

Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy

***Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą
serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość
życia, parametry kliniczne i biochemiczne***

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

lekarz Piotr Gardziejczyk

Promotor: dr hab. n. med. Aleksander Maciąg

Warszawa 2022

Rozprawa doktorska powstała na podstawie danych zebranych podczas przeprowadzenia pracy statutowej nr 3.20/IV/2018 pt. „Analiza parametrów biochemicznych, klinicznych oraz jakości życia u pacjentów z kardiomiopatią na podłożu arytmii poddawanych zabiegom ablacji podłoża zaburzeń rytmu serca”. Realizacja pracy statutowej odbyła się w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2018-2020.

*Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi dr hab. n. med. Aleksandrowi Maciągowi za opiekę naukową
oraz wszelką pomoc w realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.
Serdecznie dziękuję Rodzinie za nieustanne wsparcie i motywację.*

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| WYKAZ SKRÓTÓW | 9 |
| 1. WSTĘP | 11 |
| 1.1 Tachykardiomopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca | 11 |
| 1.2 Epidemiologia tachykardiomopatii..... | 13 |
| 1.3. Patofizjologia i mechanizmy tachykardiomopatii | 13 |
| 1.4. Diagnostyka tachykardiomopatii..... | 16 |
| 1.5. Arytmie nadkomorowe prowadzące do tachykardiomopatii..... | 19 |
| 1.5.1. Migotanie przedsionków..... | 19 |
| 1.5.2. Typowe trzepotanie przedsionków | 20 |
| 1.5.3 Częstoskurcze przedsionkowe | 21 |
| 1.5.4. Ektopowy częstoskurcz węzłowy | 21 |
| 1.5.5. Inne formy częstoskurczu nadkomorowego prowadzące do tachykardiomopatii | 22 |
| 1.6. Arytmie komorowe prowadzące do tachykardiomopatii..... | 22 |
| 1.6.1. Przedwczesne skurcze komorowe | 22 |
| 1.6.2. Częstoskurcze komorowe | 23 |
| 1.7. Arytmie u pacjentów z wszczepionymi układami resynchronizującymi pracę serca (CRT) | 24 |
| 1.8. Jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) | 25 |
| 1.9 Echokardiografia przezklatkowa | 26 |
| 1.10. Biomarkery niewydolności serca..... | 27 |
| 1.11. Wskazania do zabiegu ablacji nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem komponenty tachyarytmicznej..... | 28 |
| 1.12. Wskazania do zabiegu ablacji komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem komponenty tachyarytmicznej..... | 29 |

| | |
|--|----|
| 2. CELE PRACY | 30 |
| 3. HIPOTEZA BADAWCZA | 31 |
| 4. METODYKA..... | 32 |
| 4.1 Projekt badania | 32 |
| 4.2. Badana populacja | 32 |
| 4.3. Protokół badania | 33 |
| 4.3.1. Ocena kliniczna..... | 33 |
| 4.3.2. Ocena HRQoL | 33 |
| 4.3.3. Ocena echokardiograficzna..... | 34 |
| 4.3.4. Ocena biomarkerów niewydolności serca. | 34 |
| 4.4. Zabiegi ablacji przezcewnikowej..... | 34 |
| 4.5. Obserwacja odległa..... | 36 |
| 4.6. Analiza statystyczna..... | 38 |
| 5. WYNIKI | 39 |
| 5.1. Charakterystyka grupy badanej | 39 |
| 5.2. Jakość życia zależna od stanu zdrowia | 42 |
| 5.3. Ocena parametrów echokardiograficznych | 47 |
| 5.4. Biomarkery oraz parametry kliniczne niewydolności serca | 48 |
| 6. DYSKUSJA..... | 53 |
| 6.1. Wpływ zabiegu ablacji na jakość życia zależną od stanu zdrowia..... | 53 |
| 6.2. Wpływ zabiegu ablacji na parametry echokardiograficzne | 55 |
| 6.3. Wpływ zabiegu ablacji na biomarkery niewydolności serca..... | 58 |
| 6.4. Ograniczenie badania..... | 61 |
| 7. WNIOSKI | 62 |
| 8. STRESZCZENIE..... | 63 |

| | |
|---|----|
| 9. STRESZCZENIE – WERSJA ANGIELSKA..... | 71 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | 75 |
| 11. SPIS RYCIN | 97 |
| 12. SPIS TABEL..... | 98 |

WYKAZ SKRÓTÓW

AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków

AFL (atrial flutter) – trzepotanie przedsionków

AIC (arrhythmia-induced cardiomyopathy) – kardiomiopatia indukowana arytmia

AMC (arrhythmia-mediated cardiomyopathy) – kardiomiopatia związana z arytmia

AT (atrial tachycardia) – częstoskurcz przedsionkowy

BiV pacing (biventricular pacing) – stymulacja obukomorowa

CMR (cardiac magnetic resonance) – rezonans magnetyczny serca

CRT (cardiac resynchronization therapy) – terapia resynchronizująca pracę serca

EKG – elektrokardiogram

EQ5D-3L - EuroQol Research Foundation

ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

HF (heart failure) – niewydolność serca

HRQoL (health-related quality of life) – jakość życia zależna od stanu zdrowia

hsTnT (high sensitive troponin T) – wysoce czuła troponina T

ICD (implantable cardiac defibrillator) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

IQR (interquartile range) – zakres interkwartyłowy

LGE (late gadolinium enhancement) – późne wzmocnienie pokontrastowe

LV (left ventricular) – lewa komora

LVEDV (left ventricular end-diastolic volume) – objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory

LVEF (left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory

LVESV (left ventricular end-systolic volume) – objętość końcowo-skurczowa lewej komory

MLHFQ - Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

MMP (matrix metalloproteinase) – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej

MRAT (macro-reentry atrial tachycardia) – częstoskurcze przedsionkowe w mechanizmie macro-reentry

NP (natriuretic peptides) – peptydy natriuretyczne

NT-proBNP – N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego

NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

PVC (premature ventricular contractions) – przedwczesne skurcze komorowe

RF (radiofrequency) – częstotliwość radiowa

SD (standard deviation) – odchylenie standardowe

SHD (structural heart disease) – strukturalna choroba serca

sST2 (soluble suppression of tumorigenesis-2) – rozpuszczalna forma białka tłumienia wzrostu guzów

TIMP (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) – tkankowy inhibitor macierzy metaloproteinazy

1. WSTĘP

1.1 Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca wykazują poprawę rokowania i jakości życia (QoL) dzięki wczesnemu rozpoznaniu oraz wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Obejmuje ono zarówno podłoże chorób prowadzących do niewydolności serca (HF) oraz optymalne, zalecane przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, leczenie niewydolności serca^{1,2}. Przewlekłej niewydolności serca często towarzyszy arytmia, która wydaje się być ważnym czynnikiem przyczyniającym się do zaostrzenia HF, zwiększonej śmiertelności, hospitalizacji i zachorowalności, dlatego jeśli tylko jest to możliwe, powinna być zawsze odpowiednio leczona³⁻⁵.

Kardiomiopatia wywołana arytmia (AIC) jest jedną z postaci kardiomiopatii rozstrzeniowej, która może być częściowo lub całkowicie odwracalna po zastosowaniu skutecznego leczenia zaburzeń rytmu serca⁶⁻⁸. Zarówno przetrwałe, często nawracające arytmie nadkomorowe, jak również liczna przedwczesna ekstrasystolia komorowa (PVC) mogą być przyczyną kardiomiopatii związanej z arytmia^{7,9}. Bardzo ważne jest więc włączenie AIC do diagnostyki różnicowej u pacjentów z objawami HF i obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF), również u osób z wcześniejszym rozpoznaniem strukturalnej choroby serca (SHD)¹⁰.

Choroba strukturalna serca to szeroka grupa nieprawidłowości obejmujących np. przerost mięśnia sercowego lewej komory, wadę zastawkową, powiększenie wymiarów jam serca, uszkodzenie niedokrwiennie mięśnia sercowego, uszkodzenie mięśnia sercowego np. w przebiegu leczenia onkologicznego, pozapalne uszkodzenie mięśnia sercowego^{11,12}. Według definicji uwzględnionej w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podstawą rozpoznania jest przezklatkowe badanie echokardiograficzne, które obecnie jest uznawane za podstawowe narzędzie diagnostyczne u pacjentów z podejrzeniem wad strukturalnych serca. W szczególnych przypadkach konieczne jest poszerzenie diagnostyki o inne, bardziej szczegółowe badania obrazowe, takie jak rezonans magnetyczny serca lub tomografia komputerowa serca^{1,12}.

Możemy wyróżnić dwa rodzaje kardiomiopatii wywołanej arytmia. Typ I, czyli klasyczna postać tachykardiomiopatii rozpoznawany jest, gdy arytmia jest jedyną przyczyną niewydolności serca, a skuteczne jej leczenie prowadzi do całkowitej regeneracji mięśnia

sercowego¹³. Typ II AIC znany jest jako kardiomiopatia zależna od arytmii (AMC - arrhythmia mediated cardiomyopathy) i występuje u pacjentów z wcześniej rozpoznaną strukturalną chorobą serca^{6,7}. W tej grupie pacjentów pojawienie się przetrwałej arytmii prowadzi do pogorszenia już wcześniej upośledzonej funkcji skurczowej lewej komory (LV) i nasilenia objawów HF^{14,15}.

Aby rozpoznać klasyczną postać kardiomiopatii związanej z arytmia, należy przede wszystkim wykluczyć inne potencjalne przyczyny niewydolności serca (m.in. chorobę wieńcową, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotne wady zastawkowe) oraz po eliminacji arytmii uzyskać istotną poprawę lub ustąpienie objawów klinicznych niewydolności serca wraz z normalizacją wskaźników biochemicznych i echokardiograficznych.

Natomiast obecnie mamy do czynienia z coraz większą grupą pacjentów ze strukturalną chorobą serca, u których dołączająca się przetrwała arytmia powoduje znaczne nasilenie objawów przewlekłej niewydolności serca (AMC). Wyżej wspomniana grupa pacjentów nie spełnia klasycznej definicji AIC, ale bez wątplenia odnosi korzyści z leczenia przyczynowego zaburzeń rytmu serca. W związku z tym zasadnym wydaje się poszukiwanie nowych narzędzi diagnostycznych (m.in. biomarkerów) służących do identyfikacji tej grupy chorych.

Pacjenci ze strukturalnie zdrowym sercem po skutecznym zabiegu ablacji podłoża arytmii podają ustąpienie objawów niewydolności serca i obserwuje się u nich normalizację frakcji wyrzucania lewej komory już w okresie od trzech do sześciu miesięcy od zabiegu. W przypadku pacjentów ze strukturalną chorobą serca samo usunięcie arytmii prowadzi do poprawy klinicznej mierzonej klasą czynnościową NYHA oraz do poprawy frakcji wyrzucania lewej komory, nie dochodzi jednak do pełnej normalizacji powyższych parametrów^{7,16}. Postawienie rozpoznania AIC w strukturalnie zdrowym sercu jest relatywnie proste, natomiast trudność może sprawić ocena komponenty arytmicznej HF przy obecności choroby strukturalnej serca.

Należy również zwrócić uwagę, że w wybranych przypadkach skuteczny zabieg ablacji przetrwałej arytmii pozwala na poprawę funkcji lewej komory serca do poziomu pozwalającego odroczyć lub uniknąć wszczepienia układu ICD w ramach profilaktyki

pierwotnej nagłej śmierci sercowej lub umożliwia prawidłowe funkcjonowanie układu resynchronizującego pracę serca (CRT)^{7,17}.

W kolejnych podrozdziałach (1.2 - 1.4) zostały omówione zagadnienia związane z epidemiologią, patofizjologią oraz diagnostyką AIC. W podrozdziałach 1.5 - 1.7 przedstawiono najczęstsze arytmie prowadzące do AIC. Zagadnienia związane z oceną jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) omówiono w podrozdziale 1.8, ze szczególnym uwzględnieniem zwalidowanych skal służących do jej oceny. Następnie podano parametry echokardiograficzne (podrozdział 1.9) oraz biomarkery niewydolności serca (podrozdział 1.10). Aktualne zalecenia oraz wskazania do zabiegów ablacji przezcewnikowej przedstawiono w podrozdziałach 1.11. oraz 1.12.

1.2 Epidemiologia tachykardiomiopatii

Częstość występowania kardiomiopatii związanej z arytmia nie jest precyzyjnie określona^{18,19}. Co więcej, częstość występowania AIC różni się w zależności od wyzwalającej ją arytmii^{6,9}. Wiadomo jednak, że w wielu przypadkach nie jest rozpoznawana, szczególnie wśród pacjentów z obecną strukturalną chorobą serca (tachykardiomiopatia typu II), u których dołączająca się arytmia wpływa na zaostrzenie objawów niewydolności serca i nie jest wtórna do progresji choroby podstawowej. Według dostępnej literatury częstość występowania tego typu kardiomiopatii wśród pacjentów z częstoskurczami przedsionkowymi wynosi 8-28% badanej populacji, w grupie z przetrwałym trzepotaniem przedsionków sięga 25%^{9,20}, natomiast wśród pacjentów z przedwczesnymi skurczami dodatkowymi wynosi 10-34%^{6,7,21,22}. Nawrotne częstoskurcze nadkomorowe rzadko są przyczyną kardiomiopatii związanej z arytmia z uwagi na napadowy charakter. Częstość występowania AMC wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i przetrwałym migotaniem przedsionków jest wysoka i waha się w zakresie od 10 do 50%^{6,23,24}.

1.3. Patofizjologia i mechanizmy tachykardiomiopatii

Dokładny mechanizm odpowiadający powstawaniu kardiomiopatii związanej z arytmia nie jest do końca poznany. Kluczowym wydaje się udział stresu oksydacyjnego, zaburzeń w gospodarce wapniowej na poziomie komórkowym oraz zaburzeń

w metabolizmie energetycznym kardiomiocytów^{6,7,9,25,26}. Tachykardiomiopatia oraz zmiany zachodzące w mięśniu sercowym na poziomie komórkowym i pozakomórkowym zostały dokładnie przebadane na modelach zwierzęcych, gdzie w powtarzalny sposób wykazano związek pomiędzy długotrwałą, szybką stymulacją serca a objawami niewydolności serca²⁷⁻²⁹.

Dzięki temu wyróżnia się trzy fazy rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmia, które płynnie przechodzą w kolejne wraz z czasem trwania arytmii. Początkowa faza rozwoju AIC to faza kompensacji pojawiająca się w ciągu pierwszych dni. Dochodzi do poszerzenia wymiarów lewej komory oraz nieznacznego spadku frakcji wyrzucania lewej komory. Jest to najczęściej bezobjawowa faza tachykardiomiopatii, a rzut serca i systemowe ciśnienie perfuzyjne zostają zachowane. Równocześnie dochodzi do aktywacji neurohormonalnej proporcjonalnej do czasu trwania arytmii, która objawia się pobudzeniem układu adrenergicznego, aktywacją osi renina-angiotensyna-aldosteron oraz podwyższonymi stężeniami peptydów natriuretycznych.

W przypadku braku usunięcia czynnika wyzwalającego w dalszym etapie dochodzi do fazy dysfunkcji lewej komory - zazwyczaj między pierwszym a trzecim tygodniem. Objawia się ona dalszym powiększaniem wymiarów lewej komory, spadku LVEF, podwyższeniem wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej oraz wzrostem oporu naczyniowego. Na tym etapie rozwoju tachykardiomiopatii zaczynają się pojawiać objawy związane z niewydolnością serca. Na poziomie komórkowym głównym mechanizmem prowadzącym do rozwoju kardiomiopatii jest zaburzona gospodarka wapniowa, której zmiany prowadzą do zaburzenia skurczowej funkcji kardiomiocytów oraz podatności inotropowej mięśnia sercowego³⁰.

Wraz z czasem trwania kardiomiopatii dochodzi do zaburzeń w zakresie skracania oraz tempa relaksacji pojedynczych kardiomiocytów^{31,32}. W związku z tym poszerzenie wymiarów lewej komory jest przede wszystkim związane z zaburzeniami relaksacji oraz wydłużeniem pojedynczych kardiomiocytów związanych z zakłóconą gospodarką wapniową, wtórną do występującej przewlekłej arytmii.

Istotną rolę w patomechanizmie kardiomiopatii związanej z arytmia pełnią też zmiany powstające w zakresie macierzy zewnątrzkomórkowej. Przedłużająca się arytmia prowadzi do zmian w zakresie układu włókien kolagenowych macierzy zewnątrzkomórkowych.

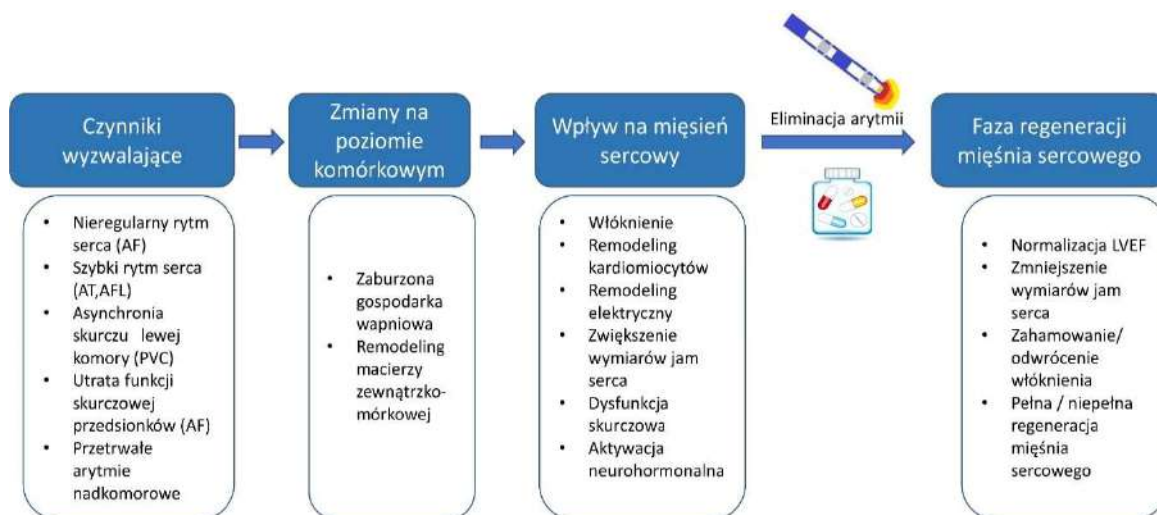
Wynika to między innymi ze zwiększonej aktywności metaloproteinaz co prowadzi do negatywnych zmian w zakresie architektury włókien kolagenowych pełniących funkcję rusztowania dla kardiomiocytów, prowadząc do negatywnego remodelingu lewej komory. W przypadku braku usunięcia czynnika sprawczego dochodzi do fazy niewydolności lewej komory, do której dochodzi najczęściej po ponad trzech tygodniach od początku powstania arytmii i jest wynikiem nasilania się wyżej opisanych zmian^{32,33}.

Dane z modeli zwierzęcych nie mogą być bezpośrednio przekładane na model ludzki. Najczęściej czas od początku arytmii do powstawania tachykardiomiopatii z rozwojem objawów niewydolności serca wynosi kilka miesięcy. Niektóre z arytmii prowadzące do AIC (np. migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe) mają mechanizm inny niż ten proponowany w modelu zwierzęcym związanym z szybką, stałą stymulacją serca^{26,34}.

Obecnie do głównych mechanizmów prowadzących do rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmią u ludzi zalicza się:

- 1) tachykardię,
- 2) nieregularny rytm serca,
- 3) dyssynchronię skurczu mięśnia lewej komory,
- 4) długi czas trwania arytmii.

Brak jest jednoznacznych kryteriów odnośnie częstości rytmu, przy których można jednoznacznie rozpoznać bądź wykluczyć kardiomiopatię związaną z arytmią. Sugeruje się jednak, że częstość rytmu utrzymująca się przez dłuższy czas powyżej 100 uderzeń/min lub obciążenia arytmią komorową powyżej 24% doby może mieć negatywny wpływ na czynność skurczową lewej komory^{35,36}. Z drugiej strony znane są również przypadki kardiomiopatii związanej z arytmią u pacjentów z przetrwałą arytmią nadkomorową (np. AF, AFL), u których pomimo dobrej kontroli częstości rytmu rozwijają się objawy niewydolności serca ze spadkiem LVEF²⁶. Uproszczony schemat rozwoju tachykardiomiopatii przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Patofizjologia rozwoju tachykardiomiopatii.

1.4. Diagnostyka tachykardiomiopatii

Prawidłowe rozpoznanie kardiomiopatii związanej z arytmia jest kluczowe dla dalszego przebiegu choroby. Wczesne i skuteczne włączenie leczenia zaburzeń rytmu serca może prowadzić do całkowitego wyleczenia (w przypadku AIC typu I), ustąpienia objawów niewydolności serca oraz zapobiegnięcia niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego^{19,37-39}. Również kluczowa jest czujność diagnostyczna w przypadku kardiomiopatii związanej z arytmia typu II, ponieważ prawidłowe, wczesne rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia może mieć istotny wpływ na dalsze decyzje kliniczne – np. u pacjentów z graniczną frakcją wyrzucania lewej komory eliminacja arytmii może pozwolić na uniknięcie wskazań do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD)⁴⁰. Dlatego też powinno się podejrzewać komponentę arytmiczną jako przyczynę zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca u pacjentów z przetrwałymi zaburzeniami rytmu serca. Warto pamiętać, że przetrwała arytmia może w istotny sposób poprzedzać wystąpienie objawów niewydolności serca, co jest związane z fazą kompensacji, której czas trwania może być różny. Proces diagnostyczny pacjentów z objawami niewydolności serca powinien

być ukierunkowany na jej wszystkie możliwe przyczyny. Rekomenduje się stosowanie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego^{1,5}. U każdego pacjenta powinno być wykonane echokardiograficzne badanie przezklatkowe, 12-odprowadzeniowe EKG oraz oznaczenie N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP).

W niektórych przypadkach pomocne może być obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI). W badaniu MRI serca nie ma specyficznych cech, które pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie kardiomiopatii tachyarytmicznej. Jednakże metoda ta stanowi istotny element diagnostyki różnicowej i może być przydatna w rozpoznaniu innych przyczyn niewydolności serca takich jak: kardiomiopatia pozapalna, spichrzeniowa czy arytmogenna kardiomiopatia prawej komory⁴¹. U części pacjentów konieczne może być dodatkowe wykonanie obrazowania tętnic wieńcowych, np. za pomocą koronarografii bądź tomografii komputerowej. Dotyczy to szczególnie pacjentów z obniżoną frakcją wyrzucenia lewej komory, szczególnie jeżeli występuje podejrzenie choroby wieńcowej.

Istotnym elementem diagnostyki zaburzeń rytmu serca jest pełna ocena zaburzeń rytmu serca, w skład której wchodzi: ocena rytmu serca, częstości rytmu serca, obciążenie arytmia czy też morfologia dodatkowych pobudzeń komorowych. W tym celu stosowane są metody przedłużonego monitorowania EKG metodą Holtera. Pomimo szerokiego zakresu narzędzi diagnostycznych rozpoznanie kardiomiopatii związanej z arytmia może być postawione jedynie retrospektywnie. Ostatecznym potwierdzeniem diagnozy jest uzyskanie istotnej poprawy klinicznej, poprawy w zakresie funkcji skurczowej lewej komory oraz spadku stężeń parametrów biochemicznych po skutecznym leczeniu przetrwałej arytmii. Proponowany schemat postępowania z pacjentami z podejrzeniem kardiomiopatii związanej z arytmia przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Postępowanie w kardiomiopatii związanej z arytmia.

| 1. Podstawowa ocena kliniczna | |
|-------------------------------|--|
| Badanie podmiotowe | kołatania serca, objawy niewydolności serca, zasłabnięcia, utraty przytomności |
| Badanie przedmiotowe | niemiarowość rytmu serca, obrzęki obwodowe, zastój w krążeniu płucnym |
| Analiza EKG | rozpoznanie zaburzeń rytmu serca, ocena morfologii zespołów QRS dodatkowych skurczów komorowych |
| Badanie EKG metodą Holtera | ocena ilościowa zaburzeń rytmu serca |
| 2. Badania dodatkowe | |
| Badanie ECHO serca | ocena wymiarów lewej komory |
| | ocena funkcji skurczowej lewej komory |
| | ocena pod kątem wad strukturalnych serca |
| Badania laboratoryjne | ocena biomarkerów np. NT-proBNP |
| 3. Badania uzupełniające | |
| Rezonans magnetyczny serca | wykluczenie wtórnych przyczyn kardiomiopatii np. choroby spichrzeniowe, pozapalne, arytmogenna kardiomiopatia prawej komory |
| Obrazowanie tętnic wieńcowych | wykluczenie istotnej hemodynamicznie choroby wieńcowej, przede wszystkim u pacjentów z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości |
| 4. Leczenie | |
| Leczenie farmakologiczne | wczesne włączenie β -bloкера, inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-i), specyficznych dla danego typu arytmii leczenia antyarytmicznego (np. blokery kanału sodowych, Ca-blokery, amiodaron) |

| | |
|--|--|
| Leczenie inwazyjne | U każdego pacjenta z podejrzeniem kardiomiopatii należy rozważyć wskazania do leczenia podłoża arytmii metodą ablacji RF – konsultacja elektrofizjologiczna. |
| 5. Dalsza opieka kardiologiczna | |
| Ocena kliniczna | pod kątem objawów niewydolności serca, objawów zaburzeń rytmu serca |
| Badanie obrazowe – ECHO serca | kontrola wymiarów mięśnia lewej komory oraz jej funkcji skurczowej |
| Badania EKG metodą Holtera | okresowe badania pod kątem oceny skuteczności wdrożonego leczenia, wykrycia nawrotów arytmii |
| Kontynuacja leczenia farmakologicznego | kontynuacja leczenia farmakologicznego, szczególnie w przypadku braku całkowitej normalizacji funkcji serca w badaniu ECHO |

1.5. Arytmie nadkomorowe prowadzące do tachykardiomiopatii

1.5.1. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmia towarzyszącą pacjentom z przewlekłą niewydolnością serca, mogącą być jej jedyną przyczyną bądź powodować nasilenie objawów związanych z niewydolnością serca^{42,43}. Mechanizmy prowadzące do powstania kardiomiopatii tachyarytmicznej w przebiegu AF nie są do końca poznane. Niemniej jednak uważa się, że do głównych przyczyn można zaliczyć: szybką czynność rytmu komór, nieregularny rytm komór oraz związane z tym zaburzenia lokalnej gospodarki wapniowej kardiomiocytów, a także utrata hemodynamicznie efektywnej czynności skurczowej przedsionków^{6,7,24,44}.

Częstość występowania kardiomiopatii wywołanej migotaniem przedsionków nie jest do końca znana i waha się od 10 do nawet 50% badanej populacji⁶. Wydaje się, że jest jednak niedoszacowana z uwagi na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych można próbować oszacować częstość występowania kardiomiopatii tachyarytmicznej związanej z AF. W badaniu CAMERA-MRI,

do którego włączani byli pacjenci z AF i kardiomiopatią o niejasnej etiologii, u 58% uczestników poddanych zabiegowi ablacji przezcewnikowej obserwowano normalizację LVEF²³. Z kolei w badaniu PABA-CHF nawet 76% pacjentów z HF i AF poddawanych zabiegowi ablacji uzyskało istotny wzrost LVEF⁴⁵.

Nawiązując do aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii związanej z przetrwałym napadem migotania przedsionków, strategia kontroli rytmu jest zalecanym sposobem postępowania, z preferencją leczenia zabiegowego.

Biorąc pod uwagę wyniki ostatnich badań (m.in. CASTLE-AF, CABANA, CAMERA-MRI) strategia kontroli częstości rytmu serca w chwili obecnej powinna być zarezerwowana dla pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia inwazyjnego metodą ablacji, pacjentów bez objawów HF, z prawidłową funkcją skurczową lewej komory^{23,46-49}. Wynika to z analizy badań klinicznych, w których nie wykazano przewagi strategii związanej z kontrolą rytmu. Celem terapii powinno być zwolnienie czynności rytmu serca do poniżej 80 uderzeń/min w spoczynku, oraz poniżej 110 uderzeń/min przy umiarkowanym wysiłku⁵⁰. W niektórych przypadkach opcją do rozważenia pozostaje wszczepienie układu resynchronizującego serce (CRT) lub układu stymulacji okolicy pęczka Hisa lub lewej odnogi pęczka Hisa z następczą ablacją łącza przedsionkowo-komorowego („pace and ablate”)⁵⁰⁻⁵³. Ta forma terapii powinna być jednak zarezerwowana dla pacjentów w starszym wieku z nasilonymi objawami niewydolności serca związanej z AF ze złą kontrolą częstości rytmu, u których leki zwalniające częstość rytmu są nieskuteczne lub źle tolerowane.

1.5.2. Typowe trzepotanie przedsionków

Typowe trzepotanie przedsionków jest zorganizowaną arytmia prawopredsionkową z obszarem krytycznym jakim jest cieśń trójdzielno-żylna. Przetrwała arytmia dość często może prowadzić do objawów niewydolności serca, nawet jeżeli osiągnięta jest dobra kontrola częstości rytmu komór. Leczenie farmakologiczne jest często nieskuteczne, kontrola częstości rytmu jest trudna do osiągnięcia, a nawrotowość arytmii wysoka⁵⁴. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność i stosunkowo małą liczbę powikłań, leczenie zabiegowe metodą ablacji RF cieśni trójdzielno-żylny powinno być leczeniem z wyboru u pacjentów ze stwierdzonym typowym trzepotaniem przedsionków i podejrzeniem kardiomiopatii

związanej z arytmia. Zostało to uwzględnione w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁵⁵.

1.5.3 Częstoskurcze przedsionkowe

Częstoskurcze przedsionkowe, szczególnie przetrwałe i często nawracające, mogą prowadzić do rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmia⁵⁶. Najczęściej może dochodzić do rozwoju objawów niewydolności serca u pacjentów, u których mamy do czynienia z ustawicznymi częstoskurczami, z szybką czynnością komór³⁹. Szczególną grupą chorych zasługujących na uwagę są pacjenci po przebytych zabiegach z zakresu elektrofizjologii (ablacej przezcewnikowe w obrębie przedsionków) oraz pacjenci po leczeniu kardiochirurgicznym (np. implantowane łaty czy zastawki, przebyte krążenie pozaustrojowe, korekcja wad wrodzonych serca)^{57,58}.

Dzięki rozwojowi techniki i metod ablacji oraz ograniczonej skuteczności leczenia farmakologicznego (w szczególności w prewencji nawrotów) leczenie inwazyjne powinno być preferowane, w szczególności w przypadku wysokiego prawdopodobieństwa kardiomiopatii związanej z arytmia⁵⁵.

Szczególną uwagę należy również zwrócić na ogniskowe częstoskurcze przedsionkowe wywodzące się z górnej części grzebienia granicznego (ang. crista terminalis). U pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca może dojść do kompensacyjnej tachykardii zatokowej. Wymaga ona różnicowania z częstoskurczem przedsionkowym z górnej części grzebienia granicznego z uwagi na zbliżoną morfologię załamek P. W niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie badania elektrofizjologicznego z zastosowaniem dożylnego wlewu z izoprenaliny bądź wykonania inwazyjnych manewrów diagnostycznych celem postawienia ostatecznego rozpoznania⁵⁹.

1.5.4. Ektopowy częstoskurcz węzłowy

Ektopowy częstoskurcz węzłowy (JET) jest arytmia, która rzadko występuje u dorosłych. Najczęściej występuje u niemowląt oraz dzieci i jest związany z współistniejącą wrodzoną wadą serca⁶⁰. JET jest ustawną arytmia i z tego powodu w dość krótkim okresie może prowadzić do wystąpienia niewydolności serca⁶¹. Z uwagi na wiek pacjentów leczeniem pierwszego rzutu są β -blokery, nierzadko konieczne jest dołączenie innych leków

antyarytmicznych, w tym amiodaronu. Jednak skuteczność leczenia farmakologicznego nie jest wysoka. Jedną z metod leczenia jest zabieg ablacji (RF lub krioablacja), ale wiąże się on z dość dużym ryzykiem powikłań, m.in. ze strony układu przewodzącego, co może prowadzić do konieczności wszczepienia układu stymulującego serce^{62,63}. W najmłodszej populacji, wśród której leczenie zabiegowe jest ograniczone z uwagi na wiek, można rozważyć zastosowanie iwabradyny w przypadku oporności na standardowe leki antyarytmiczne^{64,65}.

1.5.5. Inne formy częstoskurczu nadkomorowego prowadzące do tachykardiomiopatii

W populacji osób dorosłych nawrotne częstoskurcze nadkomorowe najczęściej mają formę napadowej arytmii i rzadko prowadzą do rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmia. Jednym z wyjątków może być ustawiczny częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego (permanent junctional reciporating tachycardia -PJRT). Jest to ustawiczna forma arytmii, która najczęściej występuje u młodych pacjentów. Związana jest z obecnością wolno przewodzącej, utajonej drogi dodatkowej – najczęściej zlokalizowanej w rejonie tylnoprzegrodowym⁶⁶. Leczenie farmakologiczne najczęściej jest nieskuteczne, nierzadko istnieje potrzeba jednoczesowego stosowania leków antyarytmicznych z różnych grup. Dlatego w tej grupie chorych leczenie zabiegowe, z wysokim odsetkiem skuteczności, powinno być preferowane.

1.6. Arytmie komorowe prowadzące do tachykardiomiopatii

1.6.1. Przedwczesne skurcze komorowe

Jedną z przyczyn pojawienia się de novo lub zaostrzenia objawów niewydolności serca mogą być liczne dodatkowe skurcze komorowe^{67,68}. Sugerowanymi mechanizmami prowadzącymi do kardiomiopatii arytmicznej na podłożu dodatkowych skurczów komorowych są asynchronia skurczu mięśnia lewej komory oraz upośledzenie napełniania lewej komory po przerwie wyrównawczej związane z dodatkowymi pobudzeniami komorowymi⁶⁹. Czynnikiem najbardziej predysponującym do wystąpienia kardiomiopatii związanej z dodatkowymi skurczami komorowymi są: czas trwania zespołów QRS PVC powyżej 140 ms, odsetek arytmii komorowej w monitorowaniu EKG metodą Holtera na poziomie minimum 24%, epikardialne ognisko arytmogenne, arytmie wywodzące się

z prawej komory^{35,70}. Warto mieć na uwadze, że niższy odsetek dodatkowych skurczów komorowych może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii arytmicznej. Rzadko jednak dochodzi do jej rozwoju w przypadku odsetka pobudzeń dodatkowych <10% wszystkich pobudzeń na dobę.

Z uwagi na zmienność dobową, nierzadko konieczne jest powtarzanie monitorowania EKG metodą Holtera, celem właściwej oceny odsetka dobowego arytmii komorowej. Przydatne są również rejestratory 12-odprowadzeniowe, pozwalające na jakościową ocenę komorowych zaburzeń rytmu serca, co może być przydatne w planowaniu optymalnego leczenia⁷¹⁻⁷⁴. Leczenie farmakologiczne polega na stosowaniu β -blokerów, a w przypadku przeciwwskazań alternatywnie można zastosować niedyhydropirydynowe blokery kanałów wapniowych.

Drugą linię leczenia stanowią leki antyarytmiczne klasy IC (propafenon, flekainid)⁷⁵. Warto pamiętać o przeciwwskazaniach, do których należą m.in. niewydolność serca, strukturalna choroba serca oraz choroba wieńcowa. W niektórych przypadkach skuteczne może być zastosowanie amiodaronu. Należy jednak mieć na uwadze potencjalne działania niepożądane tego leku. Z tego powodu długotrwałe stosowanie amiodaronu powinno być ograniczone. Nieustanny rozwój technik zabiegowych oraz coraz większa dostępność leczenia inwazyjnego może być zalecaną formą postępowania, szczególnie w przypadku podejrzenia nakładania komponenty arytmicznej⁷⁶⁻⁷⁹.

1.6.2. Częstoskurcze komorowe

Również epizody nawracających nieutrwalonych częstoskurczów komorowych oraz występujące znacznie rzadziej ustawiczne formy częstoskurczów komorowych mogą być przyczyną kardiomiopatii związanej z arytmia. Epizody utrwalonych, nawracających arytmii komorowych najczęściej występują u pacjentów z rozpoznaną wcześniej niewydolnością serca. Dlatego też w pierwszej kolejności poszukuje się wtórnych przyczyn wystąpienia arytmii, np. zaostrzenie przewlekłego zespołu wieńcowego. Po wykluczeniu wtórnych przyczyn zaostrzenia komorowych zaburzeń rytmu serca należy rozważyć zabieg ablacji przezcewnikowej^{71,72,80}. Leczenie farmakologiczne (β -bloker, amiodaron) powinno być zarezerwowane w przypadku przeciwwskazań do zabiegu ablacji. Jedną z alternatyw leczenia farmakologicznego może być zastosowanie meksyletyny u pacjentów

zabezpieczonych układem ICD. Częstoskurcz pęczkowy to jedna z form ustawicznego częstoskurczu komorowego, który może prowadzić do powstania kardiomiopatii związanej z arytmia. Ten rodzaj arytmii dotyczy najczęściej młodych dorosłych, u których nie stwierdzono dodatkowych obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. Lekiem skutecznym w przerywaniu napadów tego typu VT jest werapamil. Niestety nie wykazano dużej skuteczności leczenia farmakologicznego w prewencji nawrotów arytmii. Również w tej grupie pacjentów zalecanym postępowaniem jest zabieg ablacji przezcewnikowej^{80,81}.

1.7. Arytmie u pacjentów z wszczepionymi układami resynchronizującymi pracę serca (CRT)

Pacjenci z wszczepionymi urządzeniami do resynchronizacji pracy serca (CRT) należą do szczególnej grupy chorych, u których przetrwała arytmia w negatywny sposób może wpływać na obraz kliniczny przewlekłej niewydolności serca⁸². Utrata odpowiedniego odsetka stymulacji dwukomorowej może być spowodowana komorowymi zaburzeniami rytmu serca (najczęściej dodatkowe pobudzenia komorowe) lub zbyt wysoką częstością rytmu komór w przypadku nadkomorowych przetrwałych zaburzeń rytmu serca, których nie można kontrolować za pomocą leczenia farmakologicznego⁸³. Wykazano już, że optymalna stymulacja dwukomorowa powinna wynosić minimum 98% doby⁸⁴. W tej grupie pacjentów obciążenie PVC mniejsze niż w populacji ogólnej może prowadzić do znacznego nasilenia objawów HF.

Innym mechanizmem nasilenia objawów HF u pacjentów poddanych CRT jest utrata funkcji skurczowej przedsionków u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca. Eliminacja arytmii prowadzi do odwrócenia negatywnej przebudowy związanej z komponentą tachyarytmiczną i pozwala na zwiększenie odsetka stymulacji dwukomorowej^{51,85,86}. Przywrócenie rytmu zatokowego prowadzi również do poprawy funkcji skurczowej przedsionków oraz poprawy rzutu serca, co jest istotne w grupie pacjentów z zaawansowanymi objawami HF. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, pacjenci ze wszczepionymi układami CRT powinni być również uznawani za kandydatów do leczenia inwazyjnego, które może być szczególnie korzystne w tej grupie chorych.

1.8. Jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL)

Ważnym aspektem skoordynowanej opieki nad pacjentami z przewlekłą niewydolnością serca jest ocena jakości życia pacjentów oraz ocena wpływu różnych interwencji medycznych, zarówno farmakologicznych jak i zabiegowych. HRQoL w istotny sposób wpływa na poziom życia, zdecydowanie bardziej niż wynika to z zaawansowania samej choroby⁸⁷. Dołączająca się arytmia ma wpływ na sferę fizyczną oraz psychologiczną, co negatywnie oddziałuje na codzienne funkcjonowanie. Wiele badań wykazało poprawę jakości życia wśród pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym. Brak jest natomiast takich danych w literaturze na temat ablacji zburzeń rytmu serca u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą tachyarytmiczną, czyli wśród grupy, u której wyjściowa HRQoL jest już istotnie obniżona^{88,89}. Jakość życia jest niezaprzeczalnie jednym z istotniejszych aspektów w odniesieniu do pojedynczego pacjenta, gdyż warunkuje jego funkcjonowanie w otaczającym środowisku. Jednakże rzadko jest oceniana jako punkt końcowy skutecznego leczenia arytmii.

Do oceny jakości życia stosowane są standaryzowane kwestionariusze wypełniane samodzielnie przez pacjentów. Pytania zwarte w kwestionariuszach odpowiadają najczęściej różnym aspektom codziennego funkcjonowania. Dotyczą one najczęściej: sfery fizycznej, funkcjonowania społecznego, sfery emocjonalnej, ekonomicznej itp. Mając na uwadze subiektywne odczucia każdego pacjenta, nie powinno się porównywać uzyskanych wyników pomiędzy pacjentami.

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych kwestionariuszy oceniających HRQoL u pacjentów z niewydolnością serca jest kwestionariusz Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)⁹⁰. Jest to uznany, zwalidowany oraz specyficzny kwestionariusz dla tej grupy chorych. Dzięki uzyskanym odpowiedziom można przede wszystkim ocenić negatywne skutki wpływu objawów niewydolności serca na codzienne życie. Kwestionariusz MLHFQ zawiera 21 pytań, które dotyczą różnych aspektów życia: fizycznego, emocjonalnego oraz socjoekonomicznego. Każde z pytań oceniane jest w sześciostopniowej skali (od 0 do 5 punktów), w zależności od tego jak bardzo dany czynnik utrudniał codzienne funkcjonowanie w ostatnich czterech tygodniach (gdzie 0 oznacza brak wpływu, a 5 nasilony wpływ). W poprzednio przeprowadzonych badaniach

HRQoL za pomocą powyższego kwestionariusza za istotną statystycznie uznano zmianę wartości uzyskanego wyniku powyżej 5 punktów pomiędzy kolejnymi pomiarami⁹¹.

Innym kwestionariuszem służącym do oceny HRQoL jest generyczny kwestionariusz EuroQol Research Foundation EQ-5D-3L⁹². Jedną z jego zalet jest dostępność zwalidowanych skal dla polskiej populacji. Kwestionariusz ten ocenia pięć aspektów związanych z codziennym funkcjonowaniem (aktywność fizyczna, samoobsługa, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, złość/depresja). Każdy aspekt życia jest oceniany w trójstopniowej skali (brak problemów, małe problemy, duże problemy). Wszystkie udzielone odpowiedzi tworzą pięciocyfrowy numer, który opisuje aktualny stan zdrowia. Dzięki dostępności polskiego badania nad kwestionariuszem EQ-5D-3L uzyskany w ten sposób pięciocyfrowy numer może zostać zmieniony na pojedynczy wskaźnik obrazujący aktualną jakość życia⁹³. W drugiej części kwestionariusza za pomocą 20 cm analogowej skali (wartości od 0 do 100) oceniana jest subiektywna ocena stanu zdrowia w momencie badania. Wartość 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, natomiast wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.

1.9 Echokardiografia przezklatkowa

Badanie echokardiograficzne jest jednym z najważniejszych narzędzi obrazowania stosowanych w codziennej opiece nad pacjentami ze schorzeniami kardiologicznymi. Wynika to między innymi z szerokiej dostępności badania, braku działań niepożądanych dla pacjenta dzięki technice opartej na falach ultradźwiękowych. Przy pomocy obrazowania echokardiograficznego możliwa jest nieinwazyjna ocena morfologii, wymiarów jam serca oraz funkcji poszczególnych struktur mięśnia sercowego. Jednym z ważniejszych parametrów poddawanych ocenie jest frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF). Na jej podstawie podejmuje się kluczowe decyzje terapeutyczne, a jej wartość diagnostyczną i rokowniczą wykazano w wielu badaniach, również dotyczących dziedziny zaburzeń rytmu serca. Obecnie zalecaną metodą oceny LVEF jest użycie zmodyfikowanej formuły Simpsona, opierającej się na sumowaniu dysków wyliczonych objętości w dwóch projekcjach⁹⁴. Szeroka dostępność badania i możliwość częstego powtarzania sprawia, że badanie echokardiograficzne serca odgrywa jedną z kluczowych ról w procesie

monitorowania pacjentów poddanych interwencjom farmakologicznym bądź z zakresu kardiologii inwazyjnej.

1.10. Biomarkery niewydolności serca

Peptydy natriuretyczne są najbardziej rozpowszechnionymi biomarkerami niewydolności serca stosowanymi w ocenie pacjentów z niewydolnością serca⁹⁵. Spełniają istotną rolę w procesie diagnostycznym, stratyfikacji ryzyka i przewidywania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych^{1,96}. Istnieją również inne biomarkery opisujące procesy patofizjologiczne. Wśród biomarkerów niewydolności serca można wyróżnić podgrupy:

- a) markery stanu zapalnego (np. hsCRP),
- b) markery włóknienia i przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej (np. metaloproteinazy (MMP), tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP), białko sST2),
- c) markery neurohormonalnej aktywacji (np. białko sST2, NT-proBNP),
- d) markery uszkodzenia kardiomiocytów (np. hsTnT, CK-MB).

Najbardziej rozpowszechnionym biomarkerem stosowanym rutynowo podczas opieki nad pacjentami z niewydolnością serca jest N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP). NT-proBNP jest formą nieaktywną hormonalnie, która powstaje z proBNP wydzielanego przez kardiomiocyty na skutek ich rozciągnięcia (np. wzrost obciążenia wstępnego i/lub następczego)^{95,97,98}.

W ostatnich latach jednym z biomarkerów intensywnie badanych wśród populacji pacjentów z niewydolnością serca jest rozpuszczalna forma receptora dla interleukiny 33 (sST2). Interleukina 33 (IL-33) jest białkiem, które hamuje włóknienie oraz pełni ochronną rolę przed niekorzystną przebudową mięśnia sercowego. Działanie kardioprotekcyjne powyższej interleukiny wynika z aktywacji przezbłonowego receptora ST2, znajdującego się m.in. w komórkach mięśniowych serca. Powyższe ochronne działanie jest niwelowane przez krążące rozpuszczalne formy receptora ST2 (sST2). Z uwagi na możliwość oznaczania sST2 dotychczasowo przeprowadzone badania wykazały związek pomiędzy stężeniami powyższego białka a stopniem zaawansowania niewydolności serca⁹⁹. Do tej pory udało się wykazać związek pomiędzy stężeniami sST2 a zaawansowaniem choroby u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca¹⁰⁰⁻¹⁰². U pacjentów z wszczepionymi urządzeniami (ICD, CRT-D) wykazano natomiast związek pomiędzy wyższymi wartościami

sST2 a większym ryzykiem zdarzeń arytmicznych, co było związane z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca¹⁰³. Na chwilę obecną istnieje niewiele badań na temat wpływu leczenia inwazyjnego zaburzeń rytmu serca na stężenie białka sST2.

Istotną rolę w rozwoju niewydolności serca pełni przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej, która może dodatkowo w negatywny sposób wpływać na remodeling serca. Jednymi z biomarkerów biorących udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej są metaloproteinazy (MMP) oraz tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs)¹⁰⁴. W macierzy zewnątrzkomórkowej ciągle zachodzą procesy syntezy i degradacji kolagenu przy udziale metaloproteinaz, których aktywność jest regulowana między innymi przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz. Metaloproteinazy są białkami enzymatycznymi, które zapoczątkowują degradację macierzy zewnątrzkomórkowej³³. Do metaloproteinaz najbardziej aktywnych w mięśniu sercowym należą MMP-2 oraz MMP-9. W dotychczasowych badaniach (zarówno na modelach zwierzęcych jak i na ludziach) wykazano związek pomiędzy zwiększonym stężeniem poszczególnych frakcji MMP a przebudową mięśnia lewej komory – najwięcej badań dotyczy pacjentów z pozawałową niewydolnością serca¹⁰⁵.

Markery martwicy miokardium – hsTnT, CK-MB mają ugruntowaną rolę rokowniczą u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca¹⁰⁶. Wyższe stężenia powyższych markerów są związane z bardziej zaawansowaną formą niewydolności serca. Obecnie istnieje niewiele badań wiążących powyższe markery z niewydolnością serca zależną od arytmii (TCM) oraz badań oceniających wpływ leczenia przyczynowego arytmii przy użyciu ablacji na powyższe wskaźniki.

1.11. Wskazania do zabiegu ablacji nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem komponenty tachyarytmicznej

Ablacja przezcewnikowa jest uznaną i skuteczną metodą leczenia zaburzeń rytmu serca. Wraz z rozwojem technik zabiegowych, postępem technologicznym w zakresie sprzętu pełni ona istotną rolę w opiece nad pacjentami z zaburzeniami rytmu serca. W zależności od rodzaju zaburzeń rytmu serca poddawanych leczeniu inwazyjnemu, ablacja przezcewnikowa może być preferencyjną metodą leczenia, w szczególności w przypadku nieskuteczności postępowania zachowawczego. W momencie kwalifikacji do zabiegu

ablacji potrzebna jest szczegółowa analiza charakteru zaburzeń rytmu serca oraz wykluczenie wtórnych ich przyczyn, takich jak: choroba wieńcowa, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, zaostrzenie innych przewlekłych chorób internistycznych (np. POChP, nadczynności tarczycy, niedokrwistość). Aktualne wytyczne postępowania z pacjentami z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu oraz migotaniem przedsionków w sposób szczególny podkreślają rolę inwazyjnego leczenia zaburzeń rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii tachyarytmicznej^{50,55}. Dlatego też wskazaniem do zabiegu ablacji przezcewnikowej są przetrwałe arytmie nadkomorowe prowadzące do objawów niewydolności serca u pacjentów, u których prawdopodobna jest komponenta tachyarytmiczna. Szczególnie dotyczy to następujących arytmii:

- 1) nawracający ustawiczny ogniskowy częstoskurcz przedsionkowy,
- 2) nawracające przetrwałe napady typowego trzepotania przedsionków,
- 3) ustawiczne częstoskurcze nadkomorowe,
- 4) przetrwałe AF u pacjentów z obniżoną LVEF.

1.12. Wskazania do zabiegu ablacji komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z podejrzeniem komponenty tachyarytmicznej

Aktualne zalecenia odnośnie kwalifikacji do zabiegów ablacji komorowych zaburzeń rytmu serca zostały przedstawione we wspólnym dokumencie międzynarodowych towarzystw zaburzeń rytmu serca z 2019 roku. W niedawno opublikowanych wytycznych z 2022 roku odnośnie komorowych zaburzeń rytmu serca i zapobiegania nagłej śmierci sercowej wskazania do zabiegów ablacji przezcewnikowej są zgodne z poprzednim dokumentem. Zgodnie z zawartymi rekomendacjami zabieg ablacji przezcewnikowej jest zalecany lub należy go rozważyć w doświadczonych ośrodkach w następujących przypadkach^{72,80}:

- 1) w przypadku monomorficznych dodatkowych skurczów komorowych u pacjentów, u których podejrzewa się tachykardiomiopatię,
- 2) u pacjentów ze strukturalną chorobą serca, u których podejrzewa się komponentę tachyarytmiczną i leki antyarytmiczne są nieskuteczne, nietolerowane,
- 3) u pacjentów z wszczepionymi układami CRT z obniżonym odsetkiem stymulacji resynchronizującej z powodu komorowych zaburzeń rytmu serca.

2. CELE PRACY

Głównymi celami pracy są:

- 1) ocena wpływu ablacji przezcewnikowej na jakość życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii,
- 2) ocena wpływu ablacji przezcewnikowej zaburzeń rytmu serca na wskaźniki biochemiczne oraz kliniczne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii.

3. HIPOTEZA BADAWCZA

Ablacja przezcewnikowa zaburzeń rytmu serca u pacjentów ze strukturalną chorobą serca w istotny sposób wpływa na poprawę jakości życia oraz na zmniejszenie objawów przewlekłej niewydolności serca. Skuteczny zabieg ablacji prowadzi do poprawy parametrów biochemicznych oraz poprawy parametrów klinicznych takich jak LVEF, wymiary jam serca oraz klasy czynnościowej według NYHA. Wczesna interwencja pozwala na zahamowanie lub odwrócenie niekorzystnego remodelingu serca związanego z przetrwałą arytmia.

4. METODYKA

4.1 Projekt badania

Jednoośrodkowe, prospektywne badanie zostało przeprowadzone w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie. Protokół badania został zatwierdzony przez lokalną Komisję Bioetyczną przy Narodowym Instytucie Kardiologii i był w pełni zgodny z Deklaracją Helsińską. Wszyscy pacjenci włączeni do badania udzielili pisemną, świadomą zgodę.

4.2. Badana populacja

Grupę badaną stanowili kolejni pacjenci z rozpoznaniem strukturalnej choroby serca oraz objawami niewydolności serca z podejrzeniem istotnej komponenty tachykardiomiopatii. Pacjenci ci byli kierowani na ablację przezcewnikową przetrwałej arytmii do II Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w okresie od października 2018 r. do lipca 2020 r. Kwalifikacja, technika zabiegu ablacji oraz ocena efektywności zabiegu nie odbiegały od standardowego postępowania poza badaniem. Wszyscy pacjenci byli na optymalnej farmakoterapii zgodnie z obowiązującym aktualnie schematem leczenia według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- 1) wiek >18 lat,
- 2) lekooporne przetrwałe arytmie nadkomorowe lub lekooporne komorowe zaburzenia rytmu z odsetkiem przedwczesnych skurczów komorowych (PVC) >10% PVC/dobę,
- 3) LVEF \leq 50%,
- 4) NT-proBNP >125 pg/ml,
- 5) klasa czynnościowa według NYHA \geq II,
- 6) wcześniej zdiagnozowana strukturalna choroba serca, definiowana jako jakiegokolwiek nieprawidłowości strukturalne w echokardiografii przezklatkowej (TTE) lub w badaniu rezonansu magnetycznego serca (np. kardiomiopatia niedokrwienne lub nieniedokrwienne, przebyta skuteczna interwencja zastawkowa, przebyte zapalenie mięśnia sercowego).

Kryteria wykluczenia obejmowały:

- 1) brak świadomej zgody na udział w badaniu,
- 2) nieoptymalna farmakoterapia niewydolności serca,
- 3) wtórne przyczyny zaostrzenia arytmii (niedokrwienne, zastawkowe, niekontrolowane nadciśnienie, nadczynność tarczycy),
- 4) brak możliwości ukończenia badania z uwagi na wysokie ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich.

4.3. Protokół badania

4.3.1. Ocena kliniczna

Przed planowanym zabiegiem ablacji przezcewnikowej wszystkich pacjentów z objawami niewydolności serca oceniono zgodnie z klasyfikacją czynnościową według NYHA oraz poddano pełnej ocenie klinicznej obejmującej: szczegółowy wywiad lekarski z wykluczeniem wtórnych przyczyn zaostrzenia arytmii i potwierdzoną nieskutecznością farmakoterapii, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG), zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, przezklatkowe badanie echokardiograficzne, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera.

4.3.2. Ocena HRQoL

Ocena HRQoL została przeprowadzona za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy oceniających jakość życia. Biorąc pod uwagę doświadczenie zespołu badawczego, aktualne piśmiennictwo oraz dostępność polskich wersji wybrano dwa następujące kwestionariusze do oceny HRQoL: generyczny EQ-5D-3L oraz specyficzny dla niewydolności serca MLHFQ. Ocena HRQoL została przeprowadzona trzykrotnie: na wizycie otwierającej udział w badaniu, wizycie kontrolnej po trzech miesiącach oraz wizycie zamykającej udział w badaniu po sześciu miesiącach od daty włączenia. Kwestionariusze były wypełniane w dniu wizyty, po odpowiednim wytłumaczeniu zasady wypełniania dokumentu. Każdy pacjent wypełniał ankiety samodzielnie, mając zapewnioną odpowiednią ilość czasu do spokojnego uzupełnienia odpowiedzi na wszystkie pytania.

4.3.3. Ocena echokardiograficzna

U każdego pacjenta biorącego udział w badaniu dwukrotnie wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne – podczas wizyty otwierającej udział w badaniu oraz po sześciu miesiącach od przeprowadzonego zabiegu (podczas wizyty zamykającej udział w badaniu). Badania zostały przeprowadzone przez doświadczonego echokardiografistę z certyfikatem EACVI. Ocena LVEF u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków obejmowała uśrednione pomiary z pięciu kolejnych cykli pracy serca zgodnie z aktualnymi zaleceniami⁹⁴. Lekarz wykonujący badania nie był zaangażowany w proces terapeutyczny pacjentów oraz nie miał informacji na temat skuteczności przeprowadzonych zabiegów. Podczas badania każdorazowo oceniano wymiary jam serca oraz określano LVEF przy pomocy zmodyfikowanej formuły Simpsona (sumowanie dysków wyliczonych objętości w dwóch projekcjach).

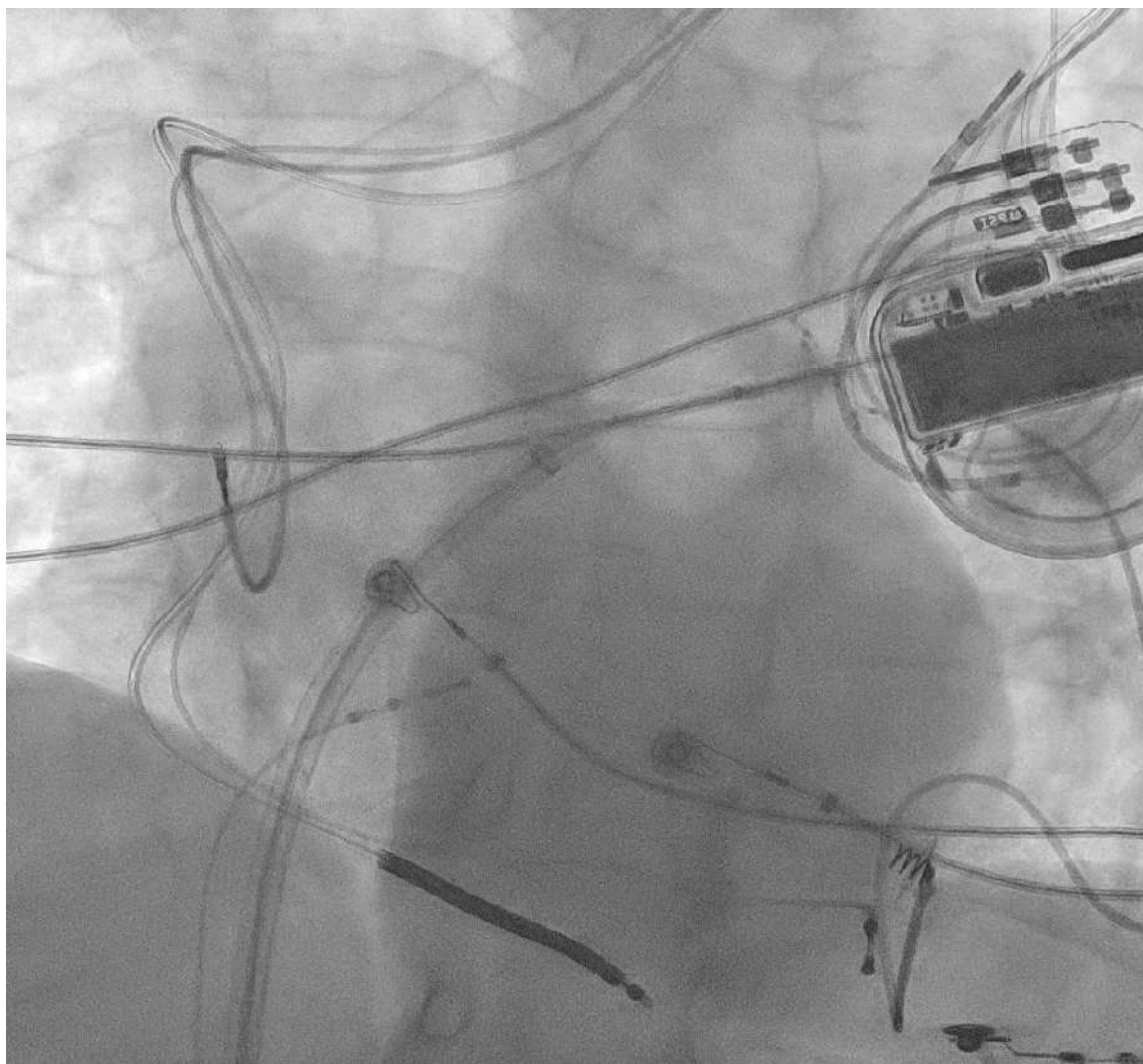
4.3.4. Ocena biomarkerów niewydolności serca.

Ocena parametrów biochemicznych była przeprowadzana dwukrotnie – podczas wizyty otwierającej przed zabiegiem ablacji oraz po sześciu miesiącach podczas wizyty zamykającej udział w badaniu. Próbkę krwi do analizy biomarkerów pobierano z żył obwodowych. Wszystkie oznaczenia zostały wykonane w lokalnym laboratorium Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie. Pomiary NT-proBNP, TnT, CK-MB oznaczano bezpośrednio po pobraniu próbki krwi w pełni zautomatyzowanym analizatorze Cobas e601 (Roche Diagnostics). Próbkę krwi do oceny sST-2, TIMP-1, MMP-9 bezpośrednio po pobraniu były odwirowywane i zamrożone do temperatury -80°C. Analiza próbek krwi była wykonywana po zebraniu pełnego materiału od wszystkich pacjentów przy użyciu zestawów Quantikine ELISA (R&D Systems) zgodnie z zaleceniami producenta.

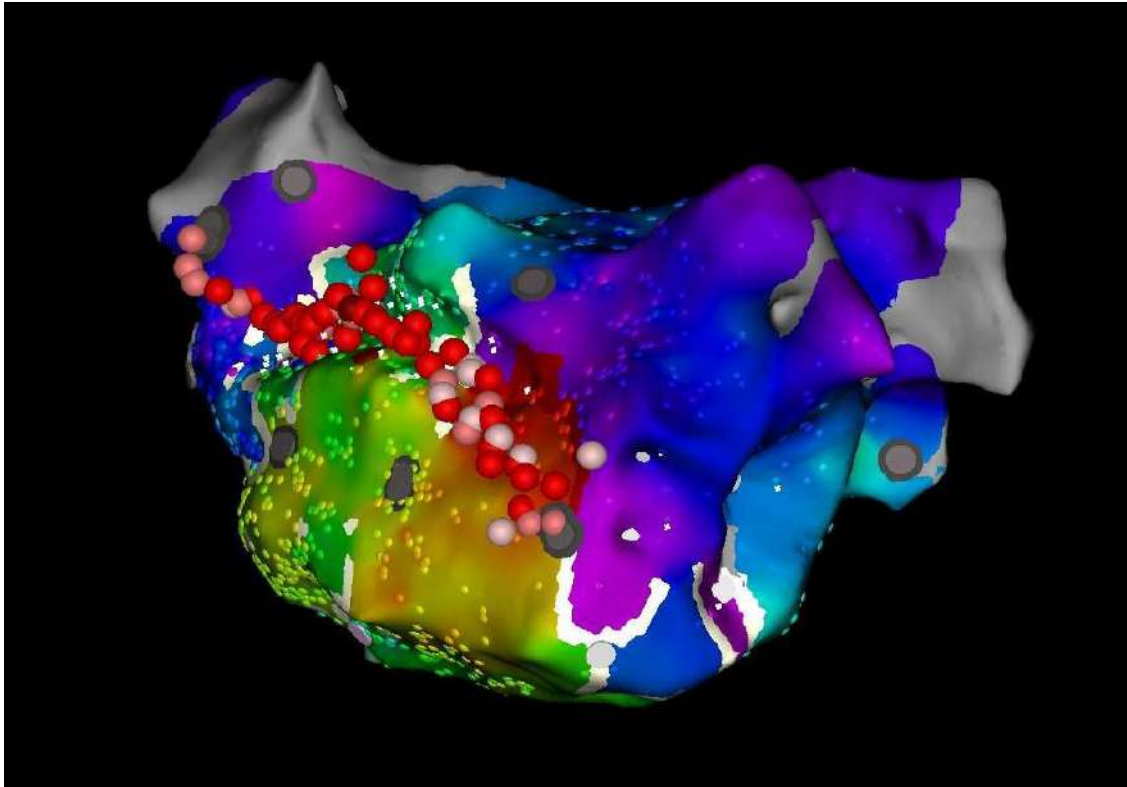
4.4. Zabiegi ablacji przezcewnikowej

Wszystkie zabiegi ablacji zostały przeprowadzone przez zespół lekarzy z II Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie. Przy każdym z wykonywanych zabiegów uczestniczył minimum jeden lekarz z certyfikatem EHRA lub Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W przypadku konieczności mapowania elektroanatomicznego 3D korzystano z systemu Ensite Precision (Abbott/St.

Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Zabiegi ablacji migotania przedsionków były wykonywane przy użyciu zestawu do krioablacji balonowej lub przy użyciu prądu o częstotliwości radiowej (RF) (Rycina 2 i 3). Przed zabiegami ablacji stosowano profilaktykę antybiotykową zgodnie z lokalnymi zaleceniami.



Rycina 2. Krioabłacja balonowa u pacjenta z wszczepionym układem resynchronizującym pracę serca z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). Źródło własne.

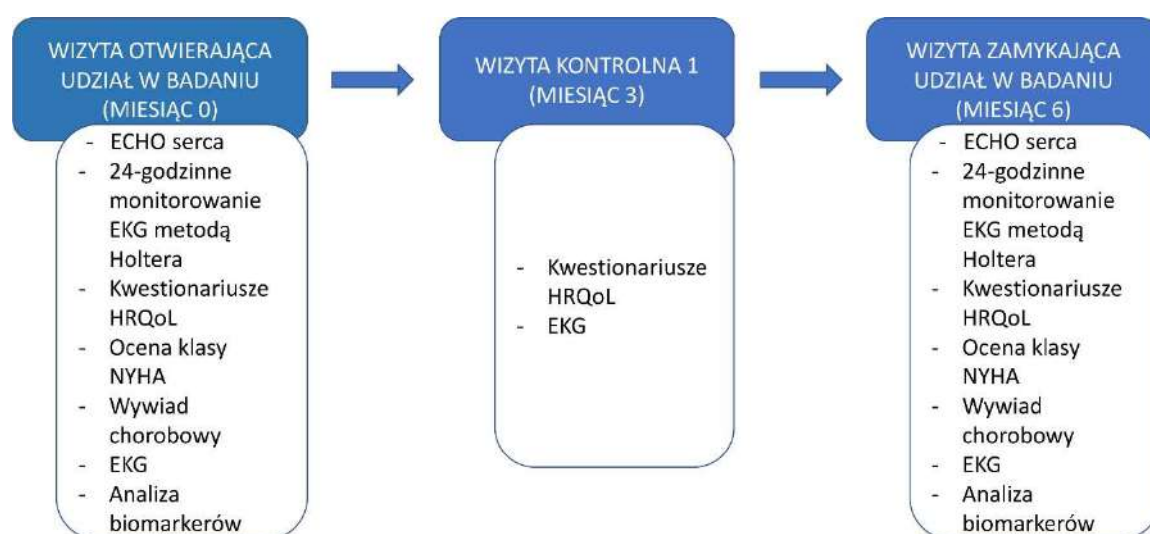


Rycina 3. Mapa aktywacyjna lewostronnego atypowego trzepotania przedsionków. Czerwone kropki – aplikacje RF od pierścienia zastawki mitralnej do prawej górnej żyły płucnej. Źródło własne.

4.5. Obserwacja odległa

Wizyty kontrolne z oceną skuteczności zabiegu odbywały się po trzech oraz sześciu miesiącach od zabiegu. Skuteczność oceniana była na podstawie objawów klinicznych, 12-odprowadzeniowych zapisów EKG, 24 h monitorowania EKG metodą Holtera oraz kontroli wszczepialnych urządzeń u pacjentów, którzy takie posiadali. Każdy z pacjentów zgłaszał się na wizyty kontrolne z pełną dokumentacją medyczną. W przypadku odczucia zaburzeń rytmu serca, nawrotu dolegliwości związanych z arytmia każdymu pacjentowi zalecano dodatkową konsultację lekarską z oceną elektrokardiograficzną. Skuteczność zabiegu była definiowana w zależności od rodzaju zabiegu. Skuteczny zabieg ablacji komorowych zaburzeń rytmu serca został definiowany jako: min. 80% spadek dodatkowych skurczów komorowych/dobę lub wzrost odsetka BiV >98% u pacjentów z wszczepionymi urządzeniami do resynchronizacji pracy serca. W przypadku arytmii nadkomorowych

skuteczny zabieg definiowany był jako: brak nawrotu przetrwałych arytmii przedsionkowych, epizodów trwających >30 s w monitorowaniu EKG metodą Holtera, ładunek arytmii (AF burden) <1% w przypadku pacjentów z wszczepionymi urządzeniami oraz brak konieczności dodatkowych konsultacji lekarskich związanych z arytmią (np. nieplanowane hospitalizacje z powodu epizodu AT/AF). Schemat badania został przedstawiony na Rycinie 4.



Rycina 4. Schemat badania.

4.6. Analiza statystyczna

Statystyka opisowa dla zmiennych kategoryalnych została przedstawiona jako liczby i wartości procentowe, a dla zmiennych ciągłych wyrażano w kategoriach średniej arytmetycznej z odchyleniami standardowymi (ang. standard deviation, SD) lub mediany z zakresem interkwartylowym (ang. interquartile range , IQR (IQ1-IQ3)). Zmienne ciągłe badano pod kątem rozkładu normalnego za pomocą testu Shapiro-Wilka. Znaczenie różnic wewnątrzgrupowych analizowano za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji (ANOVA) z powtarzanymi pomiarami i testem post hoc Tukeya, nieparametrycznym testem Friedmana, sparowanym testem t Studenta lub podpisanym testem rangi Wilcoxon, w zależności od przypadku. Znaczenie różnic między dwoma grupami analizowano za pomocą niesparowanego testu t Studenta lub testu Manna-Whitneya. Zmienną kategoryczną porównano za pomocą testu chi². Weryfikację dwustronnych hipotez przeprowadzono na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS, wersja 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

5. WYNIKI

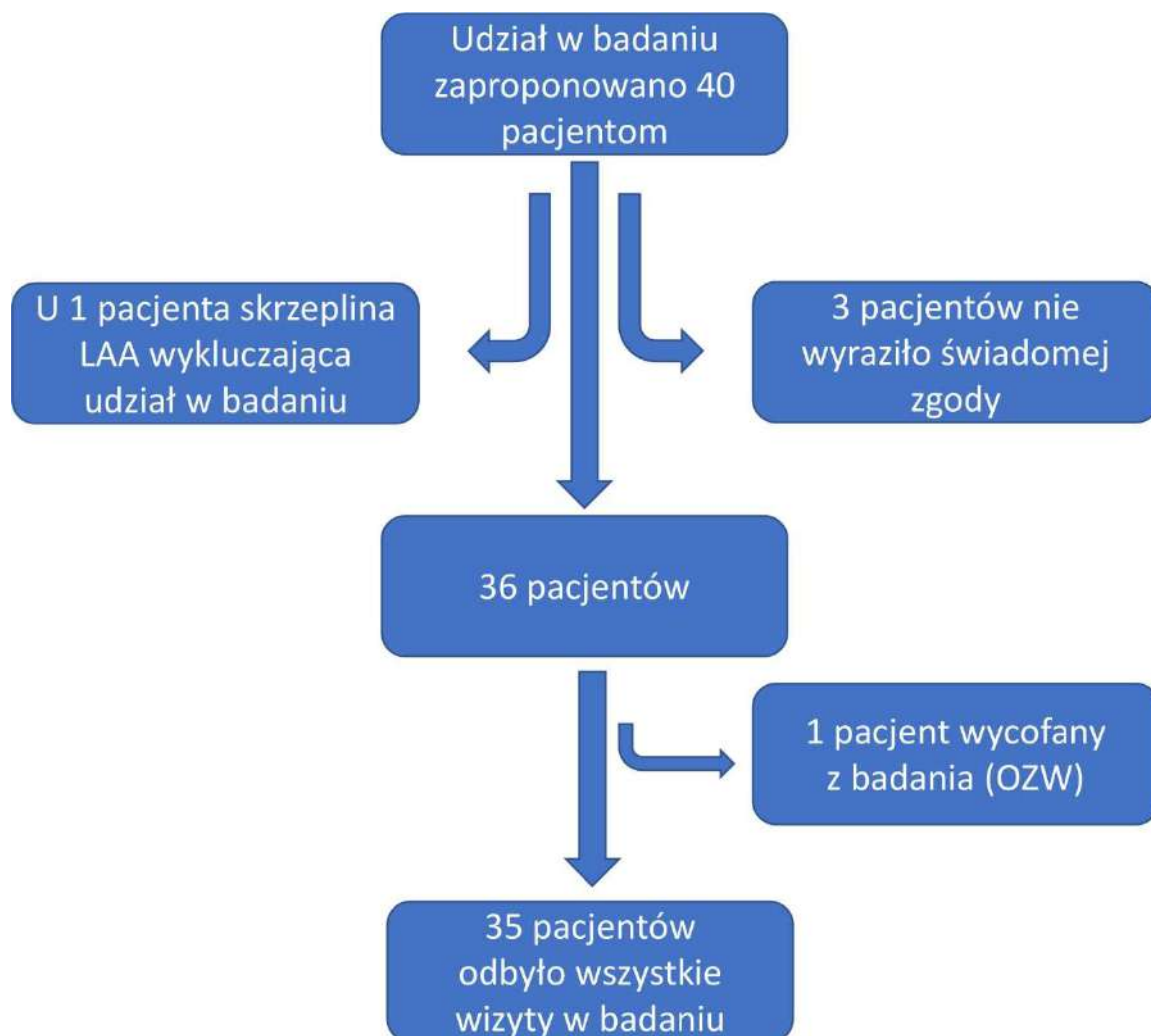
5.1. Charakterystyka grupy badanej

W okresie od października 2018 r. do lipca 2020 r. 40 kolejnym pacjentom z przetrwałą arytmia, u których podejrzewano kardiomiopatię arytmiczną typu II, zaproponowano udział w prospektywnym badaniu klinicznym. Spośród tej grupy ostatecznie 36 pacjentów włączono do badania. Przyczynami wykluczenia były: trzech pacjentów nie wyraziło świadomej zgody na udział w badaniu, jeden pacjent został zdyskwalifikowany z zabiegu ablacji z powodu utrzymującej się skrzepliny w uszku lewego przedsionka, jeden pacjent został wycofany z badania z powodu ostrego zespołu wieńcowego dwa miesiące po ablacji. W związku z tym 35 pacjentów zakończyło sześciomiesięczną obserwację i zostało włączonych do ostatecznej analizy (Rycina 5). Charakterystykę kliniczną pacjentów włączonych do badania podsumowano w Tabeli 2. Najczęstszą przyczyną kardiomiopatii arytmicznej typu II było przetrwałe AF (13 pacjentów, 37,1%). Następnie, w zależności od częstości występowania, rozpoznawano przetrwałe częstoskurcz przedsionkowy w mechanizmie macro-reentry (8 pacjentów, 22,9%), PVC (8 pacjentów, 22,9%) i przetrwałe typowe trzepotanie przedsionków (6 pacjentów, 17,1%) (Rycina 6). Skuteczny zabieg ablacji wykonano u 32 pacjentów. Nieskuteczne zabiegi ablacji dotyczyły pacjentów z dodatkowymi skurczami komorowymi. U kolejnych dwóch pacjentów arytmia nawróciła w okresie obserwacji (w obu przypadkach AF) i po początkowej poprawie w zakresie HF i HRQoL objawy HF nawróciły. Pacjenci zostali skierowani na ponowny zabieg ablacji przezcewnikowej.

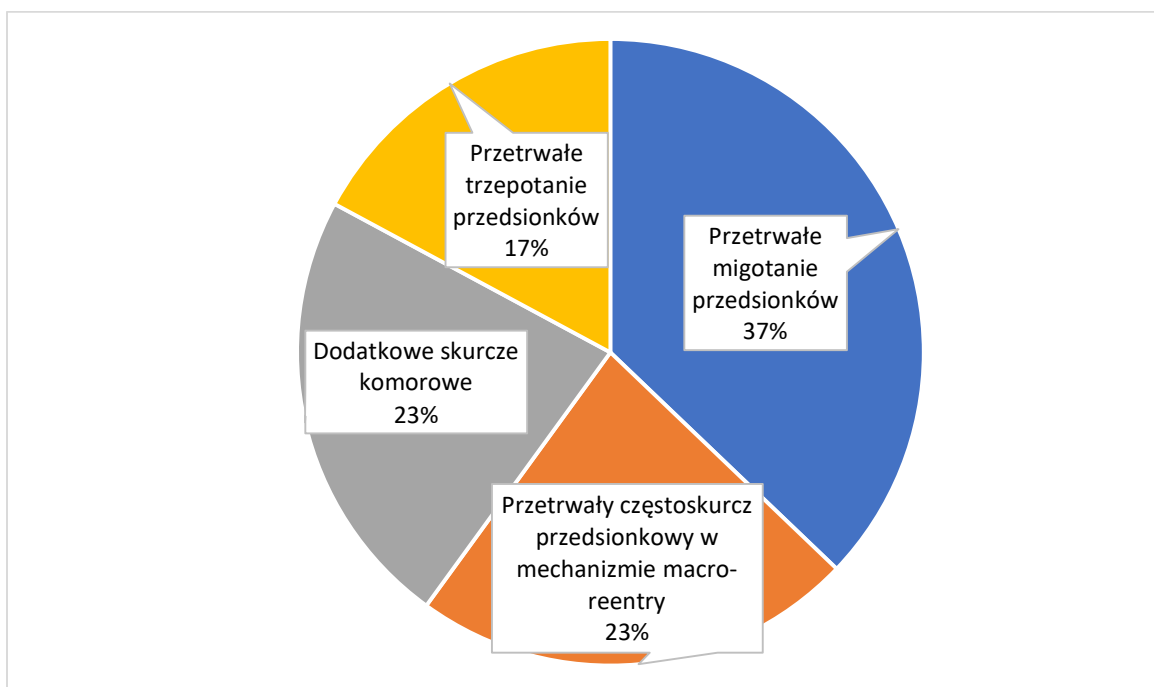
Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej.

| | |
|--|------------|
| Liczba pacjentów | n=35 |
| Wiek (średnia, lata) | 65.9 ± 8.7 |
| Płeć | |
| męska | 28 (80) |
| żeńska | 7 (20) |
| Wyjściowa etiologia niewydolności serca | |
| niedokrwienna | 13 (37) |
| nie-niedokrwienna | 22 (63) |
| Choroby towarzyszące | |
| Nadciśnienie tętnicze | 27 (77.1) |
| Przewlekła choroba nerek definiowana jak eGFR < 60ml/min | 17 (48.6) |
| Cukrzyca | 5 (14.3) |
| Wywiad interwencji na zastawkach serca | 6 (17.1) |
| Urządzenie wszczepialne do elektroterapii | |
| Układy stymulujące serce | 5 (14,3%) |
| ICD/CRT-D | 9 (25,7%) |
| Dominująca arytmia | |
| Przedwczesne skurcze komorowe | 8 (22.9) |
| Przetrwałe migotanie przedsionków | 13 (37.1) |
| Przetrwały częstoskurcz przedsionkowy | 14 (40) |
| Klasa czynnościowa według klasyfikacji NYHA | |
| Klasa II | 14 (40) |
| Klasa III | 21 (60) |
| Leczenie farmakologiczne | |
| β-blokery | 33 (94) |
| ACE-inhibitor/ARB | 34 (97) |
| MRA | 18 (51) |
| Diuretyki pętlowe | 20(57) |
| Amiodaron | 8 (23) |

Wartości w tabeli podano jako średnie z odchyleniem standardowym lub jako wartości liczbowe n liczba pacjentów (% odsetek badanej populacji).



Rycina 5. Proces rekrutacji pacjentów do badania.



Rycina 6. Rozkład arytmii w zależności od częstości występowania.

5.2. Jakość życia zależna od stanu zdrowia

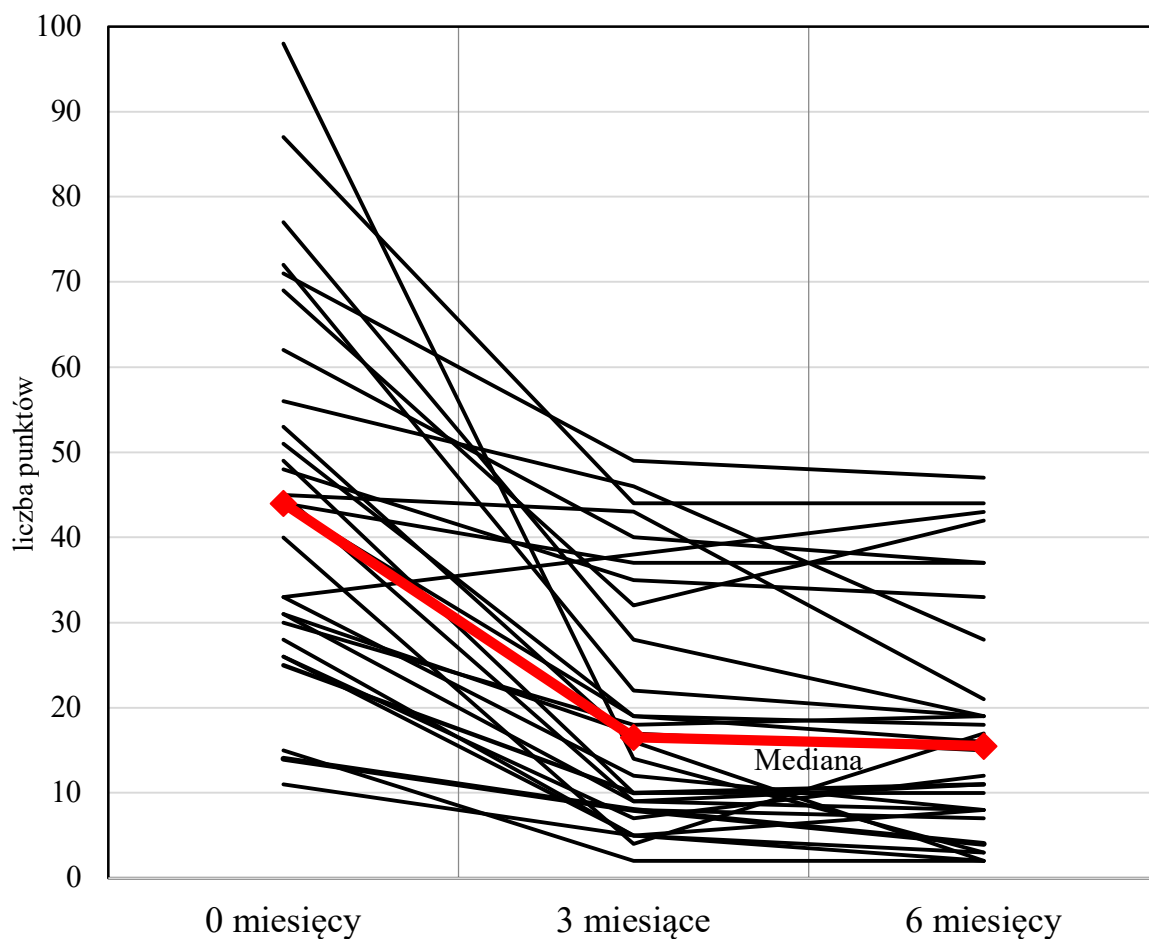
Szczegółowe wyniki oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia przedstawiono w Tabelach 3 i 4 oraz na Rycinach 7, 8 i 9. Istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano po trzech i sześciu miesiącach zarówno w uzyskanych wynikach kwestionariusza EQ-5D-3L, jak i MLHFQ. Nie zaobserwowano istotnej różnicy między wynikami uzyskanymi po trzech i sześciu miesiącach, co sugeruje szybką i utrzymującą się w czasie poprawę HRQoL po zabiegu ablacji. Po sześciu miesiącach 32 z 35 (91%) pacjentów zgłosiło poprawę o minimum pięć punktów w badaniu kwestionariuszem MLHFQ. Poprawa HRQoL była bardziej wyraźna w grupie, w której przeprowadzono skuteczny zabieg ablacji, ale była również pewna poprawa w grupie, w której ablacja zakończyła się niepowodzeniem.

Tabela 3. HRQoL. Wyniki uzyskane z badań kwestionariuszami: generycznym EQ-5D-3L oraz specyficznym dla niewydolności serca. Ocena jakości życia podczas wizyty otwierającej (0 m) oraz po trzech (3 m) i sześciu (6 m) miesiącach od zabiegu ablacji. Cała grupa.

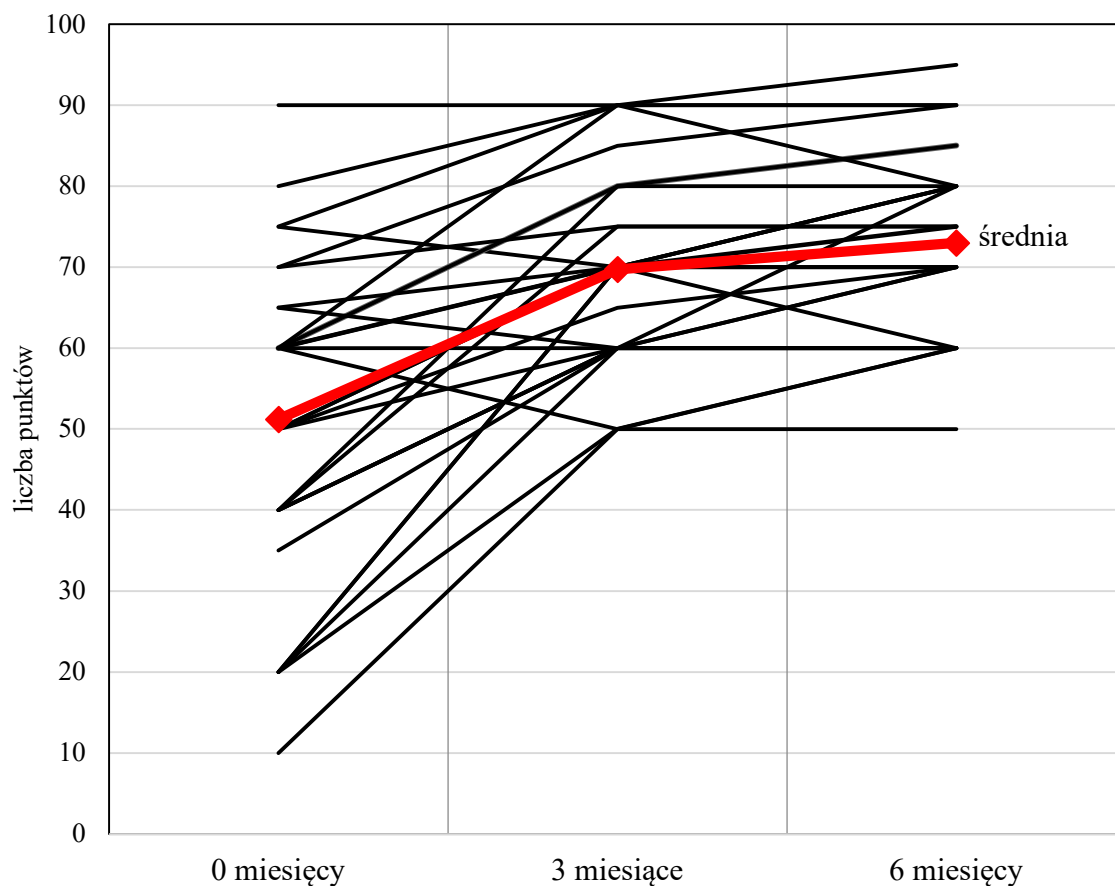
| | 0 m | 3 m | 6 m | Δ 3-0 miesiące | Δ 6-0 miesiące | ANOVA P-Value | Post – hoc, p | | |
|--|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|-------------|--------------|
| | | | | | | | 6m vs.0m | 3m vs.0m | 6m vs. 0m |
| MLHFQ, mediana (IQ1;IQ3) | 45 (30;60) | 19 (9;40) | 18 (8;42) | -21 (-36;-10) | -22 (-28;-11) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.091 |
| EQ-5D-3L VAS, średnia (SD) | 49.7 (19.0) | 66.9 (13.8) | 69.7 (13.7) | 17.1 (15.6) | 20.0 (16.4) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.437 |
| EQ-5D-3L wskaźnik, mediana (IQ1;IQ3) | 0.82 (0.77;0.88) | 0.93 (0.80;1.00) | 0.93 (0.82;1.0) | 0.07 (0.00;0.15) | 0.07 (0.00;0.15) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.546 |

Tabela 4. HRQoL. Wyniki uzyskane z badań kwestionariuszami: generycznym EQ-5D-3L oraz specyficznym MLHFQ dla niewydolności serca. Ocena jakości życia podczas wizyty otwierającej (0 m) oraz po trzech (3 m) i sześciu (6 m) miesiącach od zabiegu ablacji. Grupa po skutecznym zabiegu ablacji, n=30.

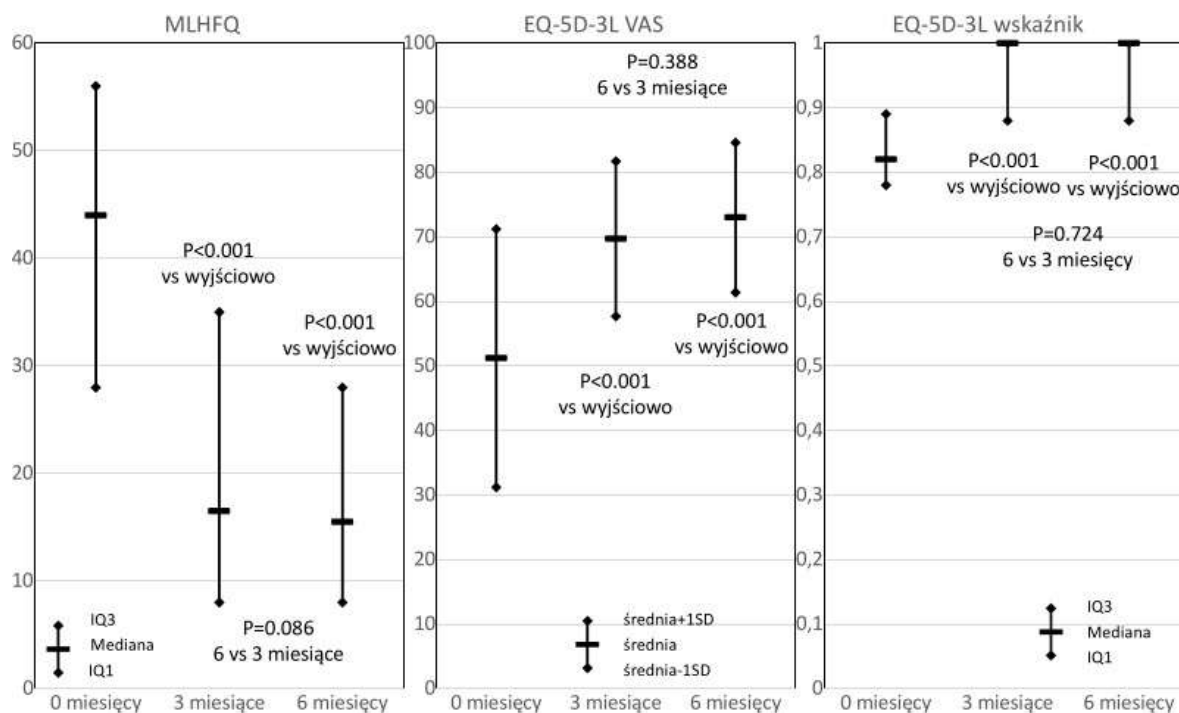
| | 0 m | 3 m | 6 m | Δ 3 – 0 miesiący | Δ6-0 miesiący | ANOVA P –Value | Post hoc, p | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------|--------------|--------------|
| | | | | | | | 6 m vs. 0m | 3m vs. 0m | 6m vs. 3m |
| MLHFQ, mediana (IQ1;IQ3) | 44 (28;56) | 16.5 (8;35) | 15.5 (8;28) | -21.5 (-36;-12) | -24 (-36;-14) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.742 |
| EQ-5D-3L VAS, średnia (SD) | 51.2 (20.0) | 69.7 (12.0) | 73.0 (11.6) | 18.5 (15.8) | 21.8 (16.8) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.388 |
| EQ-5D-3L wskaźnik, mediana (IQ1;IQ3) | 0.82 (0.78; 0.89) | 1.00 (0.88; 1.00) | 1.00 (0.88;1.0) | 0.10 (0.00;0.18) | 0.09 (0.05;0.18) | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.089 |



Rycina 7. HRQoL – Poprawa po skutecznym zabiegu ablacji. MLHFQ dla indywidualnych pacjentów (czarne linie). Czerwoną linią wyznaczono medianę. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.



Rycina 8. HRQoL – Poprawa po skutecznym zabiegu ablacji. EQ-5D-3L VAS dla indywidualnych pacjentów (czarne linie). Czerwona linia wyznacza wartości średnie. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.



Rycina 9. Ocena HRQoL u pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji.

5.3. Ocena parametrów echokardiograficznych

Skuteczny zabieg ablacji w istotny sposób wpływał na parametry echokardiograficzne w zakresie poprawy LVEF. U czterech pacjentów (11,4% pacjentów; u trzech z przetrwałym AF i jednego z przetrwałym typowym trzepotaniem przedsionków) LVEF poprawiła się do wartości powyżej 35% i nie kwalifikowali się już do implantacji wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. U pacjentów, którzy mieli nieskuteczny zabieg ablacji, nie obserwowano istotnej poprawy w zakresie LVEF. W trakcie kilkumiesięcznej obserwacji wykazano zmniejszenie wymiarów jam serca. Nie były to zmiany istotnie statystyczne. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 5 (cała grupa) oraz Tabeli 6 (grupa po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej).

Tabela 5. Wyniki parametrów echokardiograficznych. Cała grupa.

| | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs 0 miesięcy | p |
|------------|------------|-------------|-------------------|--------|
| LVEF [%] | 37.4 ± 9.1 | 46.3 ± 10.3 | 8.9 ± 6.4 | <0.001 |
| LVESD [mm] | 42.9 ± 7.9 | 41.0 ± 8.2 | -1.9 ± 7.0 | 0.116 |
| LVEDD [mm] | 57.5 ± 7.3 | 56.4 ± 6.2 | -1.1 ± 6.1 | 0.273 |

Wyniki podano jako wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym.

Tabela 6. Wyniki parametrów echokardiograficznych. Grupa po skutecznym zabiegu ablacji.

| | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs 0 miesięcy | p |
|------------|------------|------------|-------------------|--------|
| LVEF [%] | 37.9 ± 9.0 | 47.7 ± 8.9 | 9.8 ± 5.9 | <0.001 |
| LVESD [mm] | 42.7 ± 8.0 | 40.5 ± 7.9 | -2.2 ± 6.5 | 0.069 |
| LVEDD [mm] | 57.7 ± 7.7 | 55.9 ± 6.3 | -1.8 ± 6.2 | 0.117 |

Wyniki podano jako wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym.

5.4. Biomarkery oraz parametry kliniczne niewydolności serca

Wpływ zabiegu ablacji na status kliniczny oraz biomarkery niewydolności serca zostały przedstawione w Tabeli 7 oraz na Rycinie 10.

W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie markerów przeciążania hemodynamicznego. Obniżenie stężenia NT-proBNP w ciągu sześciu miesięcy od zabiegu wyniosło -414 (-1397; -318) pg/ml (mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$). Również stężenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego w sześciomiesięcznej obserwacji uległo istotnemu zmniejszeniu w grupie pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji przezcewnikowej. Zmniejszenie stężenia TnT wyniosło -2.27 (-8.52; 0.55) ng/l (mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$).

W badanej grupie nie zaobserwowano poprawy w zakresie biomarkerów włóknienia związanych z macierzą zewnątrzkomórkową. Zarówno w zakresie MMP-9, TIMP-1, sST2 nie wykazano istotnej statystycznie poprawy podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Szczegółowe wyniki w zakresie zmian biomarkerów przedstawiono w Tabeli 7 (cała grupa) oraz w Tabeli 9 i na Rycinie 10 (grupa po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej).

W grupie pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji przezcewnikowej wystąpiła istotna statystycznie poprawa w zakresie klasy czynnościowej NYHA ($p < 0,001$). W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji u 25 pacjentów (83,3%) wystąpiła poprawa o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA. U wszystkich 5 pacjentów po nieskutecznym zabiegu ablacji nie wystąpiła poprawa w klasie czynnościowej NYHA. Szczegółowe wyniki w zakresie poprawy klinicznej przedstawiono w Tabeli 8 i na Rycinie 11 (cała grupa) oraz Tabeli 10 (grupa po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej).

Tabela 7. Podsumowanie biomarkerów podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

| Wskaźnik | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs. 0 miesiące | p |
|---|---------------------|---------------------|------------------------------|--------|
| NT-proBNP [pg/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 1115 (525;2648) | 396 (188;1312) | -412 (-757;-274) | <0.001 |
| TnT [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 15.0 (9.7;37.0) | 13.6 (7.8;24.4) | -1.94 (-5.90;0.66) | 0.019 |
| s ST2 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 24.3 (18.0;31.7) | 23.3 (14.7;30.0) | 1.77 (-6.0 ;4.3) | 0.761 |
| MMP-9 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 704 (574;859) | 802 (459;1038) | 13.8 (-376;362) | 0.773 |
| TIMP-1 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 169 (144;220) | 181 (154;208) | 10.3 (-17.7;31.9) | 0.221 |

Tabela 8. Podsumowanie wskaźników klinicznych (klasa czynnościowa NYHA) podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

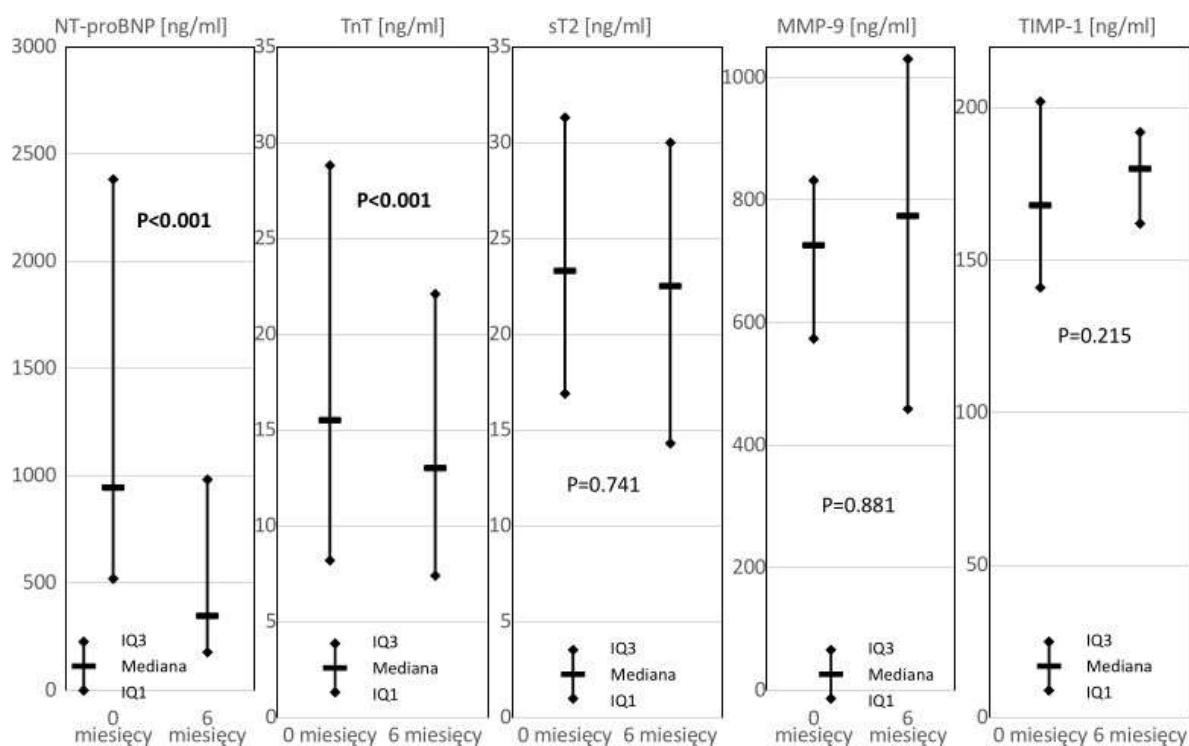
| Wskaźnik | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs. 0 miesiące |
|------------------|------------|------------|------------------------------|
| klasa I, n (%) | 0 (0) | 10 (28.6) | 10 (28.6) |
| klasa II, n (%) | 12 (34.3) | 21 (60.0) | 9 (25.7) |
| klasa III, n (%) | 23 (65.7) | 4 (11.4) | -19 (54.3) |

Tabela 9. Podsumowanie biomarkerów podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Grupa pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji.

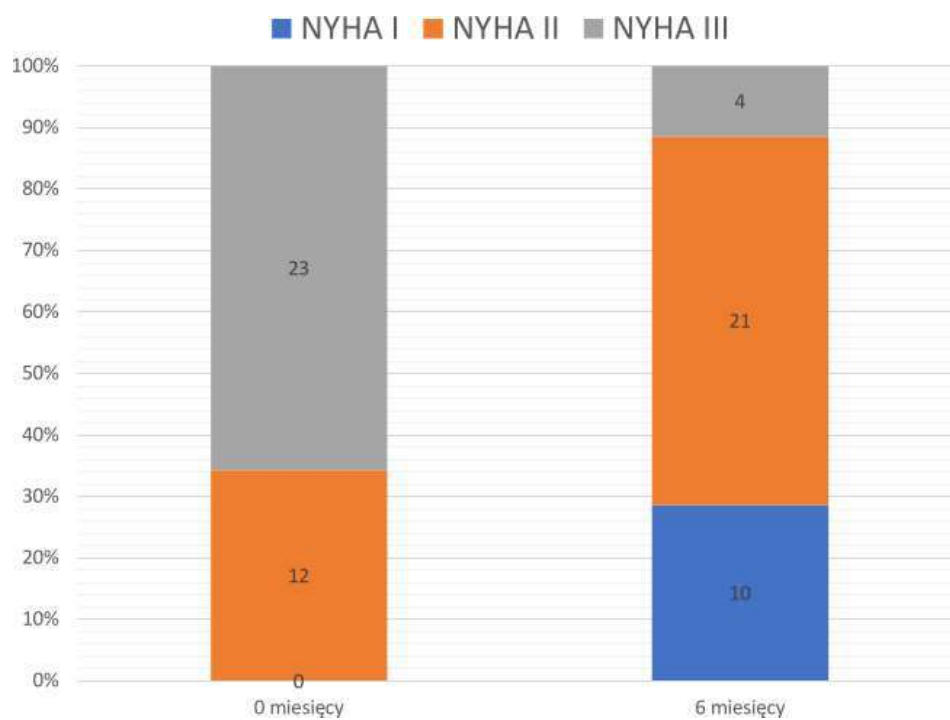
| Wskaźnik | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs. 0 miesiące | p |
|---|---------------------|---------------------|------------------------------|--------|
| NT-proBNP [pg/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 945 (521;2382) | 347 (177;983) | -414 (-1397;-318) | <0.001 |
| TnT [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 15.5 (8.2;28.8) | 13.0 (7.4;22.1) | -2.27 (-8.52;0.55) | <0.001 |
| s ST2 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 23.3 (16.9;31.3) | 22.5 (14.3;30.0) | 2.20 (-5.4;4.3) | 0.741 |
| MMP-9 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 726 (574;832) | 774 (459;1030) | 34 (-376;283) | 0.881 |
| TIMP-1 [ng/ml], mediana (IQ1;IQ3) | 168 (141;202) | 180 (162;192) | 11.1 (-17.1;31.9) | 0.215 |

Tabela 10. Podsumowanie wskaźników klinicznych (klasa czynnościowa NYHA) podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Grupa pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji.

| Wskaźnik | 0 miesięcy | 6 miesięcy | Δ 6 vs. 0 miesięcy |
|------------------|------------|------------|---------------------------|
| klasa I, n (%) | 0 (0) | 10 (33.3) | 10 (33.3) |
| klasa II, n (%) | 11 (36.7) | 20 (66.7) | 9 (30.0) |
| klasa III, n (%) | 19 (63.3) | 0 (0) | -19 (63.3) |



Rycina 10. Ocena biomarkerów niewydolności serca u pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej.



Rycina 11. Ocena klasy czynnościowej według NYHA w ciągu sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

6. DYSKUSJA

Zabiegi ablacji przezcewnikowej mają ugruntowaną rolę w leczeniu zaburzeń rytmu serca, szczególnie w sytuacji oporności na leczenie farmakologiczne oraz podejrzenia komponenty tachyarytmicznej u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory. Przeprowadzone badanie wykazało, że skuteczny zabieg ablacji przezcewnikowej prowadzi do wyraźnej i znaczącej poprawy w zakresie HRQoL. Poprawa w zakresie HRQoL była wczesna i utrzymywała się w czasie sześciomiesięcznej obserwacji klinicznej. Skuteczne leczenie antyarytmiczne w grupie chorych z AMC ma korzystny wpływ na poprawę w zakresie LVEF, a co za tym idzie może mieć wpływ na rokowanie pacjentów. Badanie potwierdziło również korzystny efekt zabiegu ablacji przezcewnikowej na biomarkery przeciążenia oraz uszkodzenia mięśnia sercowego, przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie zmian w poziomach biomarkerów włóknienia.

6.1. Wpływ zabiegu ablacji na jakość życia zależną od stanu zdrowia

Jakość życia jest istotnym elementem związanym z przebiegiem choroby oraz leczeniem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Wpływa on na różne aspekty życia codziennego. W dostępnej literaturze jest wiele definicji jakości życia, a pojęcia QoL oraz HRQoL są często stosowane zamiennie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jakość życia definiowana jest jako: „indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości, w którym żyje oraz w odniesieniu do zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiskowymi”.

Na potrzeby kliniczne w latach 70. XX wieku wprowadzono termin HRQoL. HRQoL stara się opisać wpływ chorób przewlekłych oraz ich leczenia na różne aspekty życia: fizycznego, psychicznego i społecznego. Jednym z istotnych aspektów opieki nad pacjentami poza oceną kliniczną pacjentów z chorobami przewlekłymi jest ocena HRQoL. Pacjenci z rozpoznaniem niewydolności serca mają wyjściowo obniżoną HRQoL, wynika to często z gorszego rokowania oraz wpływu choroby na wydolność fizyczną. Również duży wpływ na HRQoL ma sama osobowość pacjenta jak również uwarunkowania środowiskowe. HRQoL jest subiektywną oceną poszczególnego pacjenta. Regularne stosowanie oceny HRQoL pozwala na oszacowanie potencjalnych korzyści ze strony pacjenta, które można uzyskać po zastosowaniu procedur medycznych. Stosowanie

zwalidowanych skal oceny jakości życia pomaga lekarzom na zobiektywizowaną ocenę HRQoL, dzięki czemu można sprawować lepszą opieką nad chorymi.

Jednym ze wskazań do ablacji przezcewnikowej zaburzeń rytmu serca jest objawowość arytmii, która w sposób istotny może wpływać na codzienne funkcjonowanie. Istnieje wiele badań oceniających wpływ zabiegu ablacji na jakość życia^{23,89,107-109}. Jednocześnie według aktualnej wiedzy autora, na czas przeprowadzania badania, nie opublikowano danych dotyczących HRQoL wśród pacjentów ze strukturalną chorobą serca oraz towarzyszącą kardiomiopatią tachyarytmiczną oraz tego jak zmienia się ona po udanej ablacji przezcewnikowej. Najwięcej danych dotyczących wpływu zabiegów ablacji na jakość życia dotyczy pacjentów poddawanych zabiegom z powodu migotania przedsionków.

W badaniu Catheter Ablation compared with optimised Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation (CAPTAF), w którym pierwszorzędownym punktem końcowym była poprawa HRQoL, wykazano, że u pacjentów poddawanych zabiegom ablacji przezcewnikowej dochodziło do większej poprawy w zakresie jakości życia niż u pacjentów leczonych zachowawczo podczas 12 miesięcznej obserwacji¹¹⁰. Również w subanalizie badania CABANA wykazano istotną klinicznie i statystycznie poprawę HRQoL u pacjentów poddawanych zabiegom ablacji przezcewnikowej w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu zachowawczemu¹¹¹. W powyższym badaniu celem oceny HRQoL stosowano zwalidowane kwestionariusze oceny jakości życia: Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life (AFEQT) oraz Mayo AF-Specific Symptom Inventory (MAFSI).

W niedawno opublikowanym badaniu Gupta et al. wykazano zależność pomiędzy poprawą w zakresie jakości życia oraz skutecznością zabiegów ablacji migotania przedsionków mierzoną jako obciążenia ładunkiem AF (AF burden)¹⁰⁸. Ciekawą obserwacją z tego badania było również wykazanie, że skuteczny zabieg ablacji powodował mniejsze obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej, zarówno w postaci mniejszej ilości nieplanowanych konsultacji lekarskich oraz hospitalizacji związanych z arytmia, co przekładało się na efektywność kosztową.

W przeprowadzonym badaniu, uwzględniając doświadczenie zespołu badawczego, dostępność polskich wersji kwestionariuszy jakości życia, użyto dwóch kwestionariuszy: specyficznego dla niewydolności serca kwestionariusza MLHFQ oraz generycznego EQ-5D-3L. Dodatkową zaletą korzystania z generycznego kwestionariusza EQ-5D-3L jest dostępność zwalidowanych dla polskiej populacji skal, które umożliwiają przypisanie

konkretnym odpowiedziom na pytania zawarte w kwestionariuszu odpowiedniego zindeksowanego wskaźnika. Pozwala to na łatwiejszą i bardziej przejrzystą analizę uzyskanych wyników.

Wyniki uzyskane w badaniu jednoznacznie potwierdzają hipotezę badawczą. Wyraźna poprawa w grupie pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji była zauważalna już po trzymiesięcznym okresie obserwacji i utrzymywała się do końca udziału w badaniu w przypadku pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji. Co więcej, u wszystkich pacjentów, u których wykonano skuteczny zabieg ablacji obserwowano poprawę w zakresie HRQoL, ocenianą w obu kwestionariuszach. Wart podkreślenia jest również fakt, że u pacjentów, u których doszło do nawrotu arytmii pomiędzy wizytami kontrolnymi (tj. między trzecim a szóstym miesiącem od zabiegu ablacji), po początkowej poprawie jakości życia ocenianej podczas pierwszej wizyty kontrolnej, w momencie nawrotu arytmii HRQoL powróciła do wartości porównywalnych sprzed zabiegów. Jest to istotna wskazówka kliniczna, która może być wykorzystywana w przypadku rozważania wskazań do ponownego zabiegu ablacji u danego pacjenta.

W grupie pacjentów, u których zabieg ablacji był nieskuteczny również obserwowano poprawę w zakresie HRQoL. Poprawa ta jednak była zdecydowanie niższa niż u pacjentów, u których wykonano skuteczny zabieg ablacji. Może to wynikać z kilku powodów. Jednym z nich jest poprawa skuteczności leków antyarytmicznych po zabiegu ablacji, co wykazano m.in. w badaniu POWDER AF¹¹². Kolejny powód poprawy w zakresie HRQoL może wynikać z samego udziału w badaniu klinicznym, a co za tym idzie lepszej i bardziej skoordynowanej opieki lekarskiej w tej grupie chorych. Po trzecie w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca możemy mieć do czynienia ze zmniejszeniem ilości dodatkowych skurczów komorowych w ciągu doby, które nie spełniają definicji skutecznego zabiegu. Wyniki w zakresie poprawy HRQoL u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i przetrwałą arytmia są spójne z przeprowadzonymi wcześniej badaniami w ogólnej populacji z przetrwałą arytmia.

6.2. Wpływ zabiegu ablacji na parametry echokardiograficzne

Ocena LVEF jest bardzo ważnym elementem skoordynowanej opieki nad pacjentami ze schorzeniami kardiologicznymi na każdym etapie leczenia. Pozwala na ocenę zaawansowania choroby, scharakteryzowania zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory.

Aktualne zalecenia ESC szeregują postać niewydolności serca w zależności od uzyskanych wartości LVEF. Wytyczne ESC wyróżniają następujące fenotypy niewydolności serca: a) przewlekła niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzucania lewej komory LVEF \geq 50%, b) przewlekła niewydolność serca z łagodnie upośledzoną frakcją wyrzucania lewej komory LVEF 41-50%, c) przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory LVEF \leq 40%¹. Prawidłowe zaszeregowanie ma istotne znaczenie dla zastosowania optymalnej farmakoterapii. Ocena LVEF ma również prognostyczną wartość u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, po przebytych zawałach serca lub zabiegach rewaskularyzujących. Ocena LVEF pełni również istotną rolę w kwalifikacji do inwazyjnych procedur zarówno w zakresie kardiologii interwencyjnej jak i kardiologii inwazyjnej. Jest ona kluczowym elementem kwalifikacji do wszczepienia urządzeń w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego, takich jak ICD i CRT-D^{1,80}.

Przetrwiała, długotrwała arytmia w negatywny sposób wpływa na LVEF. Dobra kontrola rytmu serca pomaga zmniejszać objawy związane z HF oraz może prowadzić do poprawy LVEF. W badanej populacji pacjentów z rozpoznaną strukturalną chorobą serca skuteczny zabieg ablacji przezcewnikowej prowadził w ciągu sześciu miesięcy do poprawy LVEF z 37,9 % \pm 9,0% do 47,7 % \pm 8,9%. Na szczególną uwagę zasługuje poprawa LVEF > 35% u czterech pacjentów (trzech pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, jeden pacjent z przetrwałym trzepotaniem przedsionków). Jest to na tyle istotna obserwacja, że powyżsi pacjenci nie spełniali już kryteriów do wszczepienia ICD w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Jednakże z uwagi na małą grupę oraz stosunkowo krótki czas obserwacji istnieje potrzeba dalszych badań, aby dowiedzieć się na ile bezpiecznie można odroczyć implantację ICD w tej grupie chorych.

Brak jest jednoznacznych kryteriów echokardiograficznych, które pomogłyby wyodrębnić grupę pacjentów, u których dochodzi do największej poprawy funkcji mięśnia sercowego. Jednakże, na podstawie analizy dostępnej literatury, największa szansa poprawy LVEF jest u pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii nieniedokrwiennej oraz u tych z mniej nasilonym powiększeniem wymiarów jam serca. Przydatnym narzędziem diagnostycznym jest badanie rezonansu magnetycznego serca, co wykazano w podbadaniu CAMERA-MRI²³.

Również niedawno w 2021 r. Stegman i in. wykazali, że badanie CMR może być pomocne w diagnostyce różnicowej pacjentów z kardiomiopatią wywołaną arytmia

i kardiomiopatią zależną od arytmii¹¹³. W powyższym badaniu największe prawdopodobieństwo całkowitej poprawy w zakresie LVEF (typ I AIC) stwierdzono u pacjentów z brakiem ognisk późnego wzmocnienia kontrastowego (LGE). Pacjenci z AMC wykazywali większe objętości LV i większe prawdopodobieństwo obecności późnego wzmocnienia kontrastowego. Jednym z ograniczeń wykonywania badań CMR u pacjentów z AIC typu II może być obecność wszczepialnych urządzeń takich jak: układy stymulujące serce, ICD. Wyniki w zakresie poprawy LVEF są spójne z danymi dostępnymi w literaturze.

W badaniu CAMERA MRI wykazano korzystny wpływ ablacji na LVEF: odsetek pacjentów z LVEF <35% zmniejszył się z 52 do 9%, natomiast średni wzrost LVEF wynosił 18% u pacjentów z grupy poddanej zabiegowi ablacji migotania przedsionków. W badaniu tym nie dzielono pacjentów zgodnie z etiologią niewydolności serca, u części z nich retrospektywnie rozpoznać można kardiomiopatię indukowaną arytmia.

Istotne informacje na temat poprawy LVEF u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i licznymi dodatkowymi skurczami komorowymi płyną z badania przeprowadzonego przez Penela i in⁴⁰. W przeprowadzonym badaniu u pacjentów z wyjściowo obniżoną LVEF <35% i licznymi PVC skuteczny zabieg ablacji spowodował zniesienie wskazań do wszczęcia ICD w prewencji pierwotnej u aż 64% pacjentów (42 z 66). Badanie to daje nadzieję na bezpieczne oczekiwanie na poprawę wyjściowo obniżonej LVEF po zabiegu ablacji. Wzrost LVEF w powyższej grupie chorych wynosił z $28\% \pm 4\%$ do $42\% \pm 12\%$.

Warto również zauważyć, że przeprowadzone metaanalizy podają średni wzrost LVEF o około 12 % u pacjentów poddawanych zabiegom ablacji z powodu licznej PVC. Jest to wzrost, który w istotny sposób wpływa na dalsze decyzje kliniczne. Warto zauważyć, że w dotychczas dostępnych danych średni wzrost LVEF u pacjentów poddanych terapii CRT wynosi 3,6 % (MIRACLE trial)¹¹⁴, u pacjentów poddanych terapii ACE-i wynosi $2,7\% \pm 7,2\%$ ¹¹⁵, a u pacjentów leczonych β -blokerem wyniósł 10 %¹¹⁶. Wojdyła-Hordyńska i in. w swoim badaniu wykazała podobną poprawę w zakresie LVEF z $37\% \pm 8\%$ do $48 \pm 13\%$ w grupie pacjentów z SHD poddawanych zabiegom ablacji PVC¹¹⁷.

Jednym z istotniejszych badań na temat poprawy LVEF u pacjentów poddawanych zabiegom ablacji AF jest CASTLE-AF⁴⁷. Do badania kierowani byli pacjenci z objawową niewydolnością serca oraz obniżoną LVEF < 35%. W grupie pacjentów poddanych zabiegowi ablacji wzrost LVEF był istotnie wyższy i wystąpił u większej ilości chorych w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo. U 66% pacjentów uczestniczących

w badaniu w grupie leczenia zabiegowego doszło do poprawy LVEF > 35%. Porównywalne wyniki w zakresie poprawy LVEF u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków poddawanych zabiegom krioabłacji balonowej wykazano w badaniu przeprowadzonym przez Pruszkowska i in. – zaobserwowano średni wzrost (\pm SD) LVEF z $30\% \pm 10\%$ do $37\% \pm 13\%$ ¹¹⁸. Wyniki powyższych badań pokazują jak nierozpoznawalna może być postać kardiomiopatii związanej z arytmia u pacjentów z wyjściowo obniżoną LVEF.

Jedną z istotnych informacji płynących z badania przezklatkowego echokardiograficznego są wymiary jam serca. W dostępnej literaturze nie ma dokładnych wartości liczbowych, które pomagają w jednoznacznej kwalifikacji pacjentów z komponentą tachyarytmiczną niewydolności serca. Wiadomo jednak, że pacjenci z etiologią nieniedokrwinną, bez odcinkowych zaburzeń rytmu serca i mniej nasilonym poszerzeniem jam serca, mają większe prawdopodobieństwo kardiomiopatii arytmicznej typu I. Również w naszym badaniu wykazano redukcję wymiarów jam serca po skutecznych zabiegach abłacji, co wynika bezpośrednio z patomechanizmu rozwoju kardiomiopatii arytmicznej. Dlatego szczególnie istotna jest wysoka czułość diagnostyczna u pacjentów z poszerzonymi wymiarami jam serca i obecnością przetrwałej arytmii. W tej grupie chorych wczesna interwencja może zapobiegać rozwojowi cięższych postaci niewydolności serca oraz zahamować bądź odwrócić negatywny remodeling mięśnia sercowego.

6.3. Wpływ zabiegu abłacji na biomarkery niewydolności serca

Biomarkery niewydolności serca są szczególnie przydatne w celu rozpoznania, monitorowania i określenia rokowania pacjentów z objawami niewydolności serca. Pozwalają one na obiektywną ocenę statusu klinicznego danego pacjenta. Należy jednak mieć na uwadze, że są to jedynie badania dodatkowe, które powinny nas wspierać w podejmowaniu decyzji klinicznych. Najbardziej ugruntowaną pozycję w zakresie diagnostyki przewlekłej niewydolności serca mają peptydy natriuretyczne, a w szczególności NT-proBNP. Ma to odzwierciedlenie w wytycznych europejskich jak i amerykańskich odnośnie postępowania z pacjentami z przewlekłą niewydolnością serca, które uznają wartości do 125 pg/ml jako normę^{1,119}.

Enzymy uszkodzenia mięśnia sercowego, a przede wszystkim hsTnT, są swoistymi markerami niewydolności serca, jednak o niezbyt wysokiej czułości. Powszechnie stosowaną granicą normy jest stężenie 14 ng/l, jednak należy mieć na uwadze, że są to

wartości stosowane w diagnostyce różnicowej ostrych zespołów wieńcowych^{120,121}. Stoyanov i wsp. wykazali prognostyczną wartość podwyższonych wartości hsTnT u pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu migotania przedsionków¹²². Wśród tej grupy pacjentów wyższe stężenia hsTnT były związane z większą śmiertelnością niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z najbardziej wyrażoną różnicą wśród pacjentów ze stężeniami powyżej >14 ng/l. Obecnie brakuje jednoznacznych danych do użycia biomarkerów niewydolności serca jako wskaźnika skuteczności prowadzonej terapii.

Potrzebne są kolejne badania nad tym w jaki sposób wykorzystać pomiary biomarkerów niewydolności serca do poprawy jakości opieki nad pacjentami z niewydolnością serca. W badaniu GUIDE-IT nie wykazano wyższości postępowania pomiędzy standardowym optymalnym leczeniem niewydolności serca a leczeniem kierowanym przez stężenia biomarkerów. Jednakże badanie wykazało, że u pacjentów u których uzyskano spadek wartości NT-proBNP < 1000 pg/ml w ciągu 90 dni od rozpoczęcia terapii niewydolności serca uzyskano istotną poprawę w zakresie HRQoL i lepsze rokowanie niż u pacjentów, u których nie osiągnięto spadku NT-proBNP < 1000 pg/ml¹²³. W badanej grupie poprawa kliniczna oraz echokardiograficzna znalazła odzwierciedlenie w jednoczesnym zmniejszeniu wartości NT-proBNP oraz hsTnT w ciągu sześciu miesięcy od zabiegu ablacji przezcewnikowej.

W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji wyjściowo u czternastu pacjentów obserwowano wartości NT-proBNP >1000 pg/ml. W ciągu obserwacji sześciomiesięcznej w grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji wartości NT-proBNP >1000 pg/ml utrzymywały się u siedmiu pacjentów.

W odniesieniu do biomarkerów włóknienia brak jest norm klinicznych wynikających z dużych badań klinicznych. Wartości referencyjne podane przez producenta testów użytych w badaniu wynoszą dla MMP-9: 169-705 ng/ml. W badaniu nie wykazano istotnych zmian w zakresie biomarkerów włóknienia. Należy jednak zauważyć, że brak redukcji markerów obrotu kolagenowego może być związany z brakiem pełnej regeneracji mięśnia sercowego, ale jedynie z częściową poprawą funkcjonowania mięśnia sercowego. Wynika to z profilu pacjentów z podłożem strukturalnej choroby serca, którzy byli włączani do badania. Ponieważ zabieg ablacji RF jest niewystarczający, aby w pełni odwrócić procesy patofizjologiczne związane z chorobą podstawową, aby zapobiec nawrotom bądź zaostrzeniom HF.

Powyższe obserwacje silnie sugerują kontynuację optymalnego leczenia farmakologicznego zgodnego ze standardami również po skutecznej ablacji i obserwowanej poprawie parametrów echokardiograficznych i klinicznych^{1,124}. Być może wynika to ze zbyt krótkiego okresu obserwacji oraz zbyt małej grupy pacjentów, aby zaobserwować zmiany na poziomie macierzy zewnątrzkomórkowej. Do badania włączeni zostali pacjenci z potwierdzonym SHD, ale niestety CMR nie był częścią naszego protokołu. Wynikało to ze spodziewanego dużego odsetka pacjentów ze wszczepialnymi urządzeniami elektronicznymi serca (CIED), u których dokładna ocena mięśnia sercowego może być ograniczona. Dlatego w przeprowadzonym badaniu nie można było określić ilościowo obszarów zwłóknienia zlokalizowanego w mięśniu sercowym przed oraz po zabiegu ablacji oraz skorelować tych wyników z wartościami biomarkerów włóknienia macierzy zewnątrzkomórkowej.

Białko sST2 jest od wielu lat przedmiotem badań dotyczących niewydolności serca. Jednym z istotniejszych wniosków płynących z danych z literatury jest niezależna od innych biomarkerów wartość prognostyczna i rokownicza u pacjentów zarówno z ostrą, jak i przewlekłą niewydolnością serca^{102,125}. Przeprowadzone badania wykazały, że sST2 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny oraz śmiertelności związanej z chorobami sercowo-naczyniowymi i hospitalizacji przy zastosowaniu punktu odcięcia na poziomie 35 ng/ml⁹⁹. sST2 jest również proponowanym czynnikiem predykcyjnym ryzyka zgonu lub zagrażających arytmii komorowych u pacjentów ze wskazaniami do terapii CRT-D¹⁰³. Wykazano również, że u pacjentów ze stężeniem sST2 <35 ng/ml dochodziło do większej redukcji ryzyka niepożądanych zdarzeń po wszczepieniu układu CRT-D.

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano istotnej poprawy w zakresie wartości sST2. W grupie badanej tylko u pięciu pacjentów (u czterech po skutecznym i u jednego po nieskutecznym zabiegu ablacji) wyjściowe stężenie sST2 wynosiło powyżej 35 ng/ml. Po sześciu miesiącach w grupie po udanej ablacji stężenie sST2 zmniejszyło się poniżej 35 ng/ml u trzech z czterech pacjentów.

Należy również wziąć pod uwagę, że biomarkery włóknienia (MMP-9, TIMP-1) oraz sST2 oznaczane są w próbkach krwi pobranych z żył obwodowych, a nie bezpośrednio z tkanki mięśnia sercowego, co może wpływać na mierzone wartości biomarkerów

włóknienia. Należy rozważyć dalsze prace w tym obszarze, np. nad modelami zwierzęcymi.

6.4. Ograniczenie badania

Jednym z ograniczeń badania była stosunkowo mała grupa pacjentów oraz jednośrodkowy charakter badania. Głównym celem badania była ocena skuteczności ablacji przezcewnikowej wśród pacjentów z SHD i AMC. Z tego powodu duża liczba pacjentów z przetrwałą arytmia nadkomorową, u których wykonano kardiwersję elektryczną w ramach procesu przygotowania/kwalifikacji do zabiegu inwazyjnego, nie była włączona do badania. Jednak uzyskane wyniki, w szczególności w zakresie poprawy HRQoL, LVEF, były bardzo istotne. W ocenie autora badania większa liczba rekrutowanych pacjentów nie wpłynęłaby znacząco na powyższe wyniki. Jedną z trudności diagnostycznych w codziennej praktyce klinicznej jest ocena LVEF u pacjentów z przetrwałym AF. W celu uzyskania najbardziej wiarygodnych wartości w tej grupie chorych, ocena LVEF obejmowała minimum pięć kolejnych cykli pracy serca zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Ocena miokardium w badaniu MRI serca nie została włączona do protokołu badania ze względu na oczekiwany wysoki odsetek pacjentów z CIED. Z tego powodu informacje na temat LGE nie były dostępne.

7. WNIOSKI

Przeprowadzone badanie wykazało znaczną poprawę jakości życia i LVEF u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą kardiomiopatii arytmicznej poddawanych skutecznym zabiegom ablacji przezcewnikowej. Poziomy biomarkerów związanych z przeciążeniem i uszkodzeniem mięśnia sercowego uległy obniżeniu, ale poziomy biomarkerów włóknienia pozostały wysokie pomimo udanej ablacji. Brak poprawy w zakresie biomarkerów włóknienia może wynikać z zaawansowania choroby podstawowej, na którą nakłada się arytmia. Na podstawie przeprowadzonego badania sformułowano następujące wnioski:

1. Wyrażna i istotna poprawa w zakresie jakości życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą arytmiczną już po trzech miesiącach od skutecznego zabiegu ablacji, która utrzymywała się w okresie obserwacji.
2. Znaczący spadek poziomu biomarkerów przeciążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego, przy jednoczesnym braku istotnych zmian w poziomach biomarkerów włóknienia.
3. Znacząca poprawa kliniczna i echokardiograficzna po skutecznej ablacji cewnikowej, która u czterech chorych doprowadziła do poprawy LVEF > 35%.

8. STRESZCZENIE

1. Wstęp

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca wykazują poprawę rokowania i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) dzięki wczesnemu rozpoznaniu oraz wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Obejmuje ono zarówno podłoże chorób prowadzących do niewydolności serca (HF) oraz optymalne, zalecane przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, leczenie niewydolności serca. Przewlekłej niewydolności serca często towarzyszy arytmia, która wydaje się być ważnym czynnikiem przyczyniającym się do pogorszenia HF, zwiększonej śmiertelności, hospitalizacji i zachorowalności. Dlatego, jeśli tylko jest to możliwe, powinna być zawsze odpowiednio leczona. Kardiomiopatia wywołana arytmia (AIC) jest formą kardiomiopatii rozstrzeniowej, która jest częściowo lub całkowicie odwracalna po opanowaniu arytmii będącej jej przyczyną. Bardzo ważne jest włączenie AIC do diagnostyki różnicowej u pacjentów z objawami HF, zwłaszcza u osób z wcześniejszym rozpoznaniem strukturalnej choroby serca (SHD). Zgodnie z wytycznymi ESC odnośnie postępowania dotyczącego diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca SHD definiuje się jako wszelkie nieprawidłowości strukturalne stwierdzone w badaniach obrazowych, tj. echokardiografii lub sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego (CMR). Można wyróżnić dwa rodzaje kardiomiopatii wywołanej arytmia. Typ I rozpoznaje się, gdy arytmia jest jedyną przyczyną niewydolności serca, a skuteczne jej leczenie prowadzi do całkowitej regeneracji mięśnia sercowego. Typ II AIC jest znany jako kardiomiopatia zależna od arytmii (AMC) i występuje u pacjentów z wcześniej rozpoznaną strukturalną chorobą serca. U tych pacjentów pojawienie się przetrwałej arytmii prowadzi do pogorszenia już wcześniej upośledzonej funkcji skurczowej lewej komory (LV) i nasilenia objawów HF. Tachykardiomiopatia oraz zmiany zachodzące w mięśniu sercowym na poziomie komórkowym i pozakomórkowym zostały dokładnie przebadane na modelach zwierzęcych, gdzie w powtarzalny sposób wykazano związek pomiędzy długotrwałą, szybką stymulacją serca a objawami niewydolności serca. Dzięki temu wyróżnia się trzy fazy rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmia, które płynnie przechodzą w kolejne wraz z czasem trwania arytmii. Początkowa faza rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmia to faza kompensacji, pojawiająca się w ciągu pierwszych dni. Dochodzi do poszerzenia wymiarów

lewej komory oraz nieznacznego spadku frakcji wyrzucania lewej komory (LVEF). Jest to najczęściej bezobjawowa faza tachykardiomiopatii, a rzut serca i systemowe ciśnienie perfuzyjne zostają zachowane. Równocześnie dochodzi do aktywacji neurohormonalnej proporcjonalnej do czasu trwania arytmii, która objawia się pobudzeniem układu adrenergicznego, aktywacją osi renina-angiotensyna-aldosteron oraz podwyższonymi stężeniami peptydów natriuretycznych. W przypadku braku usunięcia czynnika wyzwalałego w dalszym etapie dochodzi do fazy dysfunkcji lewej komory - zazwyczaj między pierwszym a trzecim tygodniem. Objawia się ona dalszym powiększaniem wymiarów lewej komory, spadkiem LVEF, podwyższeniem wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej oraz wzrostem oporu naczyniowego. Na tym etapie rozwoju tachykardiomiopatii zaczynają się pojawiać objawy związane z niewydolnością serca. Na poziomie komórkowym głównym mechanizmem prowadzącym do rozwoju kardiomiopatii jest zaburzona gospodarka wapniowa, której zmiany prowadzą do zaburzenia skurczowej funkcji kardiomiocytów oraz podatności inotropowej mięśnia sercowego. Wraz z czasem trwania kardiomiopatii dochodzi do zaburzeń w zakresie skracania oraz tempa relaksacji pojedynczych kardiomiocytów. W związku z tym poszerzenie wymiarów lewej komory jest przede wszystkim związane z zaburzeniami relaksacji oraz wydłużeniem pojedynczych kardiomiocytów związanych z zakłóconą gospodarką wapniową, wtórną do występującej przewlekłej arytmii. Istotną rolę w patomechanizmie kardiomiopatii związanej z arytmią pełnią też zmiany powstające w zakresie macierzy zewnątrzkomórkowej. Przedłużająca się arytmia prowadzi do zmian w zakresie układu włókien kolagenowych macierzy zewnątrzkomórkowych. Wynika to między innymi ze zwiększonej aktywności metaloproteinaz co prowadzi do negatywnych zmian w zakresie architektury włókien kolagenowych pełniących funkcję rusztowania dla kardiomiocytów, prowadząc do negatywnego remodelingu lewej komory. W przypadku braku usunięcia czynnika sprawczego dochodzi do fazy niewydolności lewej komory, do której dochodzi najczęściej po ponad trzech tygodniach od początku powstania arytmii i jest wynikiem nasilania się wyżej opisanych zmian.

Dane z modeli zwierzęcych nie mogą być jednak bezpośrednio przekładane na model ludzki. Dotyczą one głównie modelu związanego z AIC typu I. Najczęściej czas od początku arytmii do powstawania tachykardiomiopatii z rozwojem objawów niewydolności serca wynosi kilka miesięcy. Niektóre z arytmii prowadzące do kardiomiopatii związanej z arytmią

(np. migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe) mają mechanizm inny niż ten proponowany w modelu zwierzęcym związanym z szybką, stałą stymulacją serca.

Brak jest jednoznacznych kryteriów odnośnie częstości rytmu, przy których można jednoznacznie rozpoznać bądź wykluczyć kardiomiopatię związaną z arytmia. Sugeruje się jednak, że częstość rytmu utrzymująca się przez dłuższy czas powyżej 100 uderzeń/min. lub obciążenia arytmia komorową powyżej 24% doby może mieć negatywny wpływ na czynność skurczową lewej komory. Z drugiej strony znane są również przypadki kardiomiopatii związanej z arytmia u pacjentów z przetrwałą arytmia nadkomorową (np. AF, AFL), u których pomimo dobrej kontroli częstości rytmu rozwijają się objawy niewydolności serca ze spadkiem LVEF.

W dostępnej literaturze jest wiele definicji jakości życia (QoL), a pojęcia QoL i HRQoL są często stosowane zamiennie. Według definicji WHO jakość życia to „indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości, w którym żyje, oraz w odniesieniu do zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiskowymi”. Na potrzeby kliniczne w latach 70. XX wieku wprowadzono termin HRQoL. HRQoL stara się opisać wpływ chorób przewlekłych oraz jej leczenia na różne aspekty życia: fizycznego, psychicznego i społecznego. Skuteczna kontrola arytmii prowadzi do poprawy HRQoL oraz objawów HF u pacjentów z SHD. Nasilenie objawów w zakresie HF związane z arytmia negatywnie wpływa także na HRQoL. Eliminacja arytmii u pacjentów z SHD może również prowadzić do poprawy objawów HF mierzonej w klasyfikacji funkcjonalnej New York Heart Association (NYHA) oraz do wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). HRQoL jest ważnym czynnikiem wpływającym na codzienne funkcjonowanie pacjentów z przewlekłą HF. Opieka nad pacjentem, skuteczne leczenie potencjalnych odwracalnych przyczyn zaostrzenia HF istotnie wpływa na codzienną aktywność chorego w społeczeństwie. W wielu badaniach wykazano poprawę HRQoL u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym, natomiast istnieją ograniczone dane dotyczące efektów zabiegów ablacji u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą kardiomiopatii arytmicznej, u których leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne. Ocena HRQoL, niezaprzeczalnie istotna dla pacjenta, rzadko jest oceniana jako punkt końcowy skutecznego leczenia arytmii u pacjentów z wyjściowo obniżoną LVEF.

2. Cele pracy

Głównymi celami pracy są ocena wpływu ablacji przezcewnikowej na jakość życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii oraz ocena wpływu ablacji przezcewnikowej zaburzeń rytmu serca na wskaźniki biochemiczne i kliniczne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii.

3. Metodyka

Grupę badaną stanowili kolejni pacjenci z rozpoznaniem strukturalnej choroby serca oraz objawami niewydolności serca z podejrzeniem istotnej komponenty tachykardiomiopatii. Podejrzenie komponenty tachyarytmicznej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z wyjściową obniżoną LVEF (ocenianą przed pojawieniem się arytmii – dane z wywiadu) polegało na znalezieniu związku pomiędzy dołączeniem się przetrwałej arytmii oraz udokumentowaniu pogorszenia w zakresie objawów HF, spadkiem LVEF związanym czasowo z pojawieniem się arytmii. Pacjenci ci byli kierowani na ablację przezcewnikową przetrwałej arytmii do II Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca Narodowego Instytutu Kardiologii w okresie od października 2018 r. do lipca 2020 r. Kwalifikacja, technika zabiegu ablacji oraz ocena efektywności zabiegu nie odbiegały od standardu postępowania. Kryteria włączenia do badania obejmowały: 1) wiek >18 lat, 2) lekooporne przetrwałe arytmie nadkomorowe lub lekooporne komorowe zaburzenia rytmu z odsetkiem przedwczesnych skurczów komorowych (PVC) >10%PVC/dobę, 3) LVEF ≤ 50%, 4) NT-proBNP >125 pg/ml, 5) klasa czynnościowa według NYHA ≥ II, 6) wcześniej zdiagnozowana strukturalna choroba serca, definiowana jako jakiegokolwiek nieprawidłowości strukturalne w echokardiografii przezklatkowej (TTE) lub w badaniu rezonansu magnetycznego serca (np. kardiomiopatia niedokrwienna lub nieniedokrwienna, przebyta operacja zastawkowa, przebyte zapalenie mięśnia sercowego). Kryteria wykluczenia obejmowały: 1) brak świadomej zgody na udział w badaniu, 2) nieoptymalna farmakoterapia niewydolności serca, 3) wtórne przyczyny zaostrzenia arytmii (niedokrwienne, zastawkowe, niekontrolowane nadciśnienie, nadczynność tarczycy), 4) brak możliwości ukończenia badania z uwagi na wysokie ryzyko nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Pacjenci byli optymalnie leczeni z powodu przewlekłej niewydolności serca zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Przed

zabiegiem ablacji wszyscy pacjenci byli oceniani pod kątem wydolności zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA i poddani ocenie klinicznej, w której skład wchodziło: szczegółowy wywiad lekarski, w którym wykluczono wtórne przyczyny nasilenia arytmii i potwierdzoną nieskuteczność farmakoterapii, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG), przezklatkowe badanie echokardiograficzne, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. HRQoL oceniano przy pomocy kwestionariuszy do oceny jakości życia: EuroQol Research Foundation EQ-5D-3L oraz kwestionariusza specyficznego dla kwestionariusza HF Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Próbki krwi do analizy biochemicznej były pobierane z żył obwodowych przed zabiegiem ablacji oraz podczas wizyty kontrolnej po sześciu miesiącach od zabiegu. Zabiegi ablacji wykonywali doświadczeni lekarze z aktualnymi certyfikatami wydanymi przez Europejskie Towarzystwo Rytmu Serca (EHRA) lub Sekcję Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wskazaniem do zabiegu ablacji były przetrwałe nadkomorowe lub komorowe zaburzenia rytmu z obciążeniem arytmia komorową wynoszącym co najmniej 10%/dobę, z objawami klinicznymi HF i klinicznym podejrzeniem nakładania kardiomiopatii arytmicznej (AMC).

Obserwacja odległa

Wizyty kontrolne odbywały się po trzech i sześciu miesiącach po zabiegu ablacji. Ocena jakości życia była przeprowadzana na obydwu wizytach kontrolnych (po trzech i sześciu miesiącach), natomiast ocena echokardiograficzna, badanie 24-godzinne monitorowania EKG metodą Holtera i analiza biomarkerów niewydolności serca odbywała się na wizycie po sześciu miesiącach. Skuteczność zabiegu ablacji przezcewnikowej określano na podstawie objawów klinicznych, rejestracji 12-odprowadzeniowego EKG i 24-godzinne monitorowania EKG metodą Holtera, kontroli wszczepialnych urządzeń kardiologicznych (stymulatory serca, kardiowertery-defibrylatory), jeśli dany pacjent miał takie urządzenie. Udana ablacja została zdefiniowana zgodnie z typem wyjściowej arytmii. W przypadku arytmii komorowych skuteczną ablację zdefiniowano jako zmniejszenie obciążenia dodatkowych skurczów komorowych o 80%. W przypadku arytmii nadkomorowych skuteczną ablację zdefiniowano jako brak utrwalonych arytmii lub epizodów trwających dłużej niż 30 sekund stwierdzanych w całodobowym monitorowaniu EKG metodą Holtera lub podczas kontroli urządzenia wszczepialnego.

4. Wyniki

W okresie od października 2018 r. do lipca 2020 r. 40 kolejnym pacjentom z przetrwałą arytmia, którzy spełniali kryteria włączenia zaproponowano udział w prospektywnym badaniu klinicznym. Spośród tej grupy ostatecznie 36 pacjentów włączono do badania. Przyczynami wykluczenia były: trzech pacjentów nie wyraziło świadomej zgody na udział w badaniu, jeden pacjent został zdyskwalifikowany z zabiegu ablacji z powodu utrzymującej się skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Jeden pacjent został wycofany z badania z powodu ostrego zespołu wieńcowego, który wystąpił dwa miesiące po ablacji, w związku z czym 35 pacjentów zakończyło sześciomiesięczną obserwację i zostało włączonych do ostatecznej analizy.

4.1 Jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL)

Istotną poprawę w zakresie jakości życia zaobserwowano już po trzech miesiącach po skutecznym zabiegu ablacji, ocenianej zwalidowanymi kwestionariuszami oceny HRQoL EQ-5D-3L i MLHFQ ($p < 0,001$ we wszystkich zmiennych). Pomiędzy pomiarami z wizyt kontrolnych po trzech i sześciu miesiącach nie było istotnej różnicy, co sugeruje wczesną i utrzymującą się poprawę po zabiegu ablacji. W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej ocenianych przy pomocy specyficznego dla HF kwestionariusza MLHFQ wykazano poprawę, która wyniosła : -21,5 (-36;-12)(mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$) po trzech miesiącach, oraz -24 (-36;-12)(mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$) po sześciu miesiącach. Poprawa w zakresie uzyskanego zwalidowanego wskaźnik EQ5D-3L wyniosła: 0,1 (0,00;0,18)(mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$) po trzech miesiącach oraz 0,09 (0,05;0,18)(mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$) po sześciu miesiącach. Średnia poprawa w zakresie wskaźnika Score skali EQ5D-3L wyniosła $18,5 \pm 15,8$ (średnia, odchylenie standardowe) po okresie trzech miesięcy oraz $21,8 \pm 16,8$ (średnia, odchylenie standardowe) po okresie sześciu miesięcy. U części pacjentów, u których zabieg ablacji był nieskuteczny również obserwowano pewną poprawę w zakresie HRQoL. Poprawa ta jednak była zdecydowania niższa niż u pacjentów u których wykonano skuteczny zabieg ablacji. Jedną z przyczyn może być poprawa skuteczności leków antyarytmicznych po zabiegu ablacji, co wykazano m.in. w badaniu POWDER AF. Drugim z powodów poprawy w zakresie HRQoL może wynikać

z samego udziału w badaniu klinicznym, a co za tym idzie lepszą i bardziej skoordynowaną opieką lekarską w tej grupie chorych. Po trzeciej w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca możemy mieć do czynienia ze zmniejszeniem ilości dodatkowych skurczów komorowych w ciągu doby, które nie spełniają definicji skutecznego zabiegu. Po sześciu miesiącach 32 z 35 (91%) pacjentów zgłosiło poprawę o minimum 5 punktów w badaniu kwestionariuszem MLHFQ, co uznawane jest przez twórców kwestionariusza za istotną poprawę.

4.2. Ocena parametrów echokardiograficznych

Skuteczny zabieg ablacji w istotny sposób wpływał na parametry echokardiograficzne w zakresie poprawy LVEF. W tej grupie pacjentów obserwowano średni wzrost LVEF o $9,8 \% \pm 5,9 \%$ (średnia, odchylenie standardowe, $p < 0,001$) w okresie sześciu miesięcy od zabiegu. U czterech pacjentów (11,4% pacjentów; u trzech z przetrwałym AF i jednego z przetrwałym typowym trzepotaniem przedsionków) LVEF poprawiła się do wartości powyżej 35% i nie kwalifikowali się już do implantacji wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. U pacjentów, którzy mieli nieskuteczny zabieg ablacji nie obserwowano istotnej poprawy w zakresie LVEF. W trakcie sześciomiesięcznej obserwacji obserwowano również zmniejszenie wymiarów jam serca. Poprawa ta nie osiągnęła jednak istotności statystycznej. Poprawa w zakresie wymiaru końcowo skurczowego lewej komory (LVESD) wyniosła średnio $-2,2 \text{ mm} \pm 6,5 \text{ mm}$ (średnia, odchylenie standardowe, $p = 0,069$). Poprawa w zakresie wymiaru końcowo rozkurczowego (LVEDD) wyniosła średnio $-1,8 \text{ mm} \pm 6,2 \text{ mm}$ (średnia, odchylenie standardowe, $p = 0,117$).

4.3. Biomarkery oraz parametry kliniczne niewydolności serca

W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie markerów przeciążania hemodynamicznego. Obniżenie stężenia NT-proBNP w ciągu sześciu miesięcy od zabiegu wyniosło $-414 (-1397; -318)$ pg/ml (mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$). Również stężenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego w sześciomiesięcznej obserwacji uległo istotnemu zmniejszeniu w grupie pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji

przezcewnikowej. Zmniejszenie stężenia TnT wyniosło -2.27 (-8.52 ; 0.55) ng/l (mediana, zakres interkwartylowy; $p < 0,001$).

W badanej grupie nie zaobserwowano natomiast poprawy w zakresie biomarkerów włóknienia związanych z macierzą zewnątrzkomórkową. Zarówno w zakresie MMP-9, TIMP-1, sST2 nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w sześciomiesięcznej obserwacji. Poszczególne wartości wyniosły: dla MMP-9 34 (-376 ; 283) ng/ml (mediana, zakres interkwartylowy; $p = 0,881$), dla TIMP $11,1$ (-17 ; $31,9$) ng/ml (mediana, zakres interkwartylowy; $p = 0,215$) oraz dla sST2 $2,2$ ($-5,4$; $4,3$) (mediana, zakres interkwartylowy; $p = 0,741$). Należy jednak zauważyć, że brak redukcji markerów obrotu kolagenowego może być związany z brakiem pełnej regeneracji mięśnia sercowego, ale jedynie z częściową poprawą funkcjonowania mięśnia sercowego. Wynika to z profilu pacjentów z podłożem strukturalnej choroby serca, którzy byli włączani do badania. Ponieważ sam zabieg ablacji RF jest niewystarczający, aby w pełni odwrócić procesy patofizjologiczne związane z chorobą podstawową, należy kontynuować optymalne leczenie farmakologiczne, aby zapobiec nawrotom bądź zaostrzeniom HF.

W grupie pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji przezcewnikowej wystąpiła istotna klinicznie poprawa w zakresie klasy czynnościowej NYHA. W grupie pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji u 25 pacjentów (83,3%) wystąpiła poprawa o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA. U wszystkich 5 pacjentów z nieskutecznym zabiegiem ablacji nie wystąpiła poprawa w klasie czynnościowej NYHA.

5. Wnioski

Główne wnioski z przeprowadzonego badania to:

- 1) Wyraźna i istotna poprawa w zakresie jakości życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą arytmiczną już po trzech miesiącach od skutecznego zabiegu ablacji, która utrzymywała się w okresie obserwacji.
- 2) Znaczący spadek poziomu biomarkerów przeciążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego, przy jednoczesnym braku istotnych zmian w poziomach biomarkerów włóknienia.
- 3) Znacząca poprawa kliniczna i echokardiograficzna po skutecznej ablacji cewnikowej, która u czterech chorych doprowadziła do poprawy LVEF $> 35\%$.

9. STRESZCZENIE – WERSJA ANGIELSKA

1. Introduction

Identifying, correcting and stabilizing the causes of heart failure (HF) together with standard recommended HF treatment improve prognosis and the quality of life (QoL) in HF patients. HF is commonly accompanied by arrhythmia which seems to be an important contributor to HF worsening, increased mortality, hospitalization and morbidity rates, hence if possible it should always be adequately corrected. Arrhythmia induced cardiomyopathy (AIC) is a form of dilated cardiomyopathy, which is partially or completely reversible once the underlying arrhythmia is controlled. It is very important to include AIC in differential diagnosis in patient with HF symptoms, especially in those with a previous diagnosis of structural heart disease (SHD). There are two types of AIC. Type I is diagnosed when arrhythmia is the only cause of heart failure and a successful treatment leads to a complete recovery of heart muscle. Type II of AIC is known as arrhythmia-mediated cardiomyopathy (AMC) and is present in patients with underlying SHD. In these patients a new onset of arrhythmia leads to deterioration of previously impaired left ventricular (LV) function and an increase in HF symptoms. Successful arrhythmia control leads to improvement in health-related quality of life (HRQoL) and HF symptoms in patients with SHD. Worsening of HF symptoms associated with arrhythmia negatively influence HRQoL. Elimination of arrhythmia in patients with SHD can also lead to symptoms improvement measured in New York Heart Association (NYHA) functional classification and to the increase of left ventricular ejection fraction (LVEF). The structural heart disease (SHD) is defined as any structural abnormalities found in imaging studies i.e. echocardiography or cardiovascular magnetic resonance (CMR).

The HRQoL is an important factor influencing daily functioning of patients with chronic HF. Patient care, an effective treatment of potential reversible causes of HF exacerbation significantly affect daily activity of the patient in society. Many studies have shown improvement of the HRQoL in patients undergoing invasive procedures, while there

are limited data on the effects of ablation procedures in patients with structural heart disease whose conservative treatment has been ineffective.

2. Aim of the study

The main aims of the study were to evaluate the impact of catheter ablation of persistent arrhythmia on HRQoL, biochemical and clinical parameters of HF in patients with SHD and AMC.

3. Material and methods

The study group comprised consecutive patients with HF symptoms referred for arrhythmia ablation in the II Department of Heart Arrhythmia in the National Institute of Cardiology between October 2018 and July 2020. Patients were on optimal medical treatment of HF. Before ablation procedure all patients were stratified according to the NYHA functional classification and underwent a clinical assessment that included: a detailed medical history, which excluded secondary causes of arrhythmia exacerbation and confirmed ineffectiveness of drug therapy, 12-lead electrocardiogram (ECG), chest radiography, TTE, 24-hour baseline ECG Holter monitoring. HRQoL was analyzed using generic EuroQol Research Foundation EQ-5D-3L score and a questionnