCs are >100 PVCs/h,
- b) an increase of >10-fold in the frequency of PVCs when baseline PVCs are <100 PVCs/h
or
- c) new onset of arrhythmia (PVCs, nsVT) not presented at the baseline.

We focused on the potential proarrhythmic effect after 9 weeks of HCTR or UC, compared the groups (HCTR and UC) with each other and assessed the impact of the proarrhythmic effect on long-term (from randomization through the end of follow-up at 14 to 26 months) cardiovascular mortality.

Results

The most common arrhythmias recorded during the training sessions were PVC and premature atrial complexes, in 76.4% and 27.7% of patients, respectively. Episodes of nsVT consisting of 3-5 beats were found in 21 (0.03%) ECGs. Three episodes of arrhythmia were recorded at rest. None of the patients experienced them as symptomatic. Among 126 patients (32.7%) without arrhythmias recorded at rest (ECGs were recorded before beginning training session as a part of the preliminary examination – the consent procedure), there were 57 (45.2%) without arrhythmia on exercise, while the remaining 69 (54.8%) were with newly appearing arrhythmias on exercise. In univariable analysis, none of the considered demographic and clinical characteristics were an independent statistically significant risk factor for newly appearing arrhythmias on exercise.

The achievement of target training heart rate in more than 80% of training sessions compared with remaining groups did not reduce the incidence of outcomes (e.g., all-cause mortality, cardiovascular mortality, all-cause hospitalization, cardiovascular hospitalization) in long-term follow-up (14-26 months from randomization). Among 143 patients with nsVT at baseline Holter ECG, arrhythmia subsided in 44 (30.8%) after HCTR. Similarly, among 165 patients randomized to UC who had nsVT at baseline, 57 (34.5%) did not show it after 9 weeks of observation ($p=0.481$). There was no significant difference in the decrease in $PVC \geq 10/h$ over 9 weeks between randomization arms (14.9% vs. 17.8%, respectively $p=0.410$). A significant functional response for 9-week HCTR (assessed by changes – delta (Δ) – in peak oxygen consumption (pVO_2) in a cardiopulmonary exercise test as a result of comparing ΔpVO_2 from the beginning and the end of the program) >2.0 ml/kg/min., did not affect occurrence of arrhythmias. Multivariable analysis did not identify HCTR as an independent factor determining antiarrhythmic effect. However, only in the HCTR group, the achievement of the antiarrhythmic effect on nsVT significantly reduced the cardiovascular mortality in long-term follow-up ($p<0.001$).

The proarrhythmic effect was found in 78 (20.4%) and in 61 (15.6%) patients in the HCTR and UC group respectively, and the difference between groups was not statistically significant ($p=0.081$). However, univariate analysis identified several statistically significant predictors of proarrhythmia in HCTR group (vs. UC). In multivariate analysis ischaemic aetiology of heart failure (OR=2,27, 95%CI: 1,24-4,17, $p=0,008$), pVO_2 at baseline <14 ml/kg/min (OR=2,03, 95%CI: 1,17-3,52, $p=0,012$) and level of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide in the first and the second tercile (OR=1,85, 95%CI: 1,02-3,37, $p=0,043$) were identified to be independent predictors of proarrhythmic effect in HCTR group

only. In the same analysis of the UC group only, no independent predictors of proarrhythmia were found. After a mean follow-up of 14-26 months, there was no significant difference in cardiovascular mortality including sudden cardiac death, between the HCTR and UC regardless of the presence or of the absence of proarrhythmic effect (p=0.474).

Conclusions

Sequential monitoring of ECG should be sufficient to ensure the safety of hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients.

There was no significant difference between the groups (HCTR and UC) in the effect of the 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation or usual care on the occurrence of prognostically significant ventricular arrhythmias (nsVT and PVCs $\geq 10/h$) in 24-h Holter ECG.

The achievement of the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT after 9 weeks of HCTR significantly reduced cardiovascular mortality in long-term follow-up. This effect was not observed in UC group.

The occurrence of the proarrhythmic effect after the 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation did not cause a significant risk of cardiovascular mortality, including sudden cardiac death, in long-term follow-up.

Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients—Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial

Piotr Orzechowski MD¹  | Ryszard Piotrowicz MD, PhD^{2,3} | Wojciech Zaręba MD, PhD⁴ | Renata Głowczyńska MD, PhD⁵ | Dominika Szalewska MD, PhD⁶ | Sławomir Pluta MD, PhD⁷ | Robert Irzmański MD, PhD⁸ | Zbigniew Kalarus MD, PhD⁹ | Maciej Banach MD, PhD¹⁰ | Grzegorz Opolski MD, PhD⁵ | Michael J. Pencina PhD¹¹ | Ilona Kowalik PhD¹²  | Ewa Piotrowicz MD, PhD¹

¹Telecardiology Center, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

²Department of Coronary Disease and Rehabilitation, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

³Warsaw Academy of Medical Rehabilitation, Warsaw, Poland

⁴University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA

⁵1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁶Chair and Clinic of Rehabilitation Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

⁷Silesian Center for Heart Diseases, Zabrze, Poland

⁸Department of Internal Medicine and Cardiac Rehabilitation, Medical University of Łódź, Łódź, Poland

⁹Department of Cardiology, DMS in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

¹⁰Department of Hypertension, Medical University of Łódź, Łódź, Poland

¹¹Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

¹²National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

Correspondence

Piotr Orzechowski MD, Telecardiology Center, National Institute of Cardiology, Alpejska 42, 04-628 Warszawa, Poland.
Email: porzechowski@ikard.pl

Funding information

This study was supported by the National Centre for Research and Development, Warsaw, Poland (Grant number STRATEGMED1/233547/13/NCBR/2015)

Abstract

Background: Exercise training in heart failure (HF) patients should be monitored to ensure patients' safety. Electrocardiographic (ECG) telemonitoring was used to assess the safety of hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR).

Objective: Analysis of ECG recorded during HCTR in HF patients.

Methods: The TELEREH-HF multicenter, randomized, controlled trial enrolled 850 HF patients with New York Heart Association class I-III and left ventricular ejection fraction of $\leq 40\%$. This subanalysis focuses on 386 patients (aged 62 ± 11 years, LVEF $31 \pm 7\%$) randomized to HCTR. HCTR was telemonitored with a device allowing to record 16-s fragments of ECG and to transmit the data via mobile phone network to the monitoring center.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2021 The Authors. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* published by Wiley Periodicals LLC

Results In 386 patients, 16,622 HCTR sessions were recorded and 66,488 ECGs fragments were evaluated. Sinus rhythm was present in 320 (83%) and permanent atrial fibrillation (AF) in 66 (17%) patients, respectively. The most common arrhythmias were ventricular and atrial premature beats, recorded in 76.4% and 27.7% of the patients, respectively. Non-sustained ventricular tachycardia (21 episodes in 8 patients) and paroxysmal AF episodes (6 in 4 patients) were rare. None of the analyzed demographic and clinical characteristics was predictive for onset of the new arrhythmias on exercise.

Conclusion: Telerehabilitation in HF patients was safe without the evidence for symptomatic arrhythmias requiring discontinuation of telerehabilitation. Only one mildly symptomatic paroxysmal AF episode led to the short-term suspension of the training program. The most common arrhythmias were atrial and ventricular premature beats. These arrhythmias did not result in any changes in rehabilitation and therapy regimens.

KEYWORDS

arrhythmia, cardiac telerehabilitation, ECG monitoring, heart failure

1 | INTRODUCTION

All clinically stable heart failure (HF) patients should be enrolled in an exercise-based cardiac rehabilitation program with a multi-faceted approach (Ambrosetti et al., 2020; Ponikowski et al., 2016; Seferovic et al., 2019). Telemedicine offers a novel approach to organize and implement the comprehensive management of HF patients including the possibility of tele-supervised exercise training (Piotrowicz et al., 2020). Home-based cardiac telerehabilitation is feasible as it uses technology-based telemedicine programs. Recently, hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) became increasingly important during the COVID-19 pandemic, where self-managed home-based interventions are encouraged. As per recommendations, exercise training in HF patients should be monitored to ensure patients' safety (Fletcher et al., 2013; Piepoli et al., 2011; Piotrowicz et al., 2012). Electrocardiographic (ECG) monitoring, besides arrhythmia and ischemia evaluation, allows the assessment of the heart rate range during the training session. These variables guide the adjustment of the level of the exercise intensity, which determines the effectiveness of rehabilitation program. Therefore, high-risk patients, including HF patients, should be medically supervised with ECG monitoring (Fletcher et al., 2013; Piepoli et al., 2011; Piotrowicz et al., 2012). These standards apply to inpatient and outpatient (e.g., in outpatient centers) cardiac rehabilitation monitoring (Ambrosetti et al., 2020; Ponikowski et al., 2016; Seferovic et al., 2019). However, they do not address the specific forms and methods of ECG monitoring during cardiac telerehabilitation. The optimal forms of ECG monitoring (real-time or sequential monitoring) during home-based telemonitored cardiac rehabilitation are still under discussion.

Our study from 2012 was a pioneering single-center study that evaluated sequential ECG monitoring during home-based telemonitored cardiac rehabilitation of 75 HF patients (Piotrowicz et al., 2012). Therefore, in this substudy of the TELEREH-HF trial we sought to investigate the safety of telerehabilitation measured by the frequency of cardiac arrhythmias during telerehabilitation in

HF patients. TELEREH-HF trial is the largest multicenter, prospective, randomized clinical study to date that assessed a 9-week HCTR intervention in HF patients compared with usual care, and had the largest collection of ECG recordings during telerehabilitation.

2 | METHODS

The TELEREH-HF study (Clinical Trials.gov NCT 02523560) enrolled clinically stable HF patients with New York Heart Association (NYHA) class I, II, or III and left ventricular ejection fraction (LVEF) of 40% or less after a hospitalization due to worsening HF within 6 months prior to randomization (Piotrowicz et al., 2019, 2020). The trial was designed to determine whether potential improvements in functional and quality-of-life outcomes after 9-week training period translate into improvement into clinical outcomes during the extended follow-up of 12 to 24 months (Piotrowicz et al., 2019, 2020). The study conduct was guided by good clinical practice, in accordance with the Declaration of Helsinki and the regulations applicable in Poland. The trial was approved by the local ethics committee (Local Bioethical Commission at the National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland). Each patient provided written informed consent.

Between June 8, 2015, and June 28, 2017, 850 eligible patients were randomized in a 1:1 ratio to either a HCTR plus usual care group (HCTR group) or a usual care only (UC group). The inclusion and exclusion criteria have been presented elsewhere in study design paper (Piotrowicz et al., 2019). The patient in the HCTR group underwent a 9-week HCTR program consisting of two stages: an initial stage (1 week) conducted in hospital and the subsequent stage (8 weeks) of home-based HCTR 5 times weekly. The telerehabilitation program encompassed three training modalities: endurance aerobic Nordic walking training, respiratory muscle training, light resistance, and strength exercises. A detailed description of the intervention has been published elsewhere (Piotrowicz et al., 2019).

2.1 | ECG telemonitoring and exercise training

The telemonitoring system included a special remote device for supervised exercise training (a telerehabilitation set), which consisted of an EHO-MINI device (Pro Plus Company, Poland), a blood-pressure-measuring device, and a weighing scale; data transmission set via a mobile telephone; and a monitoring center capable of receiving and storing patients' medical data. HCTR was telemonitored with an EHO-MINI device recording 16-s ECG recordings (from three precordial leads) and transmitting ECG data via mobile phone network to the monitoring center. The device had training sessions preprogrammed individually for each patient with defined exercise duration and breaks (Piotrowicz et al., 2019, 2020). Before beginning training sessions, patients performed preliminary examinations (blood pressure, body weight measurement), answered a questionnaire regarding the present health condition, and then transmitted resting ECG to the monitoring center. Afterward, the medical staff in the monitoring center assessed the patients' ability to proceed safely and gave consent to each training session if no contraindications were identified (Piotrowicz et al., 2019). The contraindication to begin the training session included symptoms suggesting decompensation of heart failure (e.g., dyspnea, 1.8 kg or more increase in body mass over the previous 1–3 days), uncontrolled hypertension or new onset of symptomatic atrial fibrillation/atrial flutter, symptomatic complex ventricular arrhythmia at rest, supine resting heart above 100 b.p.m., and grade 2 and 3 atrioventricular block (Piepoli et al., 2011). During the training session, the device notified the patient about the current task to perform (exercise, ECG, rest) via sound (beeps) and light signals (colors emitting diodes).

We used the sequential ECG monitoring method. The timings of automatic ECG recordings were pre-set and coordinated with exercise training. The EHO-MINI device was preprogrammed to record four 16-s ECGs during the one training session.

The first ECG was obtained as a part of the preliminary examination before training, the next 3 during the exercise training, each at the end of the prespecified training interval. If the training session was completed, the ECG recordings were immediately automatically transmitted to the monitoring center after the end of every training session. On the basis of the obtained data, medical teams were able to adjust the training workload appropriately for subsequent training sessions.

2.2 | Measures

Taking the data from the ECG recordings, we focused primarily on incidence and type of cardiac arrhythmias at rest and during training sessions in term of HCTR safety.

We also analyzed newly appearing arrhythmias on exercise depending on the demographic and clinical characteristics comparing two groups: patients with no arrhythmias at rest and on exercise and patients with no arrhythmias at rest and with newly appearing arrhythmias on exercise.

In univariable analyses, 9 demographic and clinical factors (gender, age, basic cardiac rhythm, HF etiology, New York Heart Association [NYHA] functional class, N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide level [NT-proBNP], left ventricular ejection fraction [LVEF], delta Δ in peak oxygen consumption [pVO₂], presence/absence of diabetes mellitus) were considered.

Additionally, we assessed the percentage of training sessions with the target training heart rate (tTHR) achieved. Cardiopulmonary exercise testing at baseline was used to set intensity for exercise during training sessions. The intensity of Nordic walking training for HCTR population was calculated as 40%–70% of heart rate reserve or reaching a score of 11–12 on the Borg Rating of Perceived Exertion Scale (Piotrowicz et al., 2019). Some of the HF patients may not have achieved the assumed tTHR during the training sessions due to the earlier achievement score of 11–12 on the Borg scale.

We divided patients into three subgroups based on the percentage of training sessions in which they achieved the assumed tTHR and compared the groups depending on the demographic and clinical characteristics. Patients enrolled in each of the subgroups achieved tTHR of more than 80%, between 20% and 80%, and in less than 20% of the training sessions, respectively.

At the end, we conducted analysis to determine whether there were differences between these groups in incidence of the secondary TELEREH-HF trial endpoints (e.g., all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular hospitalization, HF hospitalization).

2.3 | Statistical analyses

Results for categorical variables are presented as counts and percentages and, for continuous variables, as mean and standard deviation (*SD*). For binary comparison, chi-square test of independence or Fisher's exact test (if the number of events in cells was less than 5) was used. Cochran–Mantel–Haenszel Modified Riddit Scores using the Row Mean Score *p*-value were applied for non-time-to-event ordinal variables. Continuous variables were dichotomized according to generally accepted values or the worst tertile versus other two tertiles. Events (all-cause mortality, all-cause hospitalization, cardiovascular mortality, and cardiovascular hospitalization) rates were estimated with Kaplan–Meier curves and compared by log-rank test for multiple comparisons. A two-sided *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS statistical software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3 | RESULTS

The baseline clinical characteristics of patients are shown in Table 1. Of the 425 patients randomized to the HCTR group, 27 patients did not undergo telerehabilitation, while 12 discontinued. Ten patients discontinued telerehabilitation for non-medical reasons and two patients died for reasons not related to training sessions (1 of

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population

Characteristic	HCTR program (n = 386)
Males, n (%)	346 (89.6)
Age, years (SD)	62 (11.0)
BMI, kg/m ² (SD)	28.8 (5.1)
Left ventricular ejection fraction, % (SD)	31.0 (7.0)
Permanent atrial fibrillation or atrial flutter, n (%)	66 (17)
Etiology of heart failure	
Ischemic, n (%)	253 (65.5)
Non-ischemic, n (%)	133 (34.5)
Past medical history	
Coronary artery disease, n (%)	253 (65.5)
Myocardial infarction, n (%)	226 (58.5)
Angioplasty, n (%)	184 (47.7)
Coronary artery bypass grafting, n (%)	58 (15.0)
Hypertension, n (%)	228 (59.1)
Stroke, n (%)	21 (5.4)
Diabetes mellitus, n (%)	129 (33.4)
Chronic kidney disease, n (%)	70 (18.1)
Hyperlipidemia, n (%)	192 (49.7)
Depression BDI II >13, n (%)	75 (23.0)
Functional status (NYHA class), n (%)	
I, n (%)	51 (13.2)
II, n (%)	272 (70.5)
III, n (%)	63 (16.3)
Treatment	
Beta-blocker, n (%)	370 (95.8)
ACEI/ARB, n (%)	360 (93.3)
Digoxin, n (%)	48 (12.4)
Amiodarone, n (%)	70 (18.1)
Sotalol, n (%)	5 (1.3)
Propafenone, n (%)	1 (0.3)
Loop diuretics, n (%)	283 (73.3)
Spironolactone/eplerenone, n (%)	320 (82.9)
Aspirin/clopidogrel, n (%)	219 (56.7)
Anticoagulants, n (%)	114 (29.5)
NOAC, n (%)	62 (16.1)
Statins, n (%)	316 (81.9)
CIEDs, n (%)	305 (79.0)
CRT-D, n (%)	109 (35.7)
CRT-P, n (%)	4 (1.3)
ICD, n (%)	189 (62.0)
PM, n (%)	3 (1.0)

Abbreviations: ACE-Inhibitors, angiotensin-converting enzyme-inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BDI, the Beck depression inventory; BMI, body mass index; CIED, cardiovascular implantable electronic device; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-defibrillator; CRT-P, cardiac resynchronization therapy with pacemaker function; HCTR, hybrid comprehensive telerehabilitation; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; NOAC, novel oral anticoagulants; NYHA, New York Heart Association; PM, pacemaker; SD, standard deviation.

noncardiovascular cause and 1 because of a hemorrhagic stroke) (Piotrowicz et al., 2020).

This subanalysis focuses on 386 patients (aged 62 ± 11 years, LVEF $31 \pm 7\%$) from HCTR group who completed the 9-week telerehabilitation program. All ECGs recorded during the training sessions originated from the automatic recordings coordinated with the HCTR procedure. The most of the ECGs were of good quality, with only 3,784 (5.7%) of all 66,488 ECG recordings with artifacts.

The artifacts due to transmission failure or other technical difficulties made it impossible to assess these ECG. In 16,622 training sessions recorded, 66,488 ECGs were transmitted and evaluated.

At enrollment sinus rhythm was present in 320 (83%) and permanent atrial fibrillation (AF) in 66 (17%) patients, respectively. In 16,622 training sessions recorded, 66,488 ECGs were transmitted and evaluated. The frequency of arrhythmias at rest and during telerehabilitation training sessions is presented in Table 2. The most common arrhythmias were ventricular (VPB) and atrial (APB) premature beats, recorded in 76.4% and 27.7% of the patients, respectively. These arrhythmias did not result in any changes in rehabilitation and therapy regimens.

Resting ECG, prior to start of exercise, showed sinus rhythm without any arrhythmias in 126 (32.6%) patients, AF in 70 (18.1%) patients (in 66 [17%] as permanent and in four patients as a paroxysmal), VPB in 112 (29%) patients, NSVT in 3 (0.8%) patients, and APB in 37 (9.6%) patients (Table 2). Compared to the resting arrhythmia, the VPB, NSVT, and APB on exercise were reported in about twice as many patients, 247 (64%), 5 (1.3%), and 69 (17.9%), respectively.

There were 6 episodes of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in 4 patients at rest who had episodes of paroxysmal AF described in their medical history. Because 3 of the 4 patients were asymptomatic, with adequate ventricular rate response and with optimal anticoagulation control, they received consent for the training sessions from supervising cardiologist. The last of the previously mentioned 4 patients had a mildly symptomatic AF during three consecutive days. This led to the temporary suspension of the training program. After treatment modification, when sinus rhythm was restored the patient continued the exercise training program.

Non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) episodes were found only in 21 (0.03%) ECGs in 8 (2.1%) patients, and three of the episodes were recorded at rest. Episodes of NSVT consisted predominantly of 3 beats and in two cases with 4 and 5 beats, respectively. None of the patients experienced them as a symptomatic arrhythmia that could have resulted in training discontinuation. Neither death nor other serious events occurred during the telemonitored exercise training session nor directly afterward (up to 1 h) (Piotrowicz et al., 2020).

Also, as mentioned above, among 386 there were 126 patients (32.7%) without arrhythmias recorded at rest: 57 (14.8%) were also without arrhythmia on exercise, while the remaining 69 (17.9%) were with newly appearing arrhythmias on exercise. Comparison of these 2 groups depending on 9 demographic and clinical characteristics did not show significant differences between them (Table 3).

Regarding achieved ttHR during training sessions, 152 (39.4%), 130 (33.7%), and 104 (26.9%) patients achieved ttHR of more than

TABLE 2 Frequency of arrhythmias during telerehabilitation in heart failure patients (total, at rest, and on exercise)

Arrhythmia	Patient, No (%) Value (n = 386)			Number of ECG, No. (%) Value (n = 66,488)			Number of Arrhythmias, No. (%), Value (n = 11,037)		
	total	at rest	on exercise	total	at rest	on exercise	total	at rest	on exercise
	Atrial premature beats	107 (27.7)	37 (9.6)	69 (17.9)	1272 (1.9)	356 (0.5)	916 (1.4)	1646 (14.9)	619 (5.6)
Supraventricular tachycardia	2 (0.5)	1 (0.25)	2 (0.5)	6 (0.009)	2 (0.003)	4 (0.006)	6 (0.06)	2 (0.02)	4 (0.04)
Paroxysmal atrial fibrillation	4 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.009)	6 (0.009)	0 (0.0)	6 (0.1)	6 (0.1)	0 (0.0)
Ventricular premature beats	295 (76.4)	112 (29)	247 (64)	6797 (10.2)	2372 (3.6)	4425 (6.6)	8958 (81.1)	2992 (27.1)	5966 (54.0)
Ventricular couplets	90 (23.3)	31 (8)	73 (18.9)	395 (0.6)	107 (0.2)	288 (0.4)	400 (3.6)	112 (1.0)	288 (2.6)
Non-sustained ventricular tachycardia	8 (2.1)	3 (0.8)	5 (1.3)	21 (0.03)	3 (0.04)	18 (0.026)	21 (0.2)	3 (0.04)	18 (0.16)

80%, between 20% and 80%, and in less than 20% of the training sessions, respectively.

The univariable analysis that took into account 9 demographic and clinical factors revealed that patients with atrial fibrillation or NYHA class III were significantly more frequent in groups achieved tTHR of more than 80% and achieved tTHR between 20% and 80% versus group achieved less than 20% of the training sessions (21.6% vs. 9.6%, $p = 0.007$; 19.5% vs. 8.6%; $p = 0.011$, respectively) (Table 4). There were no statistically significant differences between groups in remaining demographic and clinical characteristics. Achievement of tTHR in above 80% of training sessions compared with remaining groups did not reduce the incidence of outcomes (e.g., all-cause mortality, cardiovascular mortality, all-cause hospitalization, cardiovascular hospitalization) (Figures 1, 2, 3, 4).

4 | DISCUSSION

The main novel findings of the current study can be summarized as follows: (1) Clinically significant arrhythmias such as NSVT and paroxysmal AF episodes were very infrequently recorded during HCTR; (2) only one case of mildly symptomatic paroxysmal AF episode led to the temporary suspension of the training program; (3) most patients had benign arrhythmias (VPBs or APBs) at rest and small proportion of patients had new onset of arrhythmias on exercise; none of the clinical factors was useful in predicting new onset of arrhythmias on exercise; (4) AF and NYHA class III were identifying patients who achieved more than 80% of training sessions with tTHR reached; and (5) there was no association between achieved tTHR and outcome (all-cause mortality, cardiovascular mortality, all-cause hospitalization, cardiovascular hospitalization) in 2-year follow-up.

4.1 | Role of ECG monitoring in HF patient's telecare

ECG monitoring appears to be the crucial element for the HF patients telecare and telerehabilitation as well. Resting ECG data transmitted to the monitoring center was pivotal element of the consent for training in HCTR procedure (Piotrowicz et al., 2019). Telecare in HF patients can be defined as the monitoring of the transfer of symptoms, signs, and physiological data from a remote location to another location for the subsequent data interpretation and decision making (Piotrowicz et al., 2016). Identification of cardiac rhythm disorders, particularly clinically silent arrhythmias (such as AF and premature ventricular complexes) via ECG monitoring is important for the prevention of potential complications in the HF patients (Martirosyan et al., 2017). Besides these, increases in heart rate and ventricular arrhythmias were identified as predictors for decompensation events (Masarone et al., 2018). Early diagnosis and management of AF may prevent AF-associated complications and worsening of the HF disease course (Martirosyan et al., 2017). Cleland et al. demonstrated that ECG data transmission was significantly associated with

No arrhythmia at rest <i>n</i> = 126	No arrhythmia on exercise	Newly appearing arrhythmias on exercise	<i>p</i> -Value
Gender			
Male	47 (82.5)	59 (85.5)	0.641
Female	10 (17.5)	10 (14.5)	
Age			
≤65 years	36 (63.2)	46 (66.7)	0.681
>65 years	21 (36.8)	23 (33.3)	
Basic cardiac rhythm			
Sinus rhythm	50 (87.7)	61 (88.4)	0.906
Atrial fibrillation	7 (12.3)	8 (11.6)	
HF etiology			
Ischemic	37 (64.9)	46 (66.7)	0.836
Non-ischemic	20 (35.1)	23 (33.3)	
NYHA class			
I/II	49 (86.0)	62 (89.9)	0.502
III	8 (14.0)	7 (10.1)	
NT-proBNP (tercile)			
1 + 2	45 (78.9)	49 (71.0)	0.309
3	12 (21.0)	20 (29.0)	
LVEF (%)			
≤35	31 (54.4)	37 (53.6)	0.932
>35	26 (45.6)	32 (46.4)	
Delta pVO₂ (mLO₂/kg/min)			
<2.0	33 (57.9)	38 (55.1)	0.751
≥2.0	24 (42.1)	31 (44.9)	
Diabetes mellitus			
Yes	20 (35.1)	20 (29.0)	0.464
No	37 (64.9)	49 (71.0)	

Abbreviations: HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNT, N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

reduced hospitalization due to HF when compared with standard care (Cleland et al., 2005). Villani et al. conducted a trial of telemonitoring and telecare for patients with chronic HF that were discharged from the hospital after being treated for clinical instability (Villani et al., 2014). They concluded that in HF patients with a high risk of relapse, the regular acquisition of simple clinical information and the access to the ECG data, produced a better psychological status and quality of life, with a reduction in hospitalizations. A meta-analysis carried out by Kotb et al. showed that telemedicine interventions, which involved the use of ECG data transmission, were significantly more effective in reducing hospitalizations due to HF when compared with standard care (Kotb et al., 2015). In the TIM-HF2 (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II) clinical trial, it was found that remote telemonitoring including home assessment of ECG, weight, blood pressure, and general health status in the context of a 24/7 support system reduced the number of days lost due

to unplanned cardiovascular (mainly HF) hospitalizations or death (Koehler et al., 2018). This study also documented a reduction in all-cause mortality for patients managed with telemedicine (Koehler et al., 2018). Seferovic et al. in a clinical practice update on HF recommended that home telemonitoring with a similar approach to the one used in TIM-HF2 may be considered for patients with HF in order to reduce the risk for recurrent cardiovascular and HF hospitalizations and cardiovascular death (Seferovic et al., 2019). They also suggested that the TIM-HF2 intervention protocol should be tested in other countries and different healthcare systems (Seferovic et al., 2019). A recent network meta-analysis of randomized controlled trials by Zhu et al. confirmed that compared to conventional healthcare, telemedicine interventions including ECG monitoring appears to be beneficial for patients with HF, particularly in reducing all-cause hospitalization, cardiac hospitalization, all-cause mortality, cardiac mortality, and the HF-related length of hospital stay (Zhu et al., 2020).

TABLE 3 Newly appearing arrhythmias on exercise. Comparison of no arrhythmias at rest and no on exercise group and no arrhythmias at rest and newly appearing on exercise group depending on the demographic and clinical characteristics, univariable analysis

TABLE 4 Achieving target training heart rate (ttHR) during training sessions. Comparison of groups of the patients with varying degrees of achieving the training heart rate depending on the demographic and clinical characteristics, univariable analysis

	The percentage of training sessions with the ttHR reached			p-Value
	>80% N = 152 (39.4%)	20–80% N = 130 (33.7%)	<20% 104 (26.9%)	
Gender				
Male	138 (90.8)	116 (89.2)	91 (87.5)	0.401
Female	14 (9.2)	14 (10.8)	13 (12.5)	
Age				
≤65 years	90 (59.2)	84 (64.6)	56 (53.8)	0.487
>65 years	62 (40.8)	46 (35.4)	48 (46.1)	
Basic cardiac rhythm				
Sinus rhythm	116 (76.3)	105 (80.8)	94 (90.4)	0.005
Atrial fibrillation	36 (23.7)	25 (19.2)	10 (9.6)	
Sinus rhythm	221 (78.4)	94 (90.4)	0.007	
Atrial fibrillation	61 (21.6)	10 (9.6)		
HF etiology				
Ischemic	105 (69.1)	84 (64.6)	65 (62.5)	0.263
Non-ischemic	47 (30.9)	46 (35.4)	39 (37.5)	
NYHA class				
I/II	119 (78.3)	108 (83.1)	95 (91.3)	0.006
III	33 (21.7)	22 (16.9)	9 (8.6)	
I/II	227 (80.5)	95 (91.3)	0.011	
III	55 (19.5)	9 (8.6)		
NT-proBNP (tercile)				
1 + 2	101 (66.5)	87 (66.9)	70 (67.3)	0.884
3	51 (33.5)	43 (33.1)	34 (32.7)	
LVEF (%)				
≤35	106 (69.7)	84 (64.6)	61 (58.6)	0.068
>35	46 (30.3)	46 (35.4)	43 (41.3)	
Delta pVO ₂ (mlO ₂ /kg/min)				
<2.0	93 (61.2)	79 (62.7)	73 (70.9)	0.128
≥2.0	59 (38.8)	47 (37.3)	30 (29.1)	
Diabetes mellitus				
Yes	58 (38.2)	37 (28.5)	38 (36.5)	0.646
No	94 (61.8)	93 (71.5)	66 (63.5)	

Note: >80% N - number of patients who achieved target training heart rate of more than 80% of the training sessions. 20–80% N - number of patients who achieved target training heart rate between 20% and 80% of the training sessions. <20% N - number of patients who achieved target training heart rate less than 20% of the training sessions.

Abbreviations: HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; ttHR, target training heart rate.

4.2 | Importance of ECG monitoring during cardiac telerehabilitation in HF patients

Piepoli et al. concluded that exercise training is recommended for stable NYHA class I–III HF patients (Piepoli et al., 2011). Supervision is mandatory during the initial phase of training program in HF patients. Continuous or frequent clinical monitoring (with the use of ECG monitoring) is also fundamental, particularly during the home

training phase (Fletcher et al., 2013; Piepoli et al., 2011). To date, only one single-center study assessed ECG recordings in detail in HF patients during home-based telemonitored cardiac rehabilitation. Piotrowicz et al. evaluated 11,534 ECG fragments recorded during telerehabilitation sessions in 75 stable HF patients with reduced LVEF ($30.2 \pm 8.2\%$) (Piotrowicz et al., 2012). These results do not differ from the results of this current subanalysis. The majority of the observed arrhythmias were single VPB and APB.

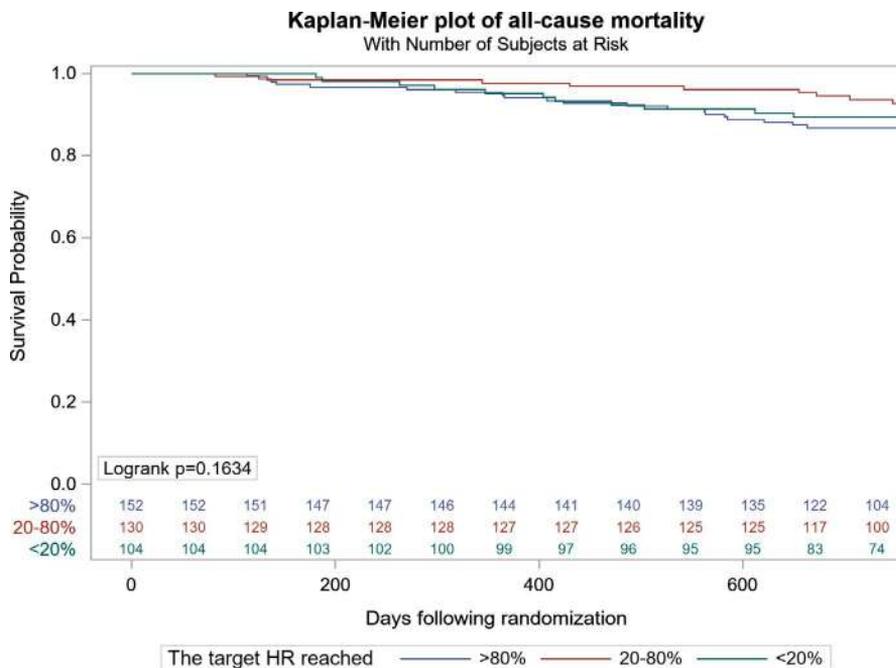


FIGURE 1 Kaplan-Meier plot of all-cause mortality-free survivals in subgroups achieved target training heart rate (HR) of more than 80% versus between 20% and 80% versus less than 20% of the training sessions

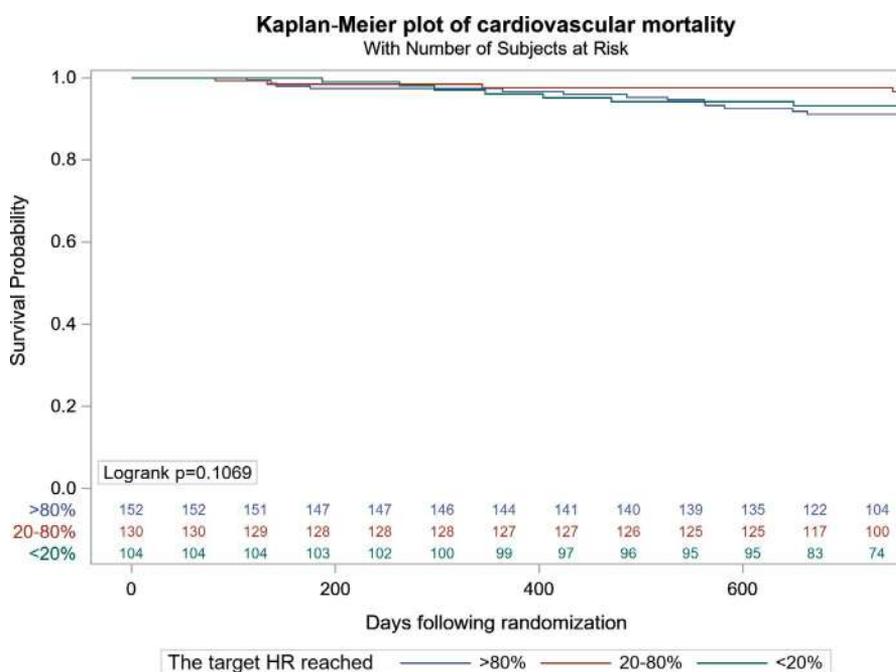


FIGURE 2 Kaplan-Meier plot of cardiovascular mortality-free survival in subgroups achieved target training heart rate (HR) of more than 80% versus between 20% and 80% versus less than 20% of the training sessions

The percentage of the patients who developed these arrhythmias was similar in both studies (69.3% vs. 76.4% of patients with VPB and 16% vs. 27.7% with APB). The incidence of AF was also similar (1.3% vs. 1%). This study demonstrates that in stable patients with guideline-based therapy, exercise training did not trigger significant arrhythmia requiring a change to the training workload (Piotrowicz et al., 2012). There are a few studies that investigated the cardiac telerehabilitation with ECG assessment during remote supervised exercise training sessions. Squires et al. studied transtelephonic ECG monitoring of cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease (Squires et al., 1991). Thirty-six of the 66 subjects enrolled to the study were classified as high-risk patients (due to LVEF <40%, history of significant ventricular arrhythmia). No serious

medical emergencies occurred during the monitored exercise sessions. The authors did however discover new arrhythmia in four cases. Giallauria et al. evaluated 15 HF patients (LVEF $31 \pm 9\%$) in home-based cardiac rehabilitation with telecardiology monitoring (Giallauria et al., 2006). They did not report any major adverse event during training sessions. In two subsequent single-center studies, no episodes of exercise-induced malignant arrhythmia were recorded (Piotrowicz et al., 2010, 2015).

The current TELEREH-HF subanalysis is the largest trial to date, which demonstrated that well-qualified, stable HF patients who underwent optimal “tailored” HCTR were not at risk in more than 16,000 training sessions. Additionally, our trial provides new insights on the sequential ECG monitoring during the home-based

FIGURE 3 Kaplan–Meier plot of all-cause hospitalization in subgroups achieved target training heart rate (HR) of more than 80% versus between 20% and 80% versus less than 20% of the training sessions

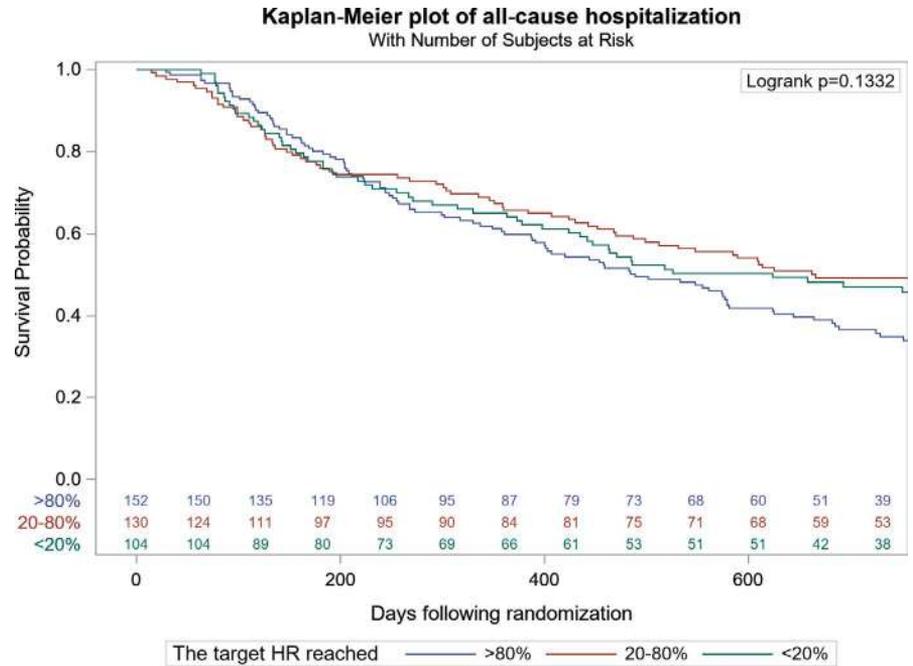
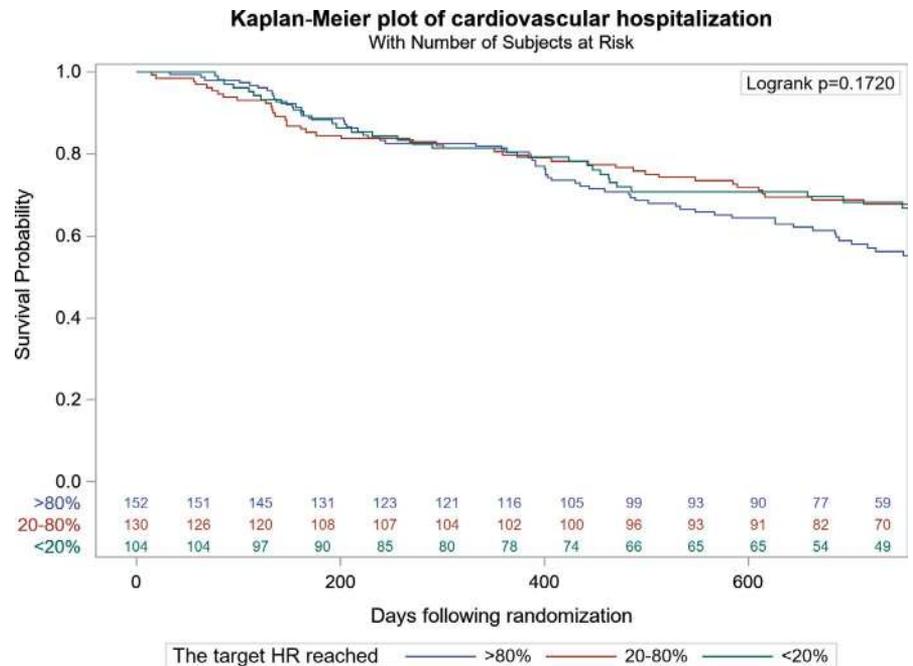


FIGURE 4 Kaplan–Meier plot of cardiovascular hospitalization in subgroups achieved target training heart rate (HR) of more than 80% versus between 20% and 80% versus less than 20% of the training sessions



telerehabilitation sessions in HF patients, which turned out to be a sufficient and safety form of the procedure.

Limited data exist on risk factors associated with cardiac arrhythmias during cardiac rehabilitation, especially in HF patients: Galante et al. identified diabetes and age over 70 as independent predictors associated with an increased risk in cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery (Galante et al., 2000). In the present study, none of the analyzed factors increased risk of arrhythmia in context of determining onset of the newly arrhythmias on exercise.

In our population, atrial fibrillation and NYHA class III identified patients who achieved above 80% of training sessions with ttHR reached. These findings are probably associated with excessive activation of sympathetic nervous system (including heart rate

acceleration) in HF patients, which increases with decreasing the NYHA functional class (Borovac et al., 2020). Furthermore, worse heart rate control on exertion among patients with atrial fibrillation was reported (Hilliard et al., 2008). Our data also indicate that achievement of ttHR in above 80% of training sessions was not a predictor of reducing the incidence of the outcomes (e.g., all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular hospitalization, HF hospitalization) in 2-year follow-up. In the studies on cardiac rehabilitation published so far, investigators have not analyzed the impact of the degree of ttHR achievement during training sessions on prognosis of HF patients.

In the main analysis of TELEREH-HF trail, researchers also did not find any other factor such as age, gender, Δ pVO₂, and HYHA

functional class that would have a positive impact on the outcomes (Piotrowicz et al., 2020).

4.3 | Limitations

It is possible that real-time continuous ECG monitoring would provide better insight, although its practical application would be difficult to implement on large scale. The forms of ECG telemonitoring (real-time vs. sequential monitoring) are still under research. In this study, only 10.5% of the participants in HCTR group were women, and therefore, care needs to be exercised when extrapolating the results for the female patient population.

5 | CONCLUSIONS

The most common arrhythmias during exercise training sessions in HF patients were ventricular and atrial premature beats. These arrhythmias did not result in any changes in rehabilitation and therapy regimen. Non-sustained ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation episodes were rare and in only one case of mildly symptomatic paroxysmal AF episode required the temporary suspension of the training program. The model of cardiac telerehabilitation in HF patients implemented in TELEREH-HF trial was safe without evidence for symptomatic cardiac arrhythmias requiring discontinuation of telerehabilitation. Sequential monitoring of ECG should be treated as sufficient to ensure the safety of the model of cardiac telerehabilitation in HF patients implemented in TELEREH-HF trial.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they were supported by the National Centre for Research and Development, Warsaw, Poland, Grant number STRATEGMED1/233547/13/NCBR/2015. The authors have had full control of all primary data, and they agree to allow the journal to review their data if requested.

ETHICAL APPROVAL

This study complied with the Declaration of Helsinki and the trial was approved by the local ethics committee (Local Bioethical Commission at the National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland).

AUTHOR CONTRIBUTION

Piotr Orzechowski contributed to conception/design of this subanalysis, interpretation of data, and drafting of the manuscript; Ryszard Piotrowicz, Ewa Piotrowicz, and Wojciech Zaręba contributed to conception/design of this subanalysis, interpretation of data, drafting of the manuscript, critical review, and supervision; Renata Głównyńska, Dominika Szalewska, Sławomir Pluta, and Robert Irzmański contributed to acquisition of data; Maciej Banach, Grzegorz Opolski, and Zbigniew Kalarus contributed to supervision; Ilona Kowalik and Michael J. Pencina contributed to statistical analysis.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Piotr Orzechowski  <https://orcid.org/0000-0003-3443-1231>

Ilona Kowalik  <https://orcid.org/0000-0002-8040-5109>

REFERENCES

- Ambrosetti, M., Abreu, A., Corrà, U., Davos, C. H., Hansen, D., Frederix, I., Iliou, M. C., Pedretti, R. F. E., Schmid, J.-P., Vigorito, C., Voller, H., Wilhelm, M., Piepoli, M. F., Bjarnason-Wehrens, B., Berger, T., Cohen-Solal, A., Cornelissen, V., Dendale, P., Doehner, W., ... Zwisler, A. O. (2020). Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the secondary prevention and rehabilitation section of the European association of preventive cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(5), 460–495. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
- Borovac, J. A., D'Amario, D., Bozic, J., & Glavas, D. (2020). Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World Journal of Cardiology*, 12(8), 373–408. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i8.373>
- Cleland, J. G., Louis, A. A., Rigby, A. S., Janssens, U., Balk, A. H., & Investigators, T.-E.-N.-H.-M.-S. (2005). Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1654–1664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.050>
- Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., & Williams, M. A. & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. (2013). Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>
- Galante, A., Pietroiusti, A., Cavazzini, C., Magrini, A., Bergamaschi, A., Sciarra, L., Chartouni, G., Legramante, J. M., & Carta, S. (2000). Incidence and risk factors associated with cardiac arrhythmias during rehabilitation after coronary artery bypass surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(7), 947–952. <https://doi.org/10.1053/apmr.2000.5587>
- Giallauria, F., Lucci, R., Pilerici, F., De Lorenzo, A., Manakos, A., Psaroudaki, M., Dagostino, M., Vitelli, A., Maresca, L., Del Forno, D., & Vigorito, C. (2006). Efficacy of telecardiology in improving the results of cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi per Le Malattie Del Torace*, 66(1), 8–12. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2006.536>
- Hilliard, A. A., Miller, T. D., Hodge, D. O., & Gibbons, R. J. (2008). Heart rate control in patients with atrial fibrillation referred for exercise testing. *The American Journal of Cardiology*, 102(6), 704–708. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.051>
- Koehler, F., Koehler, K., Deckwart, O., Prescher, S., Wegscheider, K., Kirwan, B. A., Winkler, S., Vettorazzi, E., Bruch, L., Oeff, M., Zugck, C., Doerr, G., Naegle, H., Störk, S., Butter, C., Sechtem, U., Angermann, C., Gola, G., Prondzinsky, R., Edelmann, F., ...

- Stangl, K. (2018). Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *The Lancet (London, England)*, 392(10152), 1047–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4)
- Kotb, A., Cameron, C., Hsieh, S., & Wells, G. (2015). Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure (HF): A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 10(2), e0118681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118681>
- Martirosyan, M., Caliskan, K., Theuns, D., & Szili-Torok, T. (2017). Remote monitoring of heart failure: Benefits for therapeutic decision making. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(7), 503–515. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1348229>
- Masarone, D., Limongelli, G., Ammendola, E., Verrengia, M., Gravino, R., & Pacileo, G. (2018). Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: An update. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11), 436. <https://doi.org/10.3390/jcm7110436>
- Piepoli, M. F., Conraads, V., Corrà, U., Dickstein, K., Francis, D. P., Jaarsma, T., McMurray, J., Pieske, B., Piotrowicz, E., Schmid, J. P., Anker, S. D., Solal, A. C., Filippatos, G. S., Hoes, A. W., Gielen, S., Giannuzzi, P., & Ponikowski, P. P. (2011). Exercise training in heart failure: From theory to practice. A consensus document of the heart failure association and the European association for cardiovascular prevention and rehabilitation. *European Journal of Heart Failure*, 13(4), 347–357. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr017>
- Piotrowicz, E., Baranowski, R., Bilinska, M., Stepnowska, M., Piotrowska, M., Wójcik, A., Korewicki, J., Chojnowska, L., Malek, L. A., Kłopotowski, M., Piotrowski, W., & Piotrowicz, R. (2010). A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: Effectiveness, quality of life, and adherence. *European Journal of Heart Failure*, 12(2), 164–171. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp181>
- Piotrowicz, E., Jasionowska, A., Banaszak-Bednarczyk, M., Gawilkowska, J., & Piotrowicz, R. (2012). ECG telemonitoring during home-based cardiac rehabilitation in heart failure patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 18(4), 193–197. <https://doi.org/10.1258/jtt.2012.111005>
- Piotrowicz, E., Pencina, M. J., Opolski, G., Zareba, W., Banach, M., Kowalik, I., Orzechowski, P., Szalewska, D., Pluta, S., Głowczyńska, R., Irmanski, R., Oreziak, A., Kalarus, Z., Lewicka, E., Cacko, A., Mierzynska, A., & Piotrowicz, R. (2020). Effects of a 9-Week hybrid comprehensive Telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, 5(3), 300–308. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5006>
- Piotrowicz, E., Piepoli, M. F., Jaarsma, T., Lambrinou, E., Coats, A. J., Schmid, J. P., Corrà, U., Agostoni, P., Dickstein, K., Seferović, P. M., Adamopoulos, S., & Ponikowski, P. P. (2016). Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *International Journal of Cardiology*, 220, 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.277>
- Piotrowicz, E., Piotrowicz, R., Opolski, G., Pencina, M., Banach, M., & Zareba, W. (2019). Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): A randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel group controlled trial—Study design and description of the intervention. *American Heart Journal*, 217, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.015>
- Piotrowicz, E., Zieliński, T., Bodalski, R., Rywik, T., Dobraszkievicz-Wasilewska, B., Sobieszkańska-Małek, M., Stepnowska, M., Przybylski, A., Browarek, A., Szumowski, Ł., Piotrowski, W., & Piotrowicz, R. (2015). Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices: A randomised controlled study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(11), 1368–1377. <https://doi.org/10.1177/2047487314551537>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H. ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., de Boer, R. A., Drexel, H., Ben Gal, T., Hill, L., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Anker, M. S., Lainscak, M., Lewis, B. S., McDonagh, T., Metra, M., Milicic, D., Mullens, W., ... Coats, A. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 21(10), 1169–1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
- Squires, R. W., Miller, T. D., Harn, T., Micheels, T. A., & Palma, T. A. (1991). Transtelephonic electrocardiographic monitoring of cardiac rehabilitation exercise sessions in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 67(11), 962–964. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90168-k](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90168-k)
- Villani, A., Malfatto, G., Compare, A., Della Rosa, F., Bellardita, L., Branzi, G., Molinari, E., & Parati, G. (2014). Clinical and psychological telemonitoring and telecare of high risk heart failure patients. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 20(8), 468–475. <https://doi.org/10.1177/1357633X14555644>
- Zhu, Y., Gu, X., & Xu, C. (2020). Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 25(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09801-5>

How to cite this article: Orzechowski, P., Piotrowicz, R., Zareba, W., Głowczyńska, R., Szalewska, D., Pluta, S., Irmanski, R., Kalarus, Z., Banach, M., Opolski, G., Pencina, M. J., Kowalik, I., & Piotrowicz, E. (2021). Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients—Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 26, e12887. <https://doi.org/10.1111/anec.12887>

Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHAbilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial

Piotr Orzechowski¹, Ryszard Piotrowicz^{2,3}, Wojciech Zareba⁴, Michael J. Pencina⁵, Ilona Kowalik², Ewa Komar⁶, Grzegorz Opolski⁷, Maciej Banach⁸, Renata Głowczyńska⁷, Dominika Szalewska⁹, Sławomir Pluta¹⁰, Robert Irzmański¹¹, Zbigniew Kalarus¹², Ewa Piotrowicz¹

¹Telecardiology Center, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

²National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

³College of Rehabilitation, Warsaw, Poland

⁴Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, USA

⁵Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University School of Medicine, Durham, USA

⁶Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

⁷1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

⁸Department of Hypertension, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

⁹Chair and Clinic of Rehabilitation Medicine, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹⁰Silesian Center for Heart Diseases, Zabrze, Poland

¹¹Department of Internal Medicine and Cardiac Rehabilitation, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

¹²Department of Cardiology, Congenital Heart Disease and Electrotherapy, Division of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Corresponding author:

Ewa Piotrowicz MD, PhD,
FESC

Telecardiology Center
National Institute
of Cardiology

42 Alpejska St

04-628 Warsaw, Poland

Phone: +48 22 3434664

Fax: +48 22 3434519

E-mail: epiotrowicz@ikard.pl

Submitted: 1 May 2021, Accepted: 11 May 2021

Online publication: 22 May 2021

Arch Med Sci

DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/136563>

Copyright © 2021 Termedia & Banach

Abstract

Introduction: Cardiac rehabilitation is a component of heart failure (HF) management, but its effect on ventricular arrhythmias is not well understood. We analyzed the antiarrhythmic effect of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) program and its influence on long-term cardiovascular mortality in HF patients taken from the TELEREHAbilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) trial.

Material and methods: We evaluated the presence of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) and frequent premature ventricular complexes ≥ 10 beats/hour (PVCs ≥ 10) in 24-hour ECG monitoring at baseline and after 9-week HCTR or usual care (UC) of 773 HF patients (NYHA I-III, LVEF $\leq 40\%$). Functional response for HCTR was assessed by changes – delta (Δ) – in peak oxygen consumption (pVO_2) as a result of comparing pVO_2 from the beginning and the end of the program.

Results: Among 143 patients with nsVT, arrhythmia subsided in 30.8% after HCTR. Similarly, among 165 patients randomized to UC who had nsVT 34.5% did not show it after 9 weeks ($p = 0.481$). There was no significant difference in the decrease in PVC ≥ 10 over 9 weeks between randomization arms (14.9% vs. 17.8%, respectively $p = 0.410$). Functional response for HCTR in $pVO_2 > 2.0$ ml/kg/min did not affect occurrence of arrhythmias. Multivariable analysis did not identify HCTR as an independent factor determining

improvement of nsVT or PVCs ≥ 10 . However, only in the HCTR group, the achievement of the antiarrhythmic effect significantly reduced the cardiovascular mortality in 2-year follow-up ($p < 0.001$).

Conclusions: Significant improvement in physical capacity after 9 weeks of HCTR did not correlate with the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT or PVCs ≥ 10 . An antiarrhythmic effect after the 9-week HCTR affected long-term cardiovascular mortality in HF patients.

Key words: ventricular arrhythmia, heart failure, telerehabilitation.

Introduction

Hybrid cardiac telerehabilitation is a novel component of heart failure (HF) management but its effect on ventricular arrhythmias (VA) is not well understood [1].

Ventricular arrhythmia is a common problem in patients with HF regardless of etiology. A number of studies have reported that 70–95% of HF patients have frequent premature ventricular complexes (PVCs), and 40–80% will manifest runs of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) [2]. The increase in VA represents a significant cause of morbidity and mortality.

According to the latest European Society of Cardiology (ESC) guidelines, all stable HF patients should participate in cardiac rehabilitation programs [3]. Cardiac rehabilitation is shown to improve physical capacity, quality of life and psychological well-being, which affect the prognosis by reducing mortality and hospitalization rate. One of the most important core components of rehabilitation is regular and tailored exercise training [3].

The problem of VA in the context of cardiac rehabilitation in HF patients should be considered in two aspects:

- occurrence of arrhythmias triggered by the exercise training, which acutely impacts the rehabilitation safety,
- potentially antiarrhythmic effect of the total rehabilitation process and its prognostic significance.

The first aspect has been discussed in some publications [4, 5], including previously published TELEREH-HF study results [6–8]. In the current study, we focus on the second aspect.

To date, studies on the influence of exercise training on VA in HF patients have been limited to small sample sized, non-randomized, mostly retrospective and single-center studies [4, 5, 9]. Moreover, there are still no papers that evaluate whether the reduction of VA after several weeks of the rehabilitation cycle affects the long-term prognosis.

Therefore the aim of the present study was to assess the antiarrhythmic effect of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) program and its influence on long-term cardiovascular mortality in the population of HF patients from

the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.

Material and methods

The design and primary results of the TELEREH-HF study (ClinicalTrials.gov NCT 02523560) have been published elsewhere [6, 7]. Briefly, the TELEREH-HF study was a randomized, prospective, multicenter (5 centers in Poland), open-label, parallel group-controlled trial comparing HCTR and UC in HF patients. This study enrolled 850 clinically stable HF patients New York Heart Association (NYHA) class I–III and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$ after a cardiovascular hospitalization within 6 months prior to randomization. Eligible patients were randomized in a 1 : 1 ratio to either HCTR plus UC or to UC only, using a web-based randomization system.

The study conduct was guided by good clinical practice, in accordance with the Declaration of Helsinki and the regulations applicable in Poland. The trial was approved by the local ethics committee. Each patient provided written informed consent. TELEREH-HF inclusion and exclusion criteria were previously described elsewhere [6, 7].

Intervention

The HCTR intervention encompassed telecare, telerehabilitation and remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices. The HCTR group patients underwent a 9-week HCTR program consisting of two stages: an initial stage (1 week) conducted in hospital and a basic stage (8 weeks) of home-based HCTR 5 times weekly. The telerehabilitation program encompassed three training modalities: endurance aerobic Nordic walking training, respiratory muscle training, and light resistance and strength exercises. A more detailed description of the intervention has been published previously [6, 7].

Holter electrocardiography

24-hour Holter ECG monitoring (12-channel, Holter digital recorder Lifecard CF, Del Mar Reynolds Medical UK/USA) was performed as part of the patients' assessments at entry and after completing the 9-week training program (HCTR group) or completing the 9-week observation (UC group).

24-hour Holter recordings (Holter ECG) were assessed using the analysis system Pathfinder SL, Spacelabs Healthcare.

The essential condition for including the patient in this analysis was to obtain good quality Holter ECG for each patient. Rigorous quality control was performed on all Holter ECG studies by a trained physician.

Holter analysis methods

In our study we focused on the occurrence of prognostically significant VA. We considered the presence of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) and frequent premature ventricular complexes ≥ 10 beats per hour (PVCs ≥ 10) on Holter ECG as factors linked to an increased risk for cardiac mortality in HF patients [10, 11]. We conducted quantitative (number of PVCs) and qualitative (presence or absence of nsVT) analysis of VA at baseline (H-0) and after 9 weeks (H-9) in both HCTR and UC groups. We assessed the differences in VA incidence before and after the 9-week telerehabilitation (HCTR group) or before and after the 9-week observation (UC group) in each group (within-group analysis) and between the groups.

After Holter ECG monitoring assessment at H-0 and H-9 for nsVT and PVCs ≥ 10 , we divided HCTR and UC group patients into three subgroups: improvement, no change and worsening based on presence or absent of nsVT or PVCs ≥ 10 in H-0 and H-9.

The improvement effect on nsVT was defined as presence of nsVT at baseline Holter ECG (H-0: nsVT+) and absence in Holter ECG after 9 weeks of HCTR or after a 9-week observation in UC (H-9: nsVT-).

Patients with absence of nsVT at baseline Holter ECG (H-0: nsVT-) and presence after 9 weeks (H-9: nsVT+) were assigned to the worsening subgroup.

Analogously, we defined patient subgroups for quantitative analysis of VA: improvement as the presence of PVCs ≥ 10 at baseline Holter (H-0: PVCs ≥ 10 (+)) and absence after 9 weeks (H-9: PVCs ≥ 10 (-)), and worsening as H-0: PVCs ≥ 10 (-) and H-9: PVCs ≥ 10 (+), respectively.

Functional response for HCTR was assessed by changes – delta (Δ) – in peak oxygen consumption (pVO_2) in the cardiopulmonary exercise test (CPET) as a result of comparing pVO_2 from the beginning and the end of the program.

In uni- and multivariable analyses 14 demographic and clinical factors (gender, age, HF etiology, LVEF, pVO_2 , ΔpVO_2 , Δ percent predicted pVO_2 (% pVO_2), N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide level (NT-proBNP), estimated glomerular filtration rate, basic cardiac rhythm, presence/absence of diabetes mellitus, NYHA functional class, presence/absence of cardiac re-

synchronization therapy or implantable cardioverter defibrillator) were considered.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to report the characteristics of the patients at baseline. The continuous variables are presented as means \pm SD or as medians and inter-quartile ranges for normally and non-normally distributed data. The categorical variables are presented as counts and percentages. For between-group comparisons Student's *t*-test, the Wilcoxon rank-sum test, the χ^2 test of independence or Fisher's exact test was used, as appropriate. The ordinal variable (NYHA) was compared using Cochran-Mantel-Haenszel modified ridit scores (row mean scores statistic). In the main analysis for improvement or deterioration estimated on the basis of nsVT or PVC, patients were first stratified into 2 categories according to their demographic or clinical characteristics. For this purpose, continuous variables (age, LVEF, pVO_2) were dichotomized (NT-proBNP according to the worst tertile vs. the other two tertiles). Subsequently, the relative benefit of improvement (RB) or relative risk of worsening (RR) with their 95% confidence limit (CL) of the subgroups was calculated and the homogeneity of RR or RB was assessed by the Breslow-Day test. After that, multivariable logistic regression analysis was used to identify independent improvement or deterioration predictors. Variables were selected in the stepwise selection manner. Cardiovascular survival curves were constructed using Kaplan-Meier methods and compared by the log-rank test with Bonferroni correction to the raw *p*-values of the paired tests. A significance level of 0.05 was required to allow a variable into the model and for a variable to stay in the model. Areas under the receiver operating characteristics curves (C-statistic) were calculated with 95% confidence intervals (95% CI). Two-tailed *p*-values of 0.05 or less were considered to indicate statistical significance. SAS software, version 9.4, was used for all analyses.

Results

We evaluated 1562 Holter ECG recordings of 781 patients (two recordings for each patient). Seven hundred seventy-two Holter ECG recordings were from the HCTR arm and 790 from the UC arm. Due to the poor quality Holter ECG recording, we excluded 4 patients from each group. Finally, 764 Holter ECG recordings from the HCTR arm and 782 from the UC arm were included in our subanalysis (Figure 1).

Study arms were not significantly different in terms of demographic data, baseline clinical parameters and treatment. Patients' characteristics and clinical data at baseline are presented in Table I.

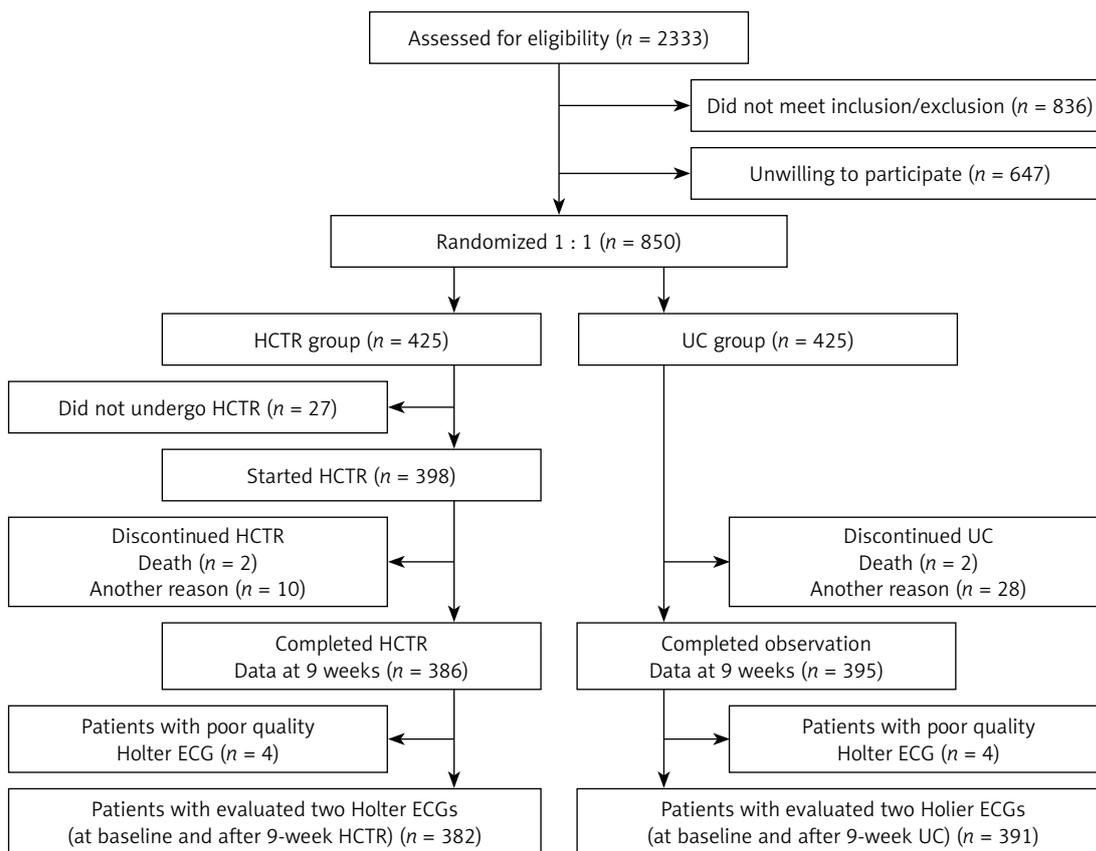


Figure 1. Study flow diagram

HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, UC – usual care, ECG – electrocardiography.

Non-sustained ventricular tachycardia and PVCs ≥ 10 in HCTR vs. UC group

An improvement effect in nsVT was found in 44 (30.8%) patients in the HCTR group and 57 (34.5%) patients in the UC group and the difference between groups was not statistically significant ($p = 0.481$). A worsening effect on nsVT was observed in 23% and 20.3% patients ($p = 0.487$), respectively.

There were also no statistically significant differences between HCTR and UC groups in the improvement ($p = 0.41$) or worsening ($p = 0.964$) effect on PVCs ≥ 10 (Table II).

Demographic/clinical characteristics and effect on nsVT in HCTR vs. UC group

Comparison of the improvement in nsVT in the HCTR and UC groups depending on the 14 demographic and clinical characteristics did not show significant differences between groups (Table III).

Comparison of the worsening in nsVT in the HCTR and UC groups depending on the 14 demographic and clinical characteristics also did not show significant differences between groups (Table IV).

Demographic/clinical characteristics and effect on PVCs ≥ 10 in HCTR vs. UC group

Comparison of the improvement in PVCs ≥ 10 in the HCTR and UC groups depending on 14 demographic and clinical characteristics did not show significant differences between groups.

The univariable analysis revealed LVEF $> 35\%$ in the UC group as a statistically significant predictor of the improvement effect on PVCs ≥ 10 . Furthermore, LVEF $> 35\%$ was significantly more predictive in the UC group than HCTR group (12.9% vs. 29.1%, $p = 0.03$) (Table V).

Comparison of the worsening in PVCs ≥ 10 in the HCTR and UC groups depending on the 14 demographic and clinical characteristics did not show significant differences between groups. The statistically significant predictor of the worsening effect on PVCs ≥ 10 in univariable analysis was the presence of CRT in the UC group (16.35 vs. 42.9%, $p = 0.009$) (Table VI).

Improvement/worsening effect on nsVT or PVCs ≥ 10 in the entire population

Finally, multivariable analysis of the entire population (both HCTR and UC groups) that includ-

Table I. Baseline characteristics

Characteristic	HCTR (n = 382)	UC (n = 391)	P-value
Males, n (%)	342 (89.5)	347 (88.7)	0.727
Age, mean ± SD [years]	62.1 ±10.8	61.9 ±10.3	0.701
Left ventricular ejection fraction, mean ± SD [%]	31.0 ±6.9	30.3 ±7.0	0.168
Atrial fibrillation or atrial flutter, n (%)	76 (19.9)	73 (18.7)	0.666
BMI, mean ± SD [kg/m ²]	28.8 ±5.1	29.1 ±4.7	0.397
Heart failure etiology, n (%):			
Ischemic	253 (66.2)	249 (63.7)	0.458
Nonischemic	129 (33.8)	142 (36.3)	
Medical history, n (%):			
Myocardial infarction	226 (59.2)	217 (55.5)	0.303
Angioplasty	185 (48.4)	178 (45.5)	0.418
Coronary artery bypass grafting	58 (15.2)	63 (16.1)	0.722
Hypertension	226 (59.2)	250 (63.9)	0.172
Diabetes mellitus	129 (33.8)	134 (34.3)	0.883
Stroke	21 (5.5)	28 (7.2)	0.343
Chronic kidney disease	71 (18.6)	63 (16.1)	0.364
Hyperlipidemia	189 (49.5)	170 (43.5)	0.095
Depression*	74 (22.9)	87 (26.6)	0.275
Functional status according to New York Heart Association class, n (%):			
I	51 (13.4)	48 (12.3)	0.387
II	271 (70.9)	267 (68.3)	
III	60 (15.7)	76 (19.4)	
Treatment, n (%):			
β-Blocker	367 (96.1)	383 (97.9)	0.124
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin-receptor blockers	357 (93.5)	367 (93.9)	0.817
Digoxin	47 (12.3)	50 (12.8)	0.839
Loop diuretics	279 (73.0)	306 (78.3)	0.091
Spironolactone/eplerenone	316 (82.7)	320 (81.8)	0.748
Aspirin/clopidogrel	218 (57.1)	222 (56.8)	0.735
Anticoagulants	113 (29.6)	119 (30.4)	0.796
Novel oral anticoagulants	61 (16.0)	54 (13.8)	0.399
Statins	318 (81.9)	321 (82.1)	0.954
Cardiovascular implantable electronic devices	301 (78.8)	319 (81.6)	0.330
Implantable cardioverter-defibrillator	190 (63.1)	206 (64.6)	0.964
Cardiac resynchronization therapy with pacemaker function	4 (1.3)	4 (1.3)	
Cardiac resynchronization therapy and cardioverter-defibrillator	104 (34.5)	105 (32.9)	

BMI – body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared). *Defined by a Beck Depression Inventory-II score of more than 13 points. HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation; UC – usual care.

ed HCTR and UC as explanatory variables was performed (Table VII). In relation to nsVT, female gender (OR = 2.39, 95% CI: 1.07–5.34, *p* = 0.034) and LVEF > 35% (OR = 2.95, 95% CI: 1.72–5.06, *p* < 0.0001) were the only independent factors of the improvement effect and NYHA III was the only

independent factor of the worsening effect (OR = 1.81, 95% CI: 1.05–3.12, *p* = 0.032). In relation to PVCs ≥ 10, age < 62 years (OR = 2.13, 95% CI: 1.28–3.52, *p* = 0.03) and NYHA I or II (OR = 2.23, 95% CI: 1.03–4.86, *p* = 0.042) were the only independent factors of the improvement effect and

Table II. Hybrid comprehensive telerehabilitation vs usual care: impact (improvement, no change, worsening) on non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) and premature ventricular complexes ≥ 10 beats per hour (PVCs ≥ 10)

Holter ECG monitoring results		HCTR (n = 382)	UC (n = 391)	P-value
H-0	H-9			
nsVT (+)	All patients	143 (37.4%)	165 (42.2%)	0.176
	nsVT (-) Improvement	44 (30.8%)	57 (34.5%)	0.481
	nsVT (+) No change	99 (69.2%)	108 (65.5%)	
nsVT (-)	All patients	239 (62.6%)	226 (57.8%)	0.176
	nsVT (+) Worsening	55 (23.0%)	46 (20.3%)	0.481
	ns VT (-) No change	184 (77.0%)	180 (79.7%)	
PVC ≥ 10 (+)	All patients	221 (57.8%)	242 (61.9%)	0.252
	PVC ≥ 10 (-) Improvement	33 (14.9%)	43 (17.8%)	0.410
	PVC ≥ 10 (+) No change	188 (85.1%)	199 (82.2%)	
PVC ≥ 10 (-)	All patients	161 (42.2%)	149 (38.1%)	0.252
	PVC ≥ 10 (+) Worsening	36 (22.4%)	33 (22.2%)	0.964
	PVC ≥ 10 (-) No change	125 (77.6%)	116 (77.8%)	

H-0 – Holter at baseline, H-9 – Holter after 9 weeks, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, Improvement – (+) in H-0 and (-) in H-9, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, nsVT (+) – presence of nsVT in ECG Holter, nsVT (-) – absence of nsVT in ECG Holter, PVCs – premature ventricular complexes, PVC ≥ 10 (+) – presence PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, PVC ≥ 10 (-) – absence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter; UC, usual care, Worsening – (-) in H-0 and (+) in H-9.

diabetes mellitus was the only independent factor of the worsening effect (OR = 3.41, 95% CI: 1.95–5.97, $p < 0.001$).

It is worth emphasizing that the overall prognostic association of clinical and demographic variables with the improvement/worsening of nsVT or PVCs ≥ 10 was weak to moderate as indicated by the model C statistics in the 0.54 to 0.64 range (Table VII).

Functional effectiveness of HCTR versus improvement/worsening effect in relation to nsVT or PVCs ≥ 10

In all the analyses presented above, we took into account the importance of the physical capacity improvement/lack of improvement after 9 weeks of telerehabilitation (Δ pVO₂) in CPET ≥ 2.0 ml/kg/min and $\Delta\%$ pVO₂ $\geq 6\%$. Functional response after 9 weeks of HCTR did not affect the occurrence of nsVT or PVCs ≥ 10 (Tables III–VII).

Improvement effect on nsVT and long-term prognosis

In the HCTR group, the achievement of an antiarrhythmic effect significantly reduced the cardiovascular mortality in 2-year follow-up; logrank $p < 0.001$ (Figure 2, Table VIII). In the UC group, favorable effects in terms of prognosis were not observed.

Discussion

Our study is the first large, randomized trial with a control group that attempts to analyze the

impact of home-based cardiac telerehabilitation on the incidence of prognostically significant VA in HF patients with reduced LVEF.

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of 9-week telerehabilitation on VA and its influence on long-term cardiovascular mortality in a large group of HF patients. Previously published results of the TELEREH-HF study demonstrated improvements in functional outcomes evaluated by pVO₂ in CPET, after 9 weeks of HCTR [6]. The main finding of the current subanalysis is that when compared to 9-week UC, the 9-week HCTR was not associated with changes in VA that would raise safety concerns: changes in the occurrence of nsVT and frequent PVCs ≥ 10 were similar after 9 weeks after both types of management in HF patients. There was no significant difference between HCTR and UC groups regarding the improvement/worsening of the above-mentioned arrhythmias after 9 weeks of performing both procedures.

The fact that arrhythmias did not worsen confirms previously published data on the safety of the tested modalities. However, the lack of improvement in arrhythmias in the HCTR group may raise questions and requires consideration. It should be explained why, on the one hand, prognostically significant improvement in physical capacity after 9 weeks of HCTR did not correlate with the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT. On the other hand, the antiarrhythmic effect after the 9-week HCTR significantly reduced cardiovascular mortality in long-term follow-up.

Table III. Comparison of improvement effect on nsVT (nsVT (+) in H-0 and nsVT(-) in H-9) in the HCTR and UC groups depending on the demographic and clinical characteristics – univariable analysis and group heterogeneity in terms of relative benefit analysis

Variable	HCTR H-0: nsVT (+) N = 143	UC H-0: nsVT (+) N = 165	Relative benefit [95% CI]	P-value: HCTR vs. UC	P-value: heterogeneity of relative benefits
Improvement nsVT(-) in H-9	44 (30.8%)	57 (34.5%)	0.89 [0.64–1.23]	0.481	
Gender:					
Male	37 (28.7%)	50 (33.1%)	0.87 [0.61–1.23]	0.425	0.795
Female	7 (50.0%)	7 (50.0%)	1.00 [0.47–2.10]	1.000	
Age [years]:					
< 62	21 (36.2%)	27 (32.9%)	1.10 [0.69–1.74]	0.687	0.248
≥ 62	23 (27.1%)	30 (36.1%)	0.75 [0.48–1.18]	0.205	
Heart failure etiology:					
Ischemic	25 (28.1%)	32 (33.0%)	0.85 [0.55–1.32]	0.469	0.743
Nonischemic	19 (35.2%)	25 (36.8%)	0.96 [0.59–1.54]	0.857	
Left ventricular injection fraction (%):					
≤ 35	27 (25.5%)	35 (27.8%)	0.92 [0.60–1.41]	0.692	0.582
> 35	17 (45.9%)	22 (56.4%)	0.81 [0.52–1.27]	0.362	
pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 14	13 (29.5%)	22 (32.8%)	0.90 [0.51–1.59]	0.715	0.907
≥ 14	31 (31.3%)	35 (36.1%)	0.87 [0.59–1.29]	0.480	
Δ pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 2.0	31 (29.5%)	42 (34.7%)	0.85 [0.58–1.25]	0.406	0.577
≥ 2.0	13 (35.1%)	12 (33.3%)	1.05 [0.56–2.00]	0.871	
Δ % pVO ₂ (%):					
< 6	29 (30.5%)	42 (37.2%)	0.82 [0.56–1.21]	0.314	0.341
≥ 6	15 (31.9%)	12 (27.3%)	1.17 [0.62–2.22]	0.628	
NT-proBNP (tercile):					
1 + 2	25 (32.5%)	39 (41.9%)	0.77 [0.52–1.16]	0.205	0.231
3	19 (28.8%)	18 (25.0%)	1.15 [0.66–2.00]	0.616	
Estimated glomerular filtration rate [ml/min]:					
< 60	13 (25.0%)	14 (26.9%)	0.93 [0.48–1.78]	0.823	0.892
≥ 60	31 (34.1%)	43 (38.1%)	0.90 [0.62–1.30]	0.556	
Basic cardiac rhythm:					
Sinus rhythm	33 (31.7%)	41 (32.5%)	0.98 [0.67–1.43]	0.896	0.302
Atrial fibrillation	11 (28.2%)	16 (42.1%)	0.67 [0.36–1.25]	0.201	
Diabetes mellitus:					
Yes	12 (24.0%)	17 (30.4%)	0.79 [0.42–1.49]	0.464	0.675
No	32 (34.4%)	40 (36.7%)	0.94 [0.65–1.36]	0.735	
New York Heart Association class:					
I/II	37 (31.1%)	47 (35.6%)	0.87 [0.61–1.24]	0.449	0.818
III	7 (29.2%)	10 (30.3%)	0.96 [0.43–2.16]	0.926	
Cardiac resynchronization therapy:					
Yes	13 (29.5%)	12 (25.0%)	1.18 [0.60–2.31]	0.624	0.321
No	31 (31.3%)	45 (38.5%)	0.81 [0.56–1.18]	0.273	
Implantable cardioverter defibrillator:					
Yes	18 (23.7%)	34 (35.8%)	0.66 [0.41–1.07]	0.087	0.088
No	26 (38.8%)	23 (32.9%)	1.18 [0.75–1.85]	0.468	

H-0 – Holter at baseline, H-9 – Holter after 9 weeks, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation; heterogeneity of relative benefits, p-value for null hypothesis testing equality of relative benefits in subgroups, pVO₂ – peak oxygen consumption, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, nsVT (+) – presence of nsVT in ECG Holter, nsVT (-) – absence of nsVT in ECG Holter, NT-proBNP – N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide; Relative benefit, the ratio of benefits of the HCTR group and the UC group, UC – usual care.

Table IV. Comparison of worsening on nsVT [nsVT (-) in H-0 and nsVT(+) in H-9] in the HCTR and UC groups depending on the demographic and clinical characteristics – univariable analysis and group heterogeneity in terms of relative risk analysis

Variable	HCTR H-0: nsVT (-) N = 239	UC H-0: nsVT (-) N = 226	Relative risk [95% CI]	P-value: HCTR vs. UC	P-value: heterogeneity of relative risks
Worsening nsVT(+) in H-9	55 (23.0%)	46 (20.4%)	1.13 [0.80–1.60]	0.487	
Gender:					
Male	50 (23.5%)	43 (21.9%)	1.07 [0.75–1.53]	0.711	0.407
Female	5 (19.2%)	3 (10.0%)	1.92 [0.51–7.28]	0.451	
Age [years]:					
< 62	22 (18.6%)	22 (19.6%)	0.95 [0.56–1.61]	0.847	0.372
≥ 62	33 (27.3%)	24 (21.1%)	1.30 [0.82–2.05]	0.266	
Heart failure etiology:					
Ischemic	42 (25.6%)	28 (18.4%)	1.39 [0.91–2.12]	0.124	0.083
Nonischemic	13 (17.3%)	18 (24.3%)	0.71 [0.38–1.35]	0.293	
Left ventricular injection fraction (%):					
≤ 35	38 (26.9%)	31 (21.4%)	1.26 [0.83–1.91]	0.271	0.422
> 35	17 (17.3%)	15 (18.5%)	0.94 [0.50–1.76]	0.839	
pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 14	21 (30.0%)	13 (21.0%)	1.43 [0.78–2.61]	0.236	0.319
≥ 14	34 (20.1%)	33 (20.2%)	0.99 [0.65–1.52]	0.977	
ΔpVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 2.0	27 (19.0%)	36 (21.1%)	0.90 [0.58–1.41]	0.654	0.235
≥ 2.0	27 (28.1%)	10 (19.6%)	1.43 [0.76–2.72]	0.257	
Δ% pVO ₂ (%):					
< 6	32 (22.5%)	35 (20.6%)	1.09 [0.72–1.67]	0.677	0.980
≥ 6	22 (22.9%)	11 (21.1%)	1.08 [0.57–2.06]	0.805	
NTproBNP (tercile):					
1 + 2	42 (23.6%)	28 (17.8%)	1.32 [0.86–2.03]	0.196	0.213
3	13 (21.3%)	18 (26.1%)	0.82 [0.44–1.53]	0.524	
Estimated glomerular filtration rate [ml/min]:					
< 60	17 (18.9%)	15 (21.4%)	0.88 [0.47–1.64]	0.690	0.319
≥ 60	38 [25.5%]	31 (19.9%)	1.28 [0.85–1.95]	0.240	
Basic cardiac rhythm:					
Sinus rhythm	48 (24.0%)	38 (19.9%)	1.21 [0.83–1.76]	0.327	0.412
Atrial fibrillation	7 (18.9%)	8 (23.5%)	0.80 [0.33–1.98]	0.634	
Diabetes mellitus:					
Yes	20 (25.3%)	19 (24.4%)	1.04 [0.60–1.79]	0.890	0.707
No	35 (21.9%)	27 (18.2%)	1.20 [0.76–1.88]	0.427	
New York Heart Association class:					
I/II	45 (22.2%)	32 (17.5%)	1.27 [0.84–1.90]	0.250	0.347
III	10 (27.8%)	14 (32.6%)	0.85 [0.43–1.68]	0.645	
Cardiac resynchronization therapy:					
Yes	17 (26.6%)	16 (26.2%)	1.01 [0.56–1.82]	0.966	0.676
No	38 (21.7%)	30 (18.2%)	1.19 [0.78–1.83]	0.416	
Implantable cardioverter defibrillator:					
Yes	28 (24.6%)	20 (18.0%)	1.36 [0.82–2.27]	0.231	0.318
No	27 (21.6%)	26 (22.6%)	0.95 [0.59–1.54]	0.851	

H-0 – Holter at baseline, H-9 – Holter after 9 weeks, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation; heterogeneity of relative risks, P-value for null hypothesis testing equality of relative risks in subgroups, pVO₂ – peak oxygen consumption, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, nsVT (+) – presence of nsVT in ECG Holter, nsVT (-) – absence of nsVT in ECG Holter, NT-proBNP – N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide, relative risk – the ratio of risks of the HCTR group and the UC group, UC – usual care.

Table V. Comparison of improvement in PVC ≥ 10 (PVC ≥ 10 (+) in H-0 and PVC ≥ 10 (-) in H-9) in the HCTR and UC groups depending on the demographic and clinical characteristics – univariable analysis and group heterogeneity in terms of relative benefit analysis

Variable	HCTR H-0: PVC ≥ 10 (+) N = 221	UC H-0: PVC ≥ 10 (+) N = 242	Relative benefit [95% CI]	P-value: HCTR vs. UC	P-value: heterogeneity of relative benefits
Improvement H-9: PVC ≥ 10 (-)	33 (14.9%)	43 (17.8%)	0.84 [0.55–1.27]	0.411	
Gender:					
Male	31 (15.2%)	40 (17.9%)	0.85 [0.55–1.31]	0.460	0.835
Female	2 (11.8%)	3 (16.7%)	0.71 [0.13–3.72]	1.000	
Age [years]:					
< 62	21 (23.6%)	25 (21.5%)	1.09 [0.66–1.82]	0.728	0.225
≥ 62	12 (9.1%)	18 (14.3%)	0.64 [0.32–1.27]	0.193	
Heart failure etiology:					
Ischemic	18 (12.2%)	27 (16.9%)	0.72 [0.41–1.25]	0.240	0.388
Nonischemic	15 (20.5%)	16 (19.5%)	1.05 [0.56–1.98]	0.872	
Left ventricular injection fraction (%):					
≤ 35	25 (15.7%)	27 (14.4%)	1.09 [0.66–1.80]	0.739	0.046
> 35	8 (12.9%)	16 (29.1%) ³	0.44 [0.21–0.95]	0.030	
pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 14	6 (8.2%)	13 (14.6%)	0.56 [0.22–1.41]	0.209	0.326
≥ 14	27 (18.2%)	30 (19.7%)	0.92 [0.58–1.48]	0.742	
Δ pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 2.0	22 (13.9%)	34 (19.0%)	0.73 [0.45–1.20]	0.212	0.138
≥ 2.0	11 (18.0%)	6 (11.3%)	1.59 [0.63–4.02]	0.316	
$\Delta\%$ pVO ₂ (%):					
< 6	20 (13.8%)	33 (18.9%)	0.73 [0.44–1.22]	0.225	0.178
≥ 6	13 (17.6%)	7 (12.3%)	1.43 [0.61–3.35]	0.404	
NTproBNP (tercile):					
1 + 2	24 (17.8%)	25 (18.2%)	0.97 [0.59–1.62]	0.920	0.316
3	9 (10.5%)	18 (17.1%)	0.61 [0.29–1.29]	0.187	
Estimated glomerular filtration rate [ml/min]:					
< 60	10 (12.3%)	13 (17.3%)	0.71 [0.33–1.53]	0.380	0.596
≥ 60	23 (16.4%)	30 (18.0%)	0.91 [0.56–1.50]	0.723	
Basic cardiac rhythm:					
Sinus rhythm	28 (16.7%)	32 (16.7%)	0.99 [0.63–1.58]	0.982	0.121
Atrial fibrillation	5 (9.4%)	11 (22.0%)	0.43 [0.16–1.15]	0.078	
Diabetes mellitus:					
Yes	14 (17.11)	12 (13.9%)	1.22 [0.60–2.49]	0.576	0.195
No	19 (13.7%)	31 (19.9%)	0.69 [0.41–1.16]	0.156	
New York Heart Association class:					
I/II	31 (16.9%)	37 (19.7%)	0.86 [0.56–1.33]	0.495	0.475
III	2 (5.3%)	6 (11.1%)	0.47 [0.10–2.22]	0.463	
Cardiac resynchronization therapy:					
Yes	11 (16.9%)	9 (12.2%)	1.39 [0.62–3.15]	0.425	0.147
No	22 (14.1%)	34 (20.2%)	0.70 [0.43–1.14]	0.144	
Implantable cardioverter defibrillator:					
Yes	20 (16.9%)	26 (18.8%)	0.90 [0.53–1.53]	0.694	0.737
No	13 (12.6%)	17 (16.4%)	0.77 [0.40–1.51]	0.447	

H-0 – Holter at baseline, H-9 – Holter after 9 weeks, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, heterogeneity of relative benefits – p-value for null hypothesis testing equality of relative benefits in subgroups, pVO₂ – peak oxygen consumption, NT-proBNP – N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide, PVCs – premature ventricular complexes, PVC ≥ 10 (+) – presence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, PVC ≥ 10 (-) – absence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, relative benefit – the ratio of benefits of the HCTR group and the UC group, UC – usual care.

Table VI. Comparison of worsening in PVCs ≥ 10 [PVC ≥ 10 (-) in H-0 and PVC ≥ 10 (+) in H-9] in the HCTR and UC groups depending on the demographic and clinical characteristics – univariable analysis and group heterogeneity in terms of relative risk analysis

Variable	HCTR H-0: PVC ≥ 10 (-) N = 161	UC H-0: PVC ≥ 10 (-) N = 149	Relative risk [95% CI]	P-value: HCTR vs. UC	P-value: heterogeneity of relative risks
Worsening H-9: PVC ≥ 10 (+)	36 (22.4%)	33 (22.1%)	1.01 [0.67–1.53]	0.964	
Gender:					
Male	32 (23.2%)	28 (22.8%)	1.02 [0.65–1.59]	0.935	0.854
Female	4 (17.4%)	5 (19.2%)	0.90 [0.28–2.97]	1.000	
Age [years]:					
< 62	17 (19.5%)	13 (16.7%)	1.17 [0.61–2.26]	0.633	0.562
≥ 62	19 (25.7%)	20 (28.2%)	0.91 [0.53–1.56]	0.735	
Heart failure etiology:					
Ischemic	28 (26.7%)	24 (27.0%)	0.99 [0.62–1.58]	0.963	0.946
Nonischemic	8 (14.3%)	9 (15.0%)	0.95 [0.40–2.30]	0.913	
Left ventricular injection fraction (%):					
≤ 35	21 (23.9%)	23 (27.4%)	0.87 [0.52–1.45]	0.597	0.345
> 35	15 (20.5%)	10 (15.4%)	1.34 [0.65–2.76]	0.432	
pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 14	12 (29.3%)	11 (27.5%)	1.06 [0.53–2.13]	0.860	0.853
≥ 14	24 (20.0%)	22 (20.4%)	0.98 [0.59–1.65]	0.944	
Δ pVO ₂ [ml/kg/min]:					
< 2.0	18 (20.2%)	29 (25.7%)	0.79 [0.47–1.32]	0.364	0.070
> 2.0	18 (25.0%)	4 (11.8%)	2.12 [0.77–5.80]	0.117	
$\Delta\%$ pVO ₂ (%):					
< 6	19 (20.6%)	26 (24.1%)	0.86 [0.51–1.45]	0.563	0.323
> 6	17 (25.6%)	7 (17.9%)	1.37 [0.30–3.02]	0.422	
NTproBNP (tercile):					
1 + 2	19 (15.8%)	23 (20.4%)	0.78 [0.45–1.35]	0.370	0.123
3	17 (41.5%)	10 (27.8%)	1.49 [0.79–2.83]	0.209	
Estimated glomerular filtration rate [ml/min]:					
< 60	18 (29.5%)	14 (29.8%)	0.99 [0.55–1.78]	0.975	0.959
≥ 60	18 [18.0%]	19 (18.6%)	0.97 [0.54–1.73]	0.908	
Basic cardiac rhythm:					
Sinus rhythm	30 (22.1%)	30 (23.8%)	0.93 [0.59–1.44]	0.736	0.433
Atrial fibrillation	5 (21.7%)	3 (13.6%)	1.59 [0.43–5.89]	0.699	
Diabetes mellitus:					
Yes	16 (34.0%)	20 (41.7%)	0.82 [0.49–1.37]	0.444	0.228
No	20 (17.5%)	13 (12.9%)	1.36 [0.72–2.60]	0.343	
New York Heart Association class:					
I/II	29 (20.9%)	24 (18.9%)	1.10 [0.68–1.79]	0.688	0.460
III	7 (31.8%)	9 (40.9%)	0.78 [0.35–1.72]	0.531	
Cardiac resynchronization therapy:					
Yes	7 (16.3%)	15 (42.9%)	0.38 [0.17–0.83]	0.009	0.002
No	29 (24.6%)	18 (15.8%)	1.56 [0.92–2.64]	0.096	
Implantable cardioverter defibrillator:					
Yes	20 (27.8%)	12 (17.7%)	1.57 [0.83–2.97]	0.154	0.057
No	16 (18.0%)	21 (25.9%)	0.69 [0.39–1.23]	0.210	

H-0 – Holter at baseline, H-9 – Holter after 9 weeks, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, heterogeneity of relative risks – p-value for null hypothesis testing equality of relative risks in subgroups, pVO₂ – peak oxygen consumption, NT-proBNP – N-terminal fragments of B-type natriuretic peptide, PVCs – premature ventricular complexes, PVC ≥ 10 (+) – presence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, PVC ≥ 10 (-) – absence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, relative risk – the ratio of risks of the HCTR group and the UC group, UC – usual care.

Table VII. Independent factors determining improvement/worsening effect in nsVT /PVCs ≥ 10 in HCTR+UC groups – multivariable analysis

Clinical variables	Odds ratio [95% CI]	P-value	C-statistic [95% CI]
Improvement effect in nsVT [nsVT (+) in H-0 and nsVT (-) in H-9]			
LVEF > 35% vs. $\leq 35\%$	2.95 [1.72–5.06]	< 0.0001	0.620 [0.561; 0.679]
Gender: female vs. male	2.39 [1.07–5.34]	0.034	
Worsening effect in nsVT [nsVT (-) in H-0 and nsVT (+) in H-9]			
NYHA class at base – III vs. I/II	1.81 [1.05–3.12]	0.032	0.546 [0.500; 0.592]
Improvement effect in PVC ≥ 10 [PVC ≥ 10 (+) in H-0 and PVC ≥ 10 (-) in H-9]			
Age < 62 years	2.13 [1.28–3.52]	0.003	0.625 [0.562; 0.687]
NYHA class at base – I/II vs. III	2.23 [1.03–4.86]	0.042	
Worsening effect in PVC ≥ 10 [PVC ≥ 10 (-) in H-0 and PVC ≥ 10 (+) in H-9]			
DM (+) vs. DM (-)	3.41 [1.95–5.97]	< 0.001	0.641 [0.575; 0.707]

95% CI – 95% confidence interval, DM (+) – presence of diabetes mellitus, DM (-) – absence of diabetes mellitus, LVEF – left ventricular ejection fraction, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, nsVT (+) – presence of nsVT in ECG Holter, nsVT (-) – absence of nsVT in ECG Holter, NYHA – New York Heart Association, PVCs – premature ventricular complexes, PVC ≥ 10 (+) – presence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter, PVC ≥ 10 (-) – absence of PVCs ≥ 10 beats per hour in ECG Holter.

Heart failure, VA and safety of exercise training

Changes in the electrical and mechanical function of the failing heart, including left ventricular remodeling, fibrosis, regional hypertrophy and increased vascular resistances, can predispose a HF patient to VA [1, 12].

One of the factors responsible for VA in HF patients is the activation of neurohormonal mechanisms. Sympathetic stimulation and down-regulation of the parasympathetic system contribute not only to the proarrhythmic environment, but also to changes in the mechanical function of the heart muscle that lead to myocardial remodeling and fibrosis, which in turn increase the risk of arrhythmias [1].

Considering the above, it should be noted that physical effort during exercise training can lead to an acute increase in the susceptibility to VA by activating the sympathetic nervous system, decreasing vagal activity and increasing hemodynamic overload of the cardiovascular system [13, 14].

These considerations underscore the importance of the exercise training plan in terms of

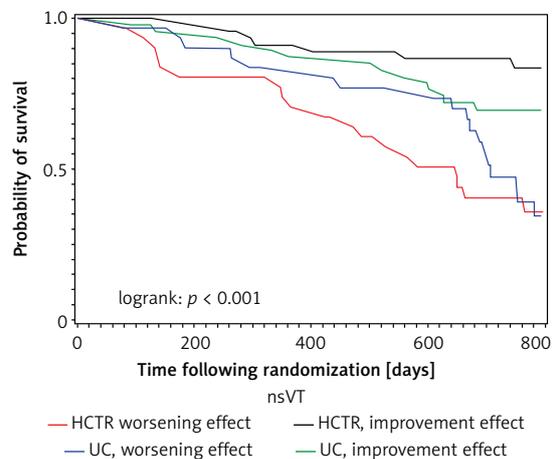


Figure 2. Kaplan-Meier plot of cardiovascular mortality by randomized treatment arm and nsVT

nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, UC – usual care.

its type (endurance, resistance and strength), intensity (aerobic versus anaerobic); method (continuous versus intermittent/interval); setting (center-based versus home-based); application (systemic, regional and respiratory muscle) and

Table VIII. Cardiovascular death; multiple comparisons of the pairs of survival curves using the Bonferroni correction of the raw p-values

nsVT Strata comparison		χ^2	P-value	
			Raw	Bonferroni
HCTR, worsening effect	HCTR, improvement effect	12.0127	0.0005	0.0032
HCTR, worsening effect	UC, worsening effect	0.0755	0.7835	1.0000
HCTR, worsening effect	UC, improvement effect	4.8831	0.0271	0.1627
HCTR, improvement effect	UC, worsening effect	10.2235	0.0014	0.0083
HCTR, improvement effect	UC, improvement effect	1.2201	0.2693	1.0000
UC, worsening effect	UC, improvement effect	3.8069	0.0510	0.3063

Adjustment for multiple comparisons for the logrank test, nsVT – non-sustained ventricular tachycardia, HCTR – hybrid comprehensive telerehabilitation, UC – usual care.

control (supervised versus non-supervised) [15]. This highly systematic approach to training makes it safe as a therapeutic strategy in HF patients.

Previously published results of the TELEREH-HF study confirmed the safety of HCTR when it is individually tailored to the patient's clinical presentation and needs.⁶ In comparison with UC, HCTR is safe due to not being associated with exacerbation of VA.

These findings should further encourage the implementation of telerehabilitations at the patient's home.

In this substudy, we analyzed another issue; namely, we sought to determine whether a 9-week safe and functionally effective exercise training program activates mechanisms affecting the frequency of occurrence of potentially prognostically significant VA.

Heart failure, exercise training and the incidence of prognostically significant VA

The beneficial effects of long-term moderate exercise on preventing arrhythmias include the improvement in autonomic balance in favor of the vagal component, the improvement in baroreflex sensitivity, the improvement in left ventricular dysfunction through the enhancement of myocardial perfusion and contractility, and the improvement in the endothelium-dependent dilation of coronary arteries [16].

Despite this pathophysiological evidence, there are very few available studies assessing whether the improvement effect of exercise training on functional outcomes results in a positive effect on VA in HF patients. Moreover, in published trials evaluating the effect of the rehabilitation process on VA, we found a small number of patients with a reduced LVEF $\leq 40\%$ [4, 9].

The available studies are further limited by their methodology as they are mostly single centered retrospective studies, hindered by small numbers of subjects and lack of randomization or a control group.

Hertzeanu *et al.* concluded that a long-term (36 or 60 months) rehabilitation program decreases neuroadrenergic activity, the arrhythmogenic effect of catecholamines and consequently the incidence of VA in post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction (LVEF $< 40\%$), compared with similar patients who were not in any rehabilitation program [9]. Comparing the above results to ours, we should point out that, on the one hand, we were concentrated only on potentially prognostically significant arrhythmias (nsVT and PVC frequency), and, on the other hand, the period of exercise training in the TELEREH-HF study was shorter (9 weeks). Perhaps it was too short to achieve the advantageous impact on the

neuroadrenergic activity and trigger the beneficial effect on preventing VA.

Boukhris *et al.* assessed the impacts of out-patient rehabilitation on ventricular repolarization indexes (QTc, QTc dispersion) and VA in patients suffering from coronary artery disease with type 2 diabetes (8% of them had LVEF less than 30%) [4]. They concluded that rehabilitation resulted in improvement in the majority of ventricular repolarization indexes in the studied population, decreasing the frequency of VA. The relatively small and heterogeneous sample of the study (122 patients), the fact that the ECG Holter analysis focused only on Lown classes and the lack of a control group for the intervention make it difficult to directly compare these results to our study. Moreover, different protocols and models of rehabilitation and their different intensity, duration, comprehensiveness make them difficult to compare to the results obtained in our study.

Predictors determining improvement and the worsening effect of HCTR in VA

The multivariable analysis of the entire population (both HCTR and UC groups) did not identify HCTR as an independent factor determining both improvement and the worsening effect in terms of nsVT or PVCs ≥ 10 , after 9 weeks of both therapeutic strategies. It should be mentioned, however, that it identified independent factors associated with an improvement effect such as female sex, age < 62 years, LVEF $> 35\%$ and NYHA class I or II. These variables are not unexpected and were previously identified in other reports [5]. Unfortunately, none of these studies focused on the occurrence of prognostically significant VA evaluated as in our study (nsVT, PVCs ≥ 10). This also supports the notion that healthier HF subjects (relatively young, with better functional class and higher LVEF) have lower risk of arrhythmic events [5].

We found no previous reports indicating the worsening effect of rehabilitation on VA. However, it should be noted that the multivariable analysis of the entire population (both HCTR and UC groups) identified independent factors associated with the worsening effect, namely, NYHA class III at baseline and diabetes mellitus. This is in line with the notion that high NYHA functional class is a marker of high-risk patients and was independently related to an increased risk of death from cardiovascular origin [5, 17]. Briongos-Figuero *et al.* found that cardiovascular mortality risk was highest in NYHA class III compared with NYHA I and NYHA II patients [17].

Also, it is becoming increasingly apparent that diabetes mellitus impacts the electrical conduction system of the heart, leading to brady- and tachyarrhythmias, including life-threatening VA.

The relationship between diabetes and arrhythmias is complex and multifactorial, including autonomic dysfunction, atrial and ventricular remodeling and molecular alterations [18].

Movahed *et al.* concluded that diabetes could be an independent risk marker of VA and using multivariate analysis, diabetes remained independently associated with ventricular fibrillation [19]. The presence of diabetes negates the beneficial effects of rehabilitation on QT dispersion as an independent predictor for VA and sudden cardiac death [7].

Prognostically significant improvement of physical capacity and long-term cardiovascular mortality

Considering the physical capacity assessed on the basis of CPET results as a prognostic significance parameter of the effect of HCTR, we compared it with the effect of HCTR on nsVT or PVCs ≥ 10 treated also as a prognostic significance parameter. According to Tabet *et al.* we assumed $\Delta pVO_2 \geq 2.0$ ml/kg/min and $\Delta\% pVO_2 \geq 6\%$ after 9 weeks of telerehabilitation as the prognostically significant improvement of physical capacity in CPET [20]. In our study, being assigned to the HCTR group, and achieving prognostically significant improvement of physical capacity in CPET, did not correlate with the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT or PVCs ≥ 10 . On the other hand, in the HCTR group alone, the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT significantly reduced cardiovascular mortality in long-term follow-up. It means that significant improvement in physical capacity after 9 weeks of HCTR is insufficient to reduce cardiovascular mortality in long-term follow-up. The achievement of an antiarrhythmic effect in the HCTR group is the necessary condition to significantly reduce cardiovascular mortality in long-term follow-up in HF patients.

The question is why in our study the functional improvement after telerehabilitation did not affect the occurrence of nsVT or PVCs ≥ 10 . Perhaps the period of 9 weeks of telerehabilitation is sufficient to improve physical capacity but too short to trigger the beneficial effect of long-term moderate exercise on preventing arrhythmias, particularly the improvement in autonomic balance in favor of the vagal component and the improvement in baroreflex sensitivity [15, 16].

In conclusion, significant improvement in physical capacity after 9 weeks of HCTR did not correlate with the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT or PVCs ≥ 10 , and this improvement is insufficient to reduce cardiovascular mortality in long-term follow-up. Only through the achievement of the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT after the 9-week HCTR

is cardiovascular mortality significantly reduced in long-term follow-up in HF patients.

Acknowledgments

The research project was funded by the National Centre for Research and Development, Warsaw, Poland (grant STRATEGMED/233547/13/NCBR/2015). The authors thank all of the medical and technology TELEREH-HF team.

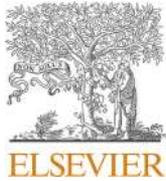
Conflict of interest

The authors were supported by the National Centre for Research and Development, Warsaw, Poland (grant STRATEGMED/233547/13/NCBR/2015).

References

1. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12795.
2. Podrid PJ, Fogel RI, Fuchs TT. Ventricular arrhythmia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 82G-95G.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
4. Boukhris M, Tomasello SD. Impacts of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes and ventricular arrhythmias in patients affected by coronary artery disease and type 2 diabetes. *Heart Lung* 2015; 44: 199-204.
5. Kato J, Koike A, Kuroki K, et al. Safety and efficacy of in-hospital cardiac rehabilitation following antiarrhythmic therapy for patients with electrical storm. *J Cardiol* 2019; 73: 171-8.
6. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: the telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019; 5: 300-8.
7. Piotrowicz E, Piotrowicz R, Opolski G, Pencina MJ, Banach M, Zareba M. Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): a randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel group controlled trial – study design and description of the intervention. *Am Heart J* 2019; 217: 148-58.
8. Pluta S, Piotrowicz E, Piotrowicz R, et al. Remote monitoring of cardiac implantable electronic devices in patients undergoing hybrid comprehensive telerehabilitation in comparison to the usual care. Subanalysis from Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *J Clin Med* 2020; 9: 3729.

9. Hertzianu HL, Shemesh J, Aron LA, et al. Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 24-7.
10. Mukharji J, Rude R, Poole W, et al. Risk factors for sudden death after acute infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984, 54: 31-8.
11. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miler JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8.
12. Belardinelli R. Arrhythmias during acute and chronic exercise in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 213-8.
13. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1355-61.
14. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology EP Europace, 2020; 0,1-26. euaa106
15. Piotrowicz E, Mierzyńska A, Banach M, et al. Quality of life in heart failure patients undergoing hybrid comprehensive telerehabilitation versus usual care – results of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *Arch Med Sci. ESC Congress 2020 Simultaneous Publications*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98350>.
16. Davids JS, McPherson CA, Earley C, Batsford WP, Lampert R. Benefits of cardiac rehabilitation in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a patient survey. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1924-8.
17. Briongos-Figuero S, Estévez A, Pérez ML, et al. Prognostic role of NYHA class in heart failure patients undergoing primary prevention ICD therapy. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 279-83.
18. Grisanti L. Diabetes and arrhythmias: pathophysiology, mechanisms and therapeutic outcomes. *Front Physiol* 2018; 9: 1669.
19. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2007; 22: 251-3.
20. Tabet JY, Meurin P, Beauvais F, et al. Absence of exercise capacity improvement after exercise training program: a strong prognostic factor in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 220-6.



Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial

Ewa Piotrowicz^{a,*}, Piotr Orzechowski^a, Ilona Kowalik^b, Wojciech Zaręba^c, Michael Pencina^d, Ewa Komar^e, Grzegorz Opolski^f, Maciej Banach^g, Sławomir Pluta^h, Renata Głowczyńska^f, Dominika Szalewskaⁱ, Zbigniew Kalarus^h, Robert Irzmański^j, Ryszard Piotrowicz^{b,k}

^a Telecardiology Center, National Institute of Cardiology, 04-628 Warsaw, Poland

^b National Institute of Cardiology, 04-628 Warsaw, Poland

^c University of Rochester Medical Center, Rochester, NY 14642, USA

^d Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA

^e Military Institute of Medicine, 04-141 Warsaw, Poland

^f 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

^g Department of Hypertension, Medical University of Łódź, 90-419 Łódź, Poland

^h Department of Cardiology, Congenital Heart Diseases and Electrotherapy, Silesian Center for Heart Diseases, Silesian Medical University, 41-800 Zabrze, Poland

ⁱ Department of Rehabilitation Medicine, Medical University of Gdańsk, 80-210 Gdańsk, Poland

^j Department of Internal Medicine and Cardiac Rehabilitation, Medical University of Łódź, 90-419 Łódź, Poland

^k College of Rehabilitation, 01-234 Warsaw, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:

Predictors of proarrhythmia
Exercise training
Heart failure

ABSTRACT

Background: Regular exercise training is beneficial in heart failure (HF) patients. However, its potential proarrhythmic effect is possible but has not been sufficiently investigated.

Objective: To identify patients at risk for proarrhythmic effect after the 9-week of hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) program vs the 9-week of usual care (UC) and to investigate its predictors and impact on cardiovascular mortality based on data from the TELEREH-HF RCT.

Methods: Proarrhythmic effect, strictly defined on the basis of available standards was evaluated by comparing 24-h Holter ECG before and after 9-week of HCTR or UC of 773 HF patients (The New York Heart Association class I-III, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$).

Results: The proarrhythmic effect was found in 78 (20.4%) and in 61 (15.6%) patients in the HCTR and UC group respectively, and the difference between groups was not statistically significant ($p = 0.081$). However, univariate analysis identified several statistically significant predictors of proarrhythmia in HCTR only vs the UC group. After a multivariate analysis ischaemic aetiology of HF (OR = 2.27, $p = 0.008$), peak oxygen consumption at baseline < 14 ml/kg/min (OR = 2.03, $p = 0.012$) and level of *N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)* in the first and the second tertile (OR = 1.85, $p = 0.043$) were identified to be independent predictors of proarrhythmic effect of exercise training among the HF patients in HCTR group only.

Conclusions: Patients who underwent a 9-week HCTR were not at a higher risk of proarrhythmic effect after its completion compared to UC. However, predictors of proarrhythmia such as ischemic aetiology of HF, poor physical capacity, lower NT-proBNP level were discovered in the HCTR group only, yet it does not cause a significant risk of cardiovascular mortality including sudden cardiac death in long-term follow-up.

* Corresponding author.

E-mail address: epiotrowicz@ikard.pl (E. Piotrowicz).

<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004>

Introduction

The role of novel strategies of heart failure (HF) management are of intense interest [1,2]. Hybrid cardiac telerehabilitation (HCTR) is an innovative option encompassing lifestyle and nutritional counselling, optimization of cardiovascular risk factors, psychological support, and remotely supervised exercise training as the core component [3,4]. The beneficial effects of exercise training regarding physical capacity and quality of life improvement are well established but its effect on ventricular arrhythmias (VA) still remains unclear [1,5–7].

Despite pathophysiological evidence of the positive effects of long-term moderate exercise on preventing arrhythmias in HF patients, such as improvement of the abnormal sympathovagal balance, lowering levels of circulating catecholamines, increased vagal tone, there is insufficient clinical data to show that exercise training reduces the burden of VA as well as the risk of sudden cardiac death (SCD) and mortality [7–10].

On the other hand, depending on the duration of exercise training, its effect on the autonomic nervous system may vary. At the beginning sympathetic stimulation and down-regulation of the parasympathetic system contribute not only to the proarrhythmic environment, but also to changes in the mechanical function of the heart muscle that lead to myocardial remodelling and fibrosis, which in turn increase the risk of arrhythmias [8,9]. Therefore, the problem of VA in the context of exercise training in HF patients should be considered in two aspects. Its potentially antiarrhythmic effect and the possibility of the occurrence of its proarrhythmic effect as well. Thus, in our previous substudy of the TELEREH-HF RCT we focused on potentially antiarrhythmic effect of exercise training [7]. The main finding is that when compared to 9-week of usual care (UC), the 9-week of HCTR was not associated with changes in VA. However, the antiarrhythmic effect in terms of decreasing incidence of nsVT in HCTR group alone, significantly reduced cardiovascular mortality in long-term observation [7]. The positive effect of exercise training on VA can also be found in a few studies available [8,9].

To date, there are no published studies assessing potential proarrhythmic effect of exercise training in HF patients. This is especially important in the context of patients for whom the exercise training is individually tailored based on symptom-limited cardiopulmonary exercise test results. We also found no previous reports indicating in detail the worsening effect of exercise training on VA.

Another important issue is the defining of the risk factors for a proarrhythmic effect after the cardiac rehabilitation program is completed. Determining the risk factors and predictors contributing to proarrhythmic effect of exercise training may play an additional role both in qualification for rehabilitation as well as optimization of exercise training modalities including its type, intensity, and method.

Therefore, the present subanalysis was aimed to identify patients at risk for proarrhythmic effect after the 9-week of hybrid comprehensive telerehabilitation (HCTR) program vs the 9-week of usual care (UC) and to investigate its predictors and impact on long term cardiovascular mortality based on data from the TELEREH-HF study.

Materials and methods

The design and main results of the TELEREH-HF trial have been published already elsewhere [5,12]. The study was a randomized, multi-centre (5 centres in Poland), prospective, open-label, parallel group, controlled trial, which included 850 HF patients with the New York Heart Association (NYHA) class I-III and left ventricular ejection fraction (LVEF) \leq 40% after a hospitalization due to worsening HF within 6 months prior to randomization. All patients were randomized in a 1:1 ratio to either HCTR plus UC or to UC only. The HCTR intervention encompassed telecare, telerehabilitation (including three training modalities: endurance aerobic Nordic walking training, respiratory muscle training, and light resistance and strength exercises) and remote

monitoring of cardiovascular implantable electronic devices. Patients from the UC group after the baseline clinical examinations were observed until the end of the ninth week. They received UC appropriate for their clinical status and standardized within a particular centre (some of them could participate in a rehabilitation program). All patients, regardless of the treatment group, received recommendations for suitable lifestyle changes and self-management according to guidelines [1–3]. The research protocol was registered in a clinical database (ClinicalTrials.gov NCT02523560) and followed the ethical guidelines of Declaration of Helsinki. The trial was approved by the local ethics committee (IK-NP-0021-85/1402/13). Informed consent was obtained from patients.

Holter electrocardiography

A twelve-channel 24-h Holter electrocardiographic monitoring (Holter ECG) was performed using Holter digital recorder Lifecard CF (Del Mar Reynolds Medical UK/USA). The Holter ECG was a part of the patients' assessments at entry and repeated after completing the 9-week of HCTR or completing the 9-week of UC. The Holter recordings were analyzed using commercially available analysis software (Pathfinder SL, Spacelab's Healthcare, Snoqualmie, Wisconsin, USA). The crucial condition for including the patient in the study was to receive two good quality Holter ECG for each analyzed patient. Quality control was performed by trained cardiologists.

Holter analysis

In our substudy we focused on the potential proarrhythmic effect of HCTR or UC. We performed and compared quantitative (number of premature ventricular contractions [PVCs]) and qualitative (new onset of arrhythmia, presence or absence of non-sustained ventricular tachycardia [nsVT]) VA analysis based on assessment of Holter ECG at baseline and after 9 weeks of HCTR or UC.

According to the recommendation, three criteria for occurrence of proarrhythmia were strictly defined. The proarrhythmic effect existed if there was: (a) an increase of >3 -fold in the frequency of PVCs when baseline PVCs are >100 PVCs/h; (b) an increase of >10 -fold in the frequency of PVCs when baseline PVCs are <100 PVCs/h; or (c) new onset of arrhythmia (PVCs, nsVT) not presented at the baseline [13,14].

In uni- and multivariable analyses 16 demographic and clinical factors: gender, age, HF aetiology, LVEF, peak oxygen consumption (pVO_2) in cardiopulmonary exercise test, ΔpVO_2 , N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), estimated glomerular filtration rate (eGFR), basic cardiac rhythm, diabetes mellitus, NYHA class, cardiac resynchronization therapy (CRT) or implantable cardioverter defibrillator (ICD) and amiodaron or digoxin therapy were considered.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to report the characteristics of the patients at baseline. The continuous variables are presented as means \pm SD or as medians and inter-quartile ranges for normally and non-normally distributed data. The categorical variables are presented as counts and percentages. For between-group comparisons Student's *t*-test, the Wilcoxon rank-sum test, the χ^2 test of independence or Fisher's exact test was used, as appropriate. The ordinal variable (NYHA) was compared using Cochran-Mantel-Haenszel modified ridit scores (row mean scores statistic). In the main proarrhythmic effect analysis, patients were first stratified into 2 categories according to their demographic or clinical characteristics. For this purpose, continuous variables (age, LVEF, pVO_2) were dichotomized (NT-proBNP according to the worst tercile vs the other two terciles). Subsequently, the relative risk with their 95% confidence limit (CL) of the subgroups was calculated. After that, multivariable logistic regression analysis was used to identify independent predictors of proarrhythmia. Variables were

selected in the backward elimination manner. A significance level of 0.05 was required to allow a variable to stay in the model. Cardiovascular survival curves were constructed using Kaplan-Meier methods and compared by the log-rank test with Bonferroni correction to the raw *p*-values of the paired tests. Two-tailed *p*-values of 0.05 or less were considered to indicate statistical significance. SAS software, version 9.4, was used for all analysis.

Results

A total of 1562 Holter recordings of 781 patients were analyzed. Three hundred eighty-six patients were from the HCTR and 395 from the UC groups. Due to the poor quality Holter ECG recording, we excluded 4 patients from each group. Eventually, 382 and 391 patients from the HCTR and the UC arms, respectively were included in our substudy (Fig. 1).

Study arms HCTR vs UC were not significantly different by randomization in terms of demographic data, baseline clinical parameters and treatment. The baseline characteristics of the cohort at randomization are presented on the left side of Table 1. Beta-blockers, digoxin and antiarrhythmic agents dosing did not change over the 9-week period of HCTR or observation. The baseline demographic data, clinical parameters and treatment of the HCTR vs UC patients with only proarrhythmic effect are presented on the right side of Table 1. Proarrhythmic arms of HCTR vs UC were significantly different in terms of ischaemic aetiology of HF (79.5 vs 60.7%, $p = 0.015$), digoxin (5.1 vs

16.4%, $p = 0.028$) and aspirin/clopidogrel (71.8 vs 42.6%, $p < 0.001$) therapy. The differences in aetiology of HF and digoxin therapy were consistent with the results of the univariate analysis between that group and antiplatelet therapy is directly related to ischaemic aetiology of HF.

The current subanalysis showed that the defined proarrhythmic effect was found in 78 (20.4%) patients in the HCTR group and in 61 (15.6%) patients in the UC group and the difference between groups was not statistically significant ($p = 0.081$) (Table 2).

Comparison of the proarrhythmic effect in the HCTR and UC groups depending on 16 demographic and clinical characteristics showed significant differences between these groups. Univariable analysis showed that ischaemic aetiology of HF (24.5 vs 14.9%, $p = 0.007$), pVO_2 at baseline < 14 ml/kg/min (26.3 vs 14.7%, $p = 0.025$), level of NT-proBNP in the first and the second tertile (22.8 vs 14.4%, $p = 0.016$), $eGFR > 60$ ml/min. (21.2 vs 14.1%, $p = 0.035$), presence of ICD (20.5 vs 13.1%, $p = 0.048$), absence of CRT (21.2 vs 13.5%, $p = 0.016$) and lack of amiodarone (21.0 vs 14.9%, $p = 0.043$) or digoxin therapy (22.1 vs 15%, $p = 0.017$) were statistically significant predictors of proarrhythmia in HCTR than UC group (Table 3).

In multivariable analysis of the only HCTR group, ischaemic aetiology of HF (OR = 2.27, 95% CI: 1.24–4.17, $p = 0.008$), pVO_2 at baseline < 14 ml/kg/min vs ≥ 14 ml/kg/min (OR = 2.03, 95% CI: 1.17–3.52, $p = 0.012$) and level of NT-proBNP in the first and the second tertile vs 3 tertile (OR = 1.85, 95% CI: 1.02–3.37, $p = 0.043$) were independent predictors of proarrhythmia.

In multivariable analysis of only the UC group, no independent

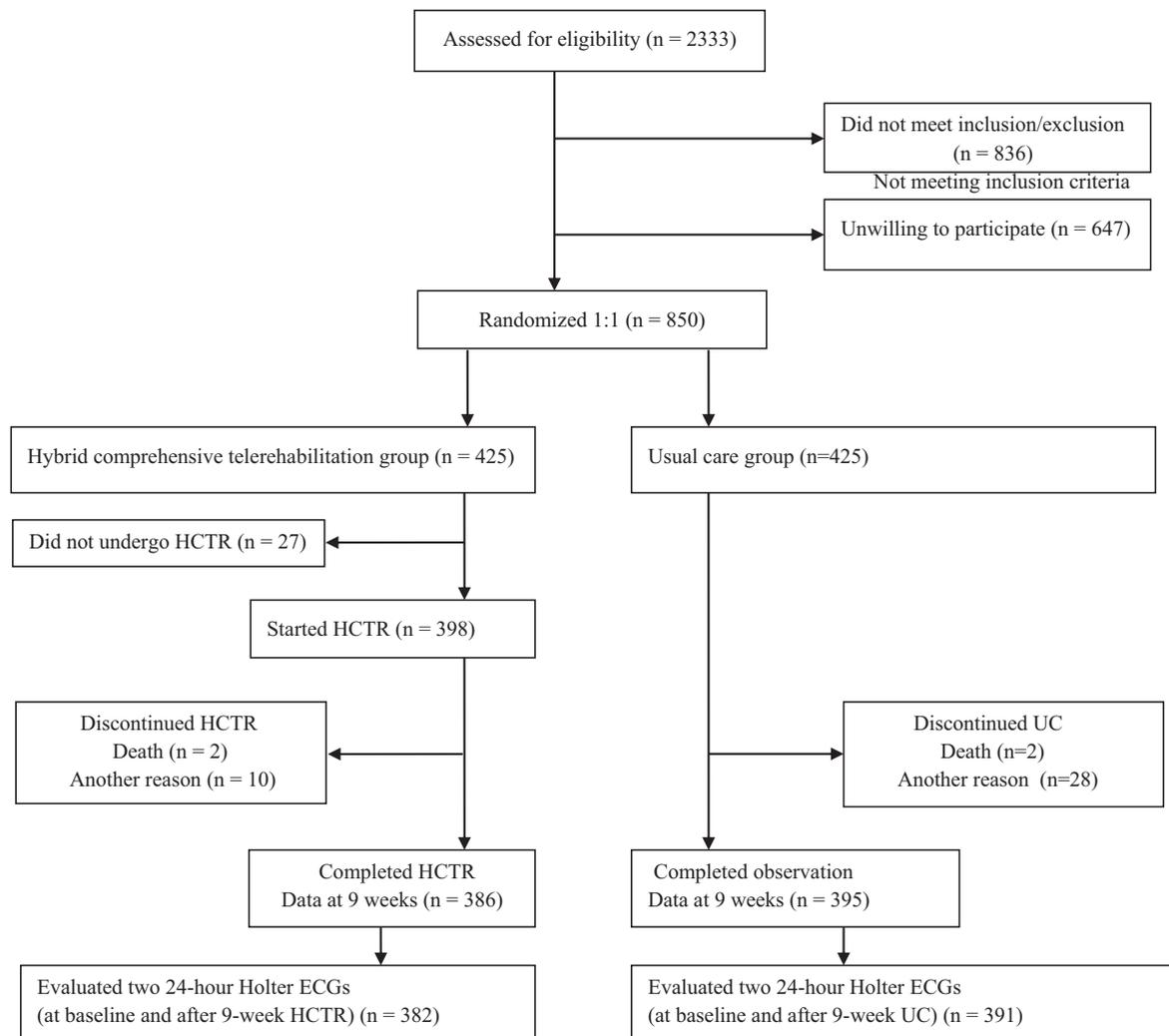


Fig. 1. Flow of patients through the TELERH-HF study – subanalysis of proarrhythmic effect.

Table 1
Baseline Characteristics.

Characteristic	Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Group (n = 382)	Usual Care Group (n = 391)	p1- value	Patients, No. (%) with proarrhythmic effect		p2- value
				Receiving Hybrid Comprehensive Telerehabilitation (n = 78)	Receiving Usual Care (n = 61)	
Males, n (%)	342 (89.5)	347 (88.7)	0.727	71 (91.3)	55 (90.2)	0.862
Age (years), mean ± SD	62.1 ± 10.8	61.9 ± 10.3	0.701	63.0 ± 10.3	62.2 ± 10.3	0.679
LVEF (%), mean ± SD	31.0 ± 6.9	30.3 ± 7.0	0.168	31.9 ± 6.5	29.9 ± 7.0	0.092
BMI (kg/m ³), mean ± SD	28.8 ± 5.1	29.1 ± 4.7	0.397	29.7 ± 4.5	29.1 ± 4.8	0.498
Aetiology of heart failure, n (%)						
Ischaemic	253 (66.2)	249 (63.7)	0.458	62 (79.5)	37 (60.7)	0.015
Non-ischaemic	129 (33.8)	142 (36.3)		16 (20.5)	24 (39.3)	
Past medical history, n (%)						
Myocardial infarction	226 (59.2)	217 (55.5)	0.303	52 (66.7)	33 (54.1)	0.131
Angioplasty	185 (48.4)	178 (45.5)	0.418	42 (53.8)	25 (41.0)	0.132
Coronary artery bypass grafting	58 (15.2)	63 (16.1)	0.722	22 (28.2)	11 (18.0)	0.162
Hypertension	226 (59.2)	250 (63.9)	0.172	49 (62.8)	41 (67.2)	0.591
Atrial fibrillation or atrial flutter	76 (19.9)	73 (18.7)	0.666	11 (14.1)	10 (16.4)	0.708
Diabetes mellitus;	129 (33.8)	134 (34.3)	0.883	31 (39.7)	24 (39.3)	0.962
Stroke	21 (5.5)	28 (7.2)	0.343	7 (9.0)	7 (11.5)	0.627
Chronic kidney disease	71 (18.6)	63 (16.1)	0.364	10 (12.8)	10 (16.4)	0.551
Hyperlipidemia	189 (49.5)	170 (43.5)	0.095	39 (50.0)	24 (39.3)	0.210
Depression *	74 (22.9)	87 (26.6)	0.275	19 (28.8)	21 (41.2)	0.161
Functional status by New York Heart Association class						
I, n (%)	51 (13.4)	48 (12.3)	0.387	10 (12.8)	7 (11.5)	0.502
II, n (%)	271 (70.9)	267 (68.3)		54 (69.2)	38 (62.3)	
III, n (%)	60 (15.7)	76 (19.4)		14 (18.0)	16 (26.2)	
Treatment, n (%)						
β-Blocker	367 (96.1)	383 (97.9)	0.124	75 (96.1)	61 (100)	0.256
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin-receptor blockers	357 (93.5)	367 (93.9)	0.817	73 (93.6)	57 (93.4)	1.00
Digoxin	47 (12.3)	50 (12.8)	0.839	4 (5.1)	10 (16.4)	0.028
Loop diuretics	279 (73.0)	306 (78.3)	0.091	59 (75.6)	49 (80.3)	0.510
Spirolactone/eplerenone	316 (82.7)	320 (81.8)	0.748	64 (82.1)	51 (83.6)	0.810
Aspirin/clopidogrel	218 (57.1)	222 (56.8)	0.735	56 (71.8)	26 (42.6)	<0.001
Anticoagulants	113 (29.6)	119 (30.4)	0.796	19 (24.4)	21 (34.4)	0.193
Novel oral anticoagulants	61 (16.0)	54 (13.8)	0.399	12 (15.4)	12 (19.7)	0.507
Statins	318 (81.9)	321 (82.1)	0.954	67 (85.9)	49 (80.3)	0.380
Amiodarone	68 (17.8)	62 (15.9)	0.470	12 (15.4)	12 (19.7)	0.506
Cardiovascular implantable electronic devices	301 (78.8)	319 (81.6)	0.330	60 (76.9)	51 (83.6)	0.330
Pacemaker	3 (1.1)	4 (1.2)	0.964	1 (1.7)	1 (2.0)	0.468
Implantable cardioverter-defibrillator	190 (63.1)	206 (64.6)		39 (65.0)	27 (52.9)	
Cardiac resynchronization therapy with peacemaker function	4 (1.3)	4 (1.3)		0 (0.0)	1 (2.0)	
Cardiac resynchronization therapy and cardioverter- defibrillator	104 (34.5)	105 (32.9)		20 (33.3)	22 (43.1)	

p1-value, *p* value for the group receiving hybrid comprehensive telerehabilitation vs the group receiving usual care;

p2-value, *p* value for the group of patients with proarrhythmic effect receiving hybrid comprehensive telerehabilitation.

group vs the group of patients with proarrhythmic effect receiving Usual Care; **BMI**, body mass index;

LVEF, Left ventricular ejection fraction.

* Defined by a Beck Depression Inventory-II score of >13 points.

predictors of proarrhythmia were found.

Two patients died in the HCTR arm, 1 of noncardiovascular causes and 1 because of a hemorrhagic stroke. Two deaths occurred during the 9-week observation period in the UC arm, 1 via SCD and the other at home of an unknown cause [5].

After a mean follow-up of 14–26 months, there was no significant difference in cardiovascular mortality including SCD (Table 4) between the HCTR and UC regardless of the presence or of the absence of proarrhythmic effect (*p* = 0.474; Fig. 2). Additionally, the cardiovascular death including SCD analysis only in the HCTR group did not show statistical significance between the 2 curves (HCTR No proarrhythmic

effect vs HCTR Proarrhythmic effect) defined on the basis of the occurrence of proarrhythmia (*p* = 0.174; Fig. 2).

Discussion

Exercise training is a recognized method of therapy that can affect the factors determining not only the antiarrhythmic effect but also the proarrhythmic effect. In our substudy we found that the risk of proarrhythmia does not differ significantly in the HCTR vs UC group. However, our substudy is the first randomized, controlled trial presenting an assessment of the potential proarrhythmic effect of exercise training in a

Table 2

Impact of 9-week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation versus 9-week Usual Care on proarrhythmic effect.

Arrhythmic effect	24-h Holter ECG monitoring results (changes from the baseline)		HCTR (n = 382)	UC (n = 391)	P-value
	Holter at baseline	Holter after 9 weeks of HCTR/UC			
Proarrhythmic effect	PVCs <100/h	≥ 10-fold increase in frequency of PVCs/h	78 (20.4%)	61 (15.6%)	0.081
	PVCs ≥100/h	≥ 3-fold increase in frequency of PVCs/h			
	PVCs (–)	PVCs (+)			
	nsVT (–)	nsVT (+)			
No proarrhythmic effect	PVCs <100/h	< 10-fold increase in frequency of PVCs/h	304 (79.6%)	330 (84.4%)	
	PVCs ≥100/h	< 3-fold increase in frequency of PVCs/h			
	PVCs (–)	PVCs (–)			
	nsVT (–)	nsVT (–)			

HCTR, hybrid comprehensive telerehabilitation; **UC**, usual care;**PVCs**, premature ventricular contractions; **nsVT**, non-sustained ventricular tachycardia;**PVCs ≥ 100/h**, PVCs frequency is >100 PVCs/h in Holter ECG;**PVCs < 100/h**, PVCs frequency is <100 PVCs/h in Holter ECG.**Table 3**

Comparison of proarrhythmic effect in the HCTR and UC groups depending on the demographic and clinical characteristics –univariable analysis and group's heterogeneity in terms of relative risk analysis.

	Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Group and Usual Care Group			Proarrhythmic effect		Relative risk [95% CI] Ref. UC	p-value: HCTR vs UC
	Proarrhythmic effect (n = 139)	Relative risk [95% CI]	p-value	HCTR (n = 78)	UC (n = 61)		
Gender, n (%)							
Male	126 (18.3%)	Ref.	0.526	71 (20.8%)	55 (15.8%)	1.31 [0.95–1.80]	0.095
Female	13 (15.5%)	0.85 [0.50–1.43]		7 (17.5%)	6 (13.6%)	1.28 [0.47–3.50]	0.625
Age (years), n (%)							
≤62	64 (17.3%)	Ref.	0.635	35 (19.9%)	29 (14.9%)	1.33 [0.85–2.08]	0.210
>62	75 (18.6%)	1.08 [0.80–1.46]		43 (20.9%)	32 (16.2%)	1.29 [0.85–1.94]	0.232
Heart failure aetiology, n (%)							
Ischaemic	99 (19.7%)	Ref.	0.087	62 (24.5%)	37 (14.9%)	1.65 [1.42–2.38]	0.007
Non-ischaemic	40 (14.8%)	0.75 [0.53–1.05]		16 (12.4%)	24 (16.9%)	0.73 [0.41–1.32]	0.297
LVEF (%),n (%)							
>35	49 (19.2%)	Ref.	0.531	31 (23.0%)	18 (15.0%)	1.53 [0.90–2.59]	0.107
≤35	90 (17.4%)	0.90 [0.66–1.24]		47 (19.0%)	43 (15.9%)	1.20 [0.82–1.75]	0.343
pVO ₂ (ml/kg/min), n (%)							
≥14.0	90 (17.1%)	Ref.	0.295	48 (17.9%)	42 (16.1%)	1.18 [0.76–1.62]	0.591
<14.0	49 (20.2%)	1.18 [0.86–1.62]		30 (26.3%)	19 (14.7%)	1.79 [1.07–2.99]	0.025
Δ pVO ₂ (ml/kg/min), n (%)							
≥2.0	49 (22.3%)	Ref.	0.062	36 (27.1%)	13 (14.9%)	1.81 [1.02–3.21]	0.035
<2.0	89 (16.5%)	0.74 [0.54–1.01]		41 (16.6%)	48 (16.4%)	1.01 [0.69–1.48]	0.960
NT-proBNP (tertile), n (%)							
1+ 2	94 (18.6%)	Ref.	0.530	58 (22.8%)	36 (14.4%)	1.58 [1.08–2.30]	0.016
3	45 (16.8%)	0.90 [0.65–1.25]		20 (15.7%)	25 (17.7%)	0.89 [0.52–1.52]	0.665
Estimated glomerular filtration rate (ml/min), n (%)							
≥60	89 (17.5%)	Ref.	0.618	51 (21.2%)	38 (14.1%)	1.50 [1.03–2.20]	0.035
<60	50 (18.9%)	1.08 [0.79–1.48]		27 (19.0%)	23 (18.8%)	1.01 [0.61–1.66]	0.973
Basic Cardiac Rhythm, n (%)							
Sinus Rhythm	118 (18.8%)	Ref.	0.239	67 (21.7%)	51 (15.9%)	1.37 [0.99–1.90]	0.060
Atrial Fibrillation	21 (14.6%)	0.78 [0.51–1.19]		11 (14.9%)	10 (14.3%)	1.04 [0.47–2.30]	0.922
Diabetes mellitus, n (%)							
No	84 (16.5%)	Ref.	0.128	47 (18.6%)	37 (14.4%)	1.29 [0.87–1.91]	0.203
Yes	55 (20.9%)	1.27 [0.94–1.72]		31 (24.0%)	24 (17.9%)	1.34 [0.83–2.16]	0.222
NYHA class, n (%)							
I/II	109 (17.1%)	Ref.	0.173	64 (19.9%)	45 (14.3%)	1.39 [0.98–1.97]	0.061
III	30 (22.0%)	1.29 [0.90–1.85]		14 (23.3%)	16 (21.0%)	1.11 [0.59–2.09]	0.750
CRT therapy, n (%)							
No	96 (17.3%)	Ref.	0.407	58 (21.2%)	38 (13.5%)	1.57 [1.08–2.28]	0.016
Yes	43 (19.8%)	1.14 [0.83–1.59]		20 (18.5%)	23 (21.1%)	0.88 [0.51–1.50]	0.633
ICD, n (%)							
No	73 (19.4%)	Ref.	0.329	39 (20.3%)	34 (18.4%)	1.11 [0.73–1.67]	0.635
Yes	66 (16.7%)	0.86 [0.64–1.16]		39 (20.5%)	27 (13.1%)	1.76 [1.00–2.45]	0.048
Amiodarone, n (%)							
No	115 (17.9%)	Ref.	0.876	66 (21.0%)	49 (14.9%)	1.41 [1.01–1.97]	0.043
Yes	24 (18.5%)	1.03 [0.69–1.54]		12 (17.6%)	12 (19.3%)	0.91 [0.44–1.88]	0.802
Digoxin, n (%)							
No	125 (18.5%)	Ref.	0.330	74 (22.1%)	51 (15.0%)	1.48 [1.07–2.04]	0.017
Yes	14 (14.4%)	0.78 [0.47–1.30]		4 (8.5%)	10 (20.0%)	0.43 [0.14–1.26]	0.108

HCTR, hybrid comprehensive telerehabilitation; **UC**, usual care; **95% CI**, 95% confidence interval; **p-value**, for null hypothesis testing equality of relative benefits in subgroups; **LVEF**, left ventricular ejection fraction; **pVO₂**, peak oxygen consumption; **NT-proBNP**, *N-terminal-pro B-type natriuretic peptide*; **eGFR**, estimated glomerular filtration rate; **NYHA**, New York Heart Association; **CRT**, cardiac resynchronization therapy; **ICD**, implantable cardioverter defibrillator; **RR**, relative risk.

Table 4
Sudden cardiac death in 14–26 months follow-up.

	HCTR Group (n = 382)	UC Group (n = 391)	P
SCD	6 (1.6%)	7 (1.8%)	0.812
	HCTR Group Patients, No. (%) with proarrhythmic effect (n = 78)	UC Group Patients, No. (%) with proarrhythmic effect (n = 61)	
SCD	1 (1.3%)	3 (4.9%)	0.319
	HCTR Group Patients, No. (%) with no proarrhythmic effect (n = 304)	UC Group Patients, No. (%) with no proarrhythmic effect (n = 330)	
SCD	5 (1.6%)	4 (1.2%)	0.744

HCTR, Hybrid Comprehensive Telerehabilitation; UC, Usual Care; SCD, Sudden Cardiac Death;

p, p value for the group receiving hybrid comprehensive telerehabilitation vs the group receiving usual care;

large cohort of HF patients. Furthermore, the main finding of our sub-analysis is that we discovered independent factors predisposing to proarrhythmia in telerehabilitated patients only. We did not find such factors in the UC group in which the majority of patients were not rehabilitated (only 12% of patients participated in cardiac rehabilitation programs) [5].

Positive effect of exercise training on VA – data from the studies

The positive effect of exercise training on VA can be found in a few available studies. Hertzeanu et al. concluded that the proarrhythmic effect of catecholamines and consequently the incidence of VA decreases in rehabilitated post-myocardial infarction patients with LVEF <40% included in a 36 or 60-months rehabilitation program in comparison with analogues patients who did not participate in exercise training [9]. Boukhris et al. also confirmed that exercise training provided an improvement in the majority of ventricular repolarization indexes in

patients with diabetes type 2 and coronary artery disease, decreasing the frequency of VA [8]. In addition to the studies cited above, Kato et al. confirmed that the incidence of electrical storm relapse was not increased by in-hospital cardiac rehabilitation. Aerobic exercise training was also reported to significantly reduce the indices of ventricular repolarization dispersion in patients with HF [15].

Piotrowicz et al. reported the safety of home-based cardiac rehabilitation with evaluation of the frequency of cardiac arrhythmias during exercise training in HF patients [16]. Buckley et al. in the latest large retrospective cohort study stated that exercise-based cardiac rehabilitation was associated with lower odds of all-cause mortality, at 2-year follow-up for patients with HF [17].

Neutral effect of exercise training on VA – data from the studies

In turn, our previous subanalysis of the TELEREH-HF trial showed neutral effect of exercise training on VA [7]. When compared to 9-week of UC, the 9-week of HCTR was not associated with changes in VA. The changes in the occurrence of nsVT and frequent PVCs ≥10 beats per hour in Holter ECG were similar after 9 weeks of both types of management in HF patients [7]. However, the antiarrhythmic effect in terms of incidence of nsVT in HCTR group alone, significantly reduced cardiovascular mortality in long-term follow-up [7].

Predictors of the proarrhythmic effect of exercise training

To the best of our knowledge, our analysis is also the first study to identify independent factors associated with proarrhythmic effect of cardiac rehabilitation among the homogenous population of HF patients. Univariable analysis revealed that ischemic aetiology of HF, pVO₂ at baseline <14 ml/kg/min., level of NT-proBNP in the first and the second tercile, eGFR >60 ml/min., presence of ICD, absence of CRT and lack of amiodarone or digoxin therapy were significant predictors of proarrhythmia in patients in HCTR vs UC group. In multivariable

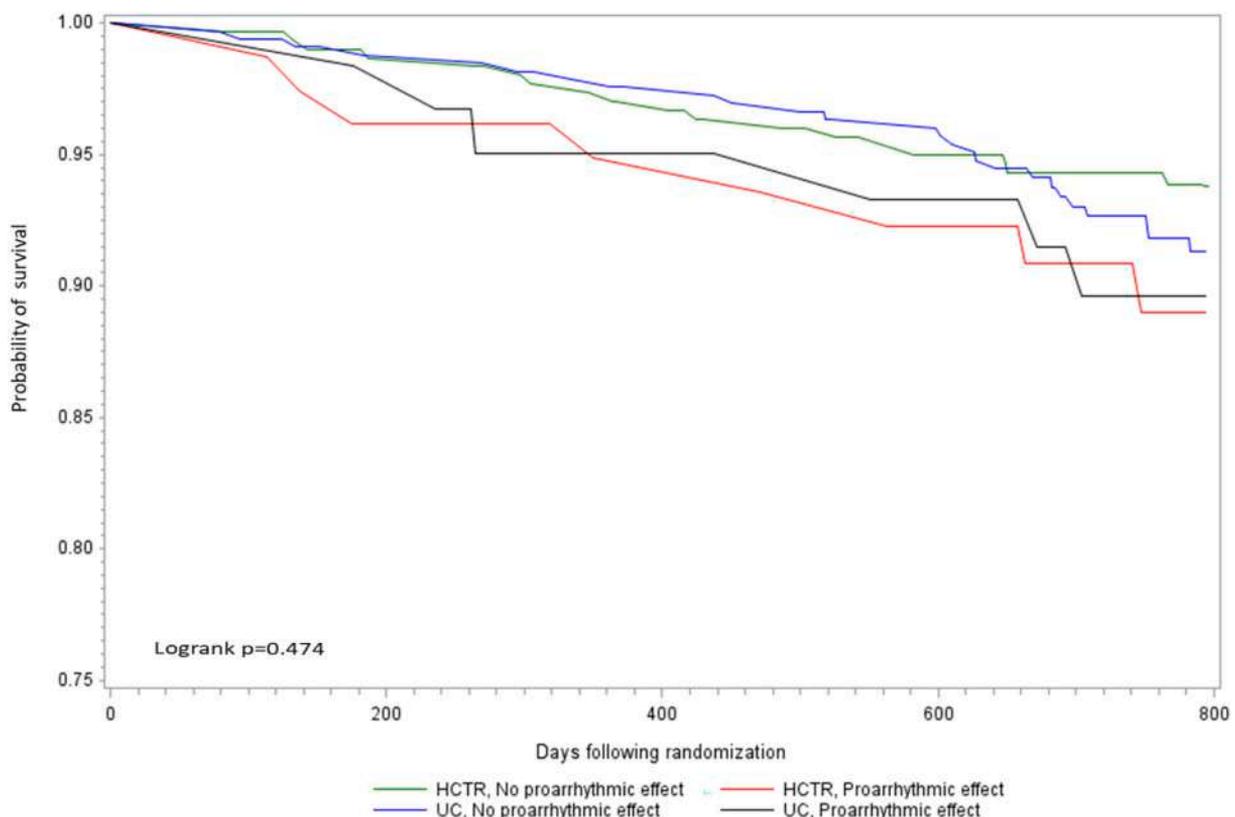


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of cardiovascular mortality by randomized treatment arm and proarrhythmic effect.

analysis of the HCTR group only, ischemic HF, pV_{O_2} at baseline <14 ml/kg/min and level of NT-proBNP in the first and the second tercile were independent predictive factors of proarrhythmia.

The first predictive factor of proarrhythmia we identified was ischemic aetiology of HF. This seems to be in line with the data available so far. There are different mechanisms of increased vulnerability of failing hearts to arrhythmia and most of them are associated with ischaemic aetiology of HF. In ischemic cardiomyopathy structural alterations such as myocardial scarring may be prominent [18]. Consequently, the reentrant mechanism around scar tissue significantly contributes to arrhythmogenesis. Ischemia and tissue hypoxia may generate anaerobic metabolites, pH changes and electrolyte abnormalities, all of which can alter the electrophysiologic properties of the myocardium. On the cellular level, it is well established that elevated cytosolic calcium (calcium overload) can provoke oscillations in membrane potential (delayed afterdepolarizations) that, if of sufficient magnitude to reach threshold, can trigger extrasystoles [19]. Published in 2016, results of the DANISH trial confirmed that an ICD does not reduce the risk of all-cause or cardiovascular mortality in patients with nonischemic aetiology of HF, although it does cut the risk of sudden cardiovascular death [20].

It is worth noting that in the 2021 ESC Guidelines for HF, recommendation for ICD therapy to reduce the risk of SCD and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) is in class I (should be performed) for ischaemic aetiology and in one class lower (IIa) for a non-ischaemic aetiology [1].

Although we randomized patients in NYHA functional class I–III with an LVEF of 40% or lower, most patients (70.9% in HCTR and 68.3% in UC group) had NYHA II class. As previously reported, SCD was more common among patients with less advanced HF (NYHA class II) [1,21,22]. Meta-analysis of pooled NYHA class II and III HF patients (LVEF $\leq 35\%$) from 4 primary prevention ICD trials (MADIT-I, MADIT-II, DEFINITE, SCD-HeFT) showed that primary prevention ICDs reduce mortality in NYHA class II patients and trend toward reducing mortality in the heterogeneous group of NYHA class III patients [23].

Hence, it was not surprising that in our analysis the lower concentration of NT-proBNP and the presence of an ICD, which are usually associated with mild HF (usually with NYHA class II), are also risk factors for proarrhythmia in HCTR [1].

On the other hand, patients requiring CRT-D were more likely to be classified in the NYHA class III [24], which might explain the absence of CRT-D as a predictive factor for proarrhythmia.

The presence of higher eGFR (> 60 ml/min.) as proarrhythmic factor in our analysis remained consistent with the recent conclusions of MADIT-CRT trial [25]. Goldenberg et al. showed, in a competing risk model, a lower risk of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation events and a higher risk of mortality without an arrhythmic event in patients with moderate renal dysfunction (with eGFR < 52 ml/min.). This analysis also pointed out that patients with eGFR < 52 ml/min had a lower recurrent ventricular arrhythmia event rate of any ventricular tachycardia/ventricular fibrillation or appropriate shock.

Lack of amiodarone therapy as a univariate predictor of proarrhythmic effect was also not unexpected. Amiodarone has emerged as the leading treatment of a wide variety of VA because of its proven efficacy and safety [26]. Piccini et al. in their meta-analysis identified 15 trials, which randomized 8552 patients with post-myocardial infarction or with systolic HF to amiodarone or placebo/control. Authors concluded that amiodarone reduces the risk of SCD by 29% and cardiovascular death by 18% [27].

Lack of digoxin therapy (12.3% and 12.8% patients were treated with digoxin, in HCTR and UC group, respectively) was another univariate predictor of proarrhythmic effect in HCTR group vs UC. The efficacy of cardiac glycosides remains unclear and the only randomized controlled and adequately powered trial investigating the impact of cardiac glycosides on mortality risk in HF was the DIG trial. In this study the overall effect on mortality with digoxin was neutral. But a post-hoc

analysis indicated that HF patients (NYHA II–IV) treated with digoxin at lower serum level of 0.5–0.9 ng/L experienced a statistically significant mortality risk reduction compared to placebo [28]. DIGIT-HF study currently underway was designed to demonstrate that digitoxin on top of standard of care treatment decrease mortality and morbidity in patients with HF [29]. Perhaps our finding is also forming a premise that the use of digoxin may have beneficial effect on the HF patients' prognosis.

Clinical value

The obtained results may indirectly confirm that the final effect of exercise training depends on the resultant and the balance of many reactions that are induced by the exercise training in the body, as well as the patients' initial clinical status. Therefore, we should take into consideration that these phenomena are overlapping and difficult to study using the tools currently available in science.

Although the positive pleiotropic effect of exercise training is undeniable, published data suggests that exercise training may have a different effect on repolarization, which may induce a positive T-wave alternans and, in turn, predispose to arrhythmia [11].

Our results can also be interpreted in such a way, that although there are groups particularly at risk of proarrhythmia among patients with HF who undergo exercise training, the positive pleiotropic effect of exercise training is able to effectively offset the proarrhythmic effect. As a result, the patients do not experience a significant risk of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation nor are at risk for cardiovascular mortality including SCD in long-term follow-up.

On the other hand, predicting who is at risk of arrhythmia perhaps will allow the individualization of exercise training qualification and performance in patients with HF.

Limitation

It is possible that the duration of telerehabilitation in our trial was too short (9 weeks) to further reduce the proarrhythmic effect in HCTR group seen in our analysis. Perhaps there was not enough time to achieve the advantageous impact on all the mechanisms that contribute to arrhythmogenesis in failing heart.

Another limitation of the study is that the detection of VA during 24-h Holter ECG monitoring can be a spontaneous variable. However in our proarrhythmia methodology assessment we used generally recognized criteria to minimize this error.

The final limitation of the study is the lack of coronary reserve assessment by means of coronary angiography or other imaging tests in the context of determining the influence of ischaemic aetiology on the increased risk of proarrhythmia.

Conclusions

Patients who underwent a 9-week HCTR were not at a higher risk of proarrhythmic effect after its completion compared to UC. However, predictors of proarrhythmia such as ischemic aetiology of HF, poor physical capacity, lower NT-proBNP level were discovered in the HCTR group only, yet it does not cause a significant risk of sustained ventricular tachycardia/ventricular fibrillation or cardiovascular mortality including sudden cardiac death in long-term follow-up.

Predictors of proarrhythmia could be considered as useful factors for the more optimal planning of exercise training for HF patients.

Funding

This research was funded by the National Center for Research and Development, Warsaw, Poland (grant number STRATEGMED1/233547/13/ NCBR/2015).

CRedit authorship contribution statement

Ewa Piotrowicz, Piotr Orzechowski, Ryszard Piotrowicz: Conception/Design, Acquisition, analysis and interpretation of the data, Writing—original draft. Ilona Kowalik: Statistical analysis, Writing—original draft. The other authors critically revised the manuscript, gave final approval, and agreed to be accountable for all aspects of work, ensuring integrity and accuracy.

Declaration of Competing Interest

The authors were supported by National Center for Research and Development, Warsaw, Poland.

Acknowledgments

The authors thank all the medical and technology TELEREH-HF team.

References

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. ESC scientific document group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [2] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the heart failure Association of the European Society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 Oct;21(10):1169–86. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531> [Epub 2019 Aug 30].
- [3] Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the secondary prevention and rehabilitation section of the European association of preventive cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28(5):460–95. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>.
- [4] Piotrowicz E. How to do: telerehabilitation in heart failure patients. *Cardiol J* 2012; 19(3):243–8. <https://doi.org/10.5603/cj.2012.0045>.
- [5] Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zareba W, Banach M, Kowalik I, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: the telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5(3):300–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5006>.
- [6] Piotrowicz E, Mierzyńska A, Banach M, Jaworska I, Pencina M, Kowalik I, et al. Quality of life in heart failure patients undergoing hybrid comprehensive telerehabilitation versus usual care - results of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *Arch Med Sci* 2020 Aug 21;17(6):1599–612. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98350>.
- [7] Orzechowski P, Piotrowicz R, Zareba W, Pencina MJ, Kowalik I, Komar E, et al. Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREH-HF in heart failure patients randomized clinical trial. *Arch Med Sci* 2022;18(2). <https://doi.org/10.5114/aoms.136563>.
- [8] Boukhris M, Tomasello SD, Khanfir R, Ibn Elhadj Z, Terra AW, Marzà F, et al. Impacts of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes and ventricular arrhythmias in patients affected by coronary artery disease and type 2 diabetes. *Heart Lung* 2015;44(3):199–204. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.02.003>.
- [9] Hertzzeanu HL, Shemesh J, Aron LA, Peleg E, Rosenthal T, et al. Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1993;71(1):24–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90704-g](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90704-g).
- [10] Papatheanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, Adamopoulos S. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2008;49(4):267–77.
- [11] Piotrowicz E, Pencina M, Piotrowski W, Banach M, Piotrowicz R. Influence of exercise training on T-wave alternans assessed during exercise test in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2014 Jul 1;174(3):747–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.088>.
- [12] Piotrowicz E, Piotrowicz R, Opolski G, Pencina M, Banach M, Zareba W. Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): a randomized, multicenter, prospective, open-label, parallelgroup controlled trial-study design and description of the intervention. *Am Heart J* 2019;217:148–58. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.015>.
- [13] Morganroth J, Borland M, Chao G. Application of a frequency definition of ventricular proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1987;59(1):97–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(87\)80078-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(87)80078-4).
- [14] Naccarelli GV, Wolbrette DL, Luck JC. Proarrhythmia. *Med Clin North Am* 2001;85(2):503–26. xii. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70324-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70324-2).
- [15] Kato J, Koike A, Kuroki K, Takayanagi Y, Takahashi M, Konno H, et al. Safety and efficacy of in-hospital cardiac rehabilitation following antiarrhythmic therapy for patients with electrical storm. *J Cardiol* 2019;73(2):171–8. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.08.004>.
- [16] Piotrowicz E, Jasonowska A, Banaszak-Bednarczyk M, Gwilkowska J, Piotrowicz R. ECG telemonitoring during home-based cardiac rehabilitation in heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2012 Jun;18(4):193–7. <https://doi.org/10.1258/jtt.2012.111005>. Epub 2012 May 17. PMID: 22604276.
- [17] Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Sankaranarayanan R, Wright DJ, et al. Cardiac rehabilitation and all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(15): 1704–10. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab035>.
- [18] Eckardt L, Haverkamp W, Johna R, Böcker D, Deng MC, Breithardt G, et al. Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(1):106–17. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00746.x>.
- [19] Kukielka M, Holycross BJ, Billman GE. Endurance exercise training reduces cardiac sodium/calcium exchanger expression in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Front Physiol* 2011;2:3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00003>.
- [20] Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016 Sep 29;375(13):1221–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>.
- [21] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169): 2001–7.
- [22] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. ESC scientific document group. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the Management of Patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
- [23] Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeiter EP, Han J, Bardy GH, Poole JE, et al. New York heart association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: a pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *Am Heart J* 2017;191:21–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.06.002>.
- [24] Zareba W, Zareba KM. Which patients with chronic heart failure should be referred for CRT-D implantation? Practical implications of current clinical research. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120(3):95–102.
- [25] Goldenberg I, Yousif A, Aktas MK, McNitt S, Zareba W, Kutyla V. Competing risk analysis of ventricular arrhythmia events in heart failure patients with moderately compromised renal dysfunction. *Europace*. 2020;22(9):1384–90. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab146>.
- [26] Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025–34.
- [27] Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(10): 1245–53.
- [28] Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178–86.
- [29] Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al. DIGIT-HF trial (DIGitoxin to improve ouTcomes in patients with advanced chronic heart failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(5):676–84. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1452>.

**Oświadczenie Autora, który zgłasza publikację
do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., & Piotrowicz E. (2021). Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 26(6), e12887. <https://doi.org/10.1111/ane.12887>

Wynosi 45 %.

Mój wkład* polegał na: stworzeniu koncepcji i projekcie manuskryptu, udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz wyborze metodyki; prowadzeniu nadzoru merytorycznego nad oceną zapisów EKG w ośrodku, zebraniu materiału do publikacji uzyskanego w każdym z pięciu ośrodków badawczych, weryfikacji elektrokardiogramów z arytmiami; opracowaniu i interpretacji uzyskanych wyników, sformułowaniu wniosków badawczych, przygotowaniu manuskryptu oraz redagowaniu manuskryptu, finalnej korekcie manuskryptu, akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

Piotr Orzechowski
Warszawa 18.01.2023
podpis Autora

**Oświadczenie Autora, który zgłasza publikację
do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up - subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 47 %.

Mój wkład polegał na: projekcie oraz opracowaniu koncepcji analizy badania, udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz wyborze metodyki badania; ocenie badań holterowskich; weryfikacji, analizie i interpretacji danych; przygotowaniu i redagowaniu manuskryptu, sformułowaniu wniosków zawartych w publikacji, przygotowaniu finalnej wersji manuskryptu, akceptacji wersji finalnej manuskryptu

Piotr Orzechowski
podpis Autora
Warszawa 18.01.2023

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., **Orzechowski P.**, Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 20 %.

Mój wkład* polegał na: sformułowaniu problemu naukowego, koncepcji i projekcie manuskryptu; wyborze metodyki badania, analizie i interpretacji danych; sformułowaniu wniosków zawartych w publikacji, przygotowaniu manuskryptu, finalnej korekcie manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu

Piotr Orzechowski
podpis Autora
18.01.2023

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora



**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

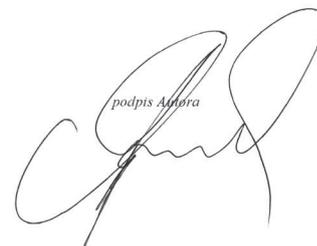
Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.* Ann Non-invasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora



**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez Dokto-
ranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora



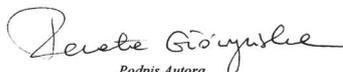
Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez Doktoranta
do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Narodowym Instytucie Kardiologii

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G.,
Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.:
*Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive
telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up:
Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial. J Electrocardiol. 2022 Nov-
Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.*

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu,
akceptacji finalnej wersji manuskryptu.


Podpis Autora
Banach, 21.12.2022

Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski, P., Piotrowicz, R., Zaręba, W., Pencina, M. J., Kowalik, I., Komar, E., Opolski,
G., Banach, M., Głowczyńska, R., Szalewska, D., Pluta, S., Irzmański, R., Kalarus, Z., &
Piotrowicz, E. (2021). Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive
telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up -
subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.
Archives of medical science : AMS, 18 (2), 293–306. https://doi.org/10.5114/aoms/136563

wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu,
akceptacji finalnej wersji manuskryptu


podpis Autora
Banach, 21.12.2022

Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez Doktoranta
do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Narodowym Instytucie Kardiologii

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański
R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of
ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the
Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. Ann Non-
invasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.*

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, ak-
ceptacji finalnej wersji manuskryptu


Podpis Autora
Banach, 21.12.2022

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3%.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Zabne 20.12.2022
Katarus Ryznar

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3%.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Zabne 20.12.2022
Katarus Ryznar

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3%.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Zabne 20.10.2022
Katarus Ryznar

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G.,
Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.:
*Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive
telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up:
Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-
Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3%.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu,
akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

**Oświadczam, że powyższa praca nie zostanie ujęta w cyklu
opublikowanych artykułów naukowych stanowiących rozprawę
doktorską w moim przyszłym postępowaniu o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii.**

podpis Autora

20.12.2022 WARSZAWA
EWA KOMAR
EWA KOMAR
specjalista chorób wewnętrznych
onkologii kardiologicznej i nadciśnienia tętniczego
KARDIOLOG

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G.,
Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.:
*Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on
cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in
Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306.
doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu,
akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

**Oświadczam, że powyższa praca nie zostanie ujęta w cyklu
opublikowanych artykułów naukowych stanowiących rozprawę
doktorską w moim przyszłym postępowaniu o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii.**

podpis Autora

20.12.2022 WARSZAWA
EWA KOMAR
EWA KOMAR
specjalista chorób wewnętrznych
onkologii kardiologicznej i nadciśnienia tętniczego
KARDIOLOG

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S.,
Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.:
*Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-
Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized
clinical trial.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych i analizie statystycznej,
akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

Warszawa 02.07.2023

podpis Autora

Olga Kowalik

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G.,
Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.:
*Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on
cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in
Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306.
doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3%.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych i analizie statystycznej
oraz akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

Warszawa 02.07.2023

podpis Autora

Olga Kowalik

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G.,
Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.:
*Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive
telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up:
Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-
Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych i analizie statystycznej, akceptacji
wersji finalnej manuskryptu.

Warszawa 02.07.2023

podpis Autora

Olga Kowalik

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

20/12/2022

Gregorz Opolski
podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez Doktora
do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora w
Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

20/12/2022

Gregorz Opolski
podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

20/12/2022

Gregorz Opolski
podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., **Orzechowski P.**, Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec; 75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych, analizie statystycznej danych i akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

podpis Autora

MICHAŁ PENCINA



**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych, analizie statystycznej danych i akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

podpis Autora

MICHAŁ PENCINA



**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: opracowaniu statystycznym danych, analizie statystycznej danych i akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

podpis Autora

MICHAŁ PENCINA



**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Główczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial.* Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 15 %.

Mój wkład polegał na: projekcie i koncepcji badania, udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz metodyki badania; analizie i interpretacji danych; przygotowaniu i redagowaniu manuskryptu, finalnej korekcie manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

Ewa Piłchowska
podpis Autora

Wannana 18.01.2023.

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Główczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial.* Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 15 %.

Mój wkład polegał na: udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz wyborze metodyki; projekcie i koncepcji badania; analizie i interpretacji danych, przygotowaniu i redagowaniu manuskryptu, przygotowaniu finalnej wersji publikacji, korekcie i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

Ewa Piłchowska
podpis Autora

Wannana 18.01.2023.

**Oświadczenie Autora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie
stopnia doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Główczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial.* J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 37 %.

Mój wkład polegał na: sformułowaniu problemu naukowego; opracowaniu koncepcji i projekcie manuskryptu; wyborze metodyki badania, analizie i interpretacji danych; sformułowaniu wniosków zawartych w publikacji, przygotowaniu manuskryptu, finalnej korekcie manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

Ewa Piłchowska
podpis Autora

Wannana 18.01.2023.

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 6 %.

Mój wkład polegał na: współudziale w opracowaniu projektu i koncepcji badania; udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz wyborze metodyki badania; analizie i interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, finalnej korekcie manuskryptu oraz akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

podpis Autora
Ryszard Piotrowicz
19.01.2023

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: projekcie i koncepcji badania, udziale w sformułowaniu hipotezy badawczej oraz wyborze metodyki badania; analizie i interpretacji danych; przygotowaniu i redagowaniu manuskryptu, akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

podpis Autora
Ryszard Piotrowicz
19.01.2023

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 10 %.

Mój wkład polegał na: tworzeniu koncepcji i projektu manuskryptu; analizie i interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, korekcie i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora
Ryszard Piotrowicz
19.01.2023

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Stawomir Plech
Zubne 20.12.2022

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia doktora
w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Stawomir Plech
Zubne 20.12.2022

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

podpis Autora

Stawomir Plech
Zubne 20.12.2022

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHAbilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu

Dominika Szalewska
podpis Autora

Gdańsk, 22. 12. 2022.

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

Dominika Szalewska
podpis Autora

Gdańsk, 22. 12. 2022.

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: pozyskiwaniu danych, recenzji pierwotnej wersji manuskryptu, akceptacji finalnej wersji manuskryptu

Dominika Szalewska
podpis Autora

Gdańsk, 22. 12. 2022.

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: *Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREhabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial*. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej wersji manuskryptu i akceptacji finalnej wersji manuskryptu.

Wojciech Zareba, MD, PhD

Digitally signed by Wojciech Zareba, MD, PhD
DN: cn=Wojciech Zareba, MD, PhD, o=University of Rochester Medical Center, ou=Clinical Cardiovascular Research Center, email=wojciech_zareba@urmc.rochester.edu, c=US
Date: 2022.12.20 08:49:53 -05'00'

podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Głowczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: *Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial*. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004.

Wynosi 3 %.

Mój wkład polegał na: recenzji pierwotnej i finalnej wersji manuskryptu, finalnej akceptacji manuskryptu.

Wojciech Zareba, MD, PhD

Digitally signed by Wojciech Zareba, MD, PhD
DN: cn=Wojciech Zareba, MD, PhD, o=University of Rochester Medical Center, ou=Clinical Cardiovascular Research Center, email=wojciech_zareba@urmc.rochester.edu, c=US
Date: 2022.12.20 08:49:53 -05'00'

podpis Autora

**Oświadczenie Współautora publikacji zgłaszanej przez
Doktoranta do wszczęcia postępowania o nadanie stopnia
doktora w Narodowym Instytucie Kardiologii**

Oświadczam, że mój wkład procentowy w powstanie publikacji:

Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Głowczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: *Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients-Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anc.12887.

Wynosi 5 %.

Mój wkład polegał na: współdziałale w wyborze metodyki badania oraz przygotowaniu manuskryptu, recenzji pierwotnej oraz finalnej wersji manuskryptu, akceptacji wersji finalnej manuskryptu.

Wojciech Zareba, MD,
PhD

Digitally signed by Wojciech Zareba, MD, PhD
DN: cn=Wojciech Zareba, MD, PhD, o=University of Rochester Medical Center, ou=Clinical Cardiovascular Research Center, email=wojciech_zareba@urmc.rochester.edu, c=US
Date: 2022.12.20 08:49:05 -05'00'

podpis Autora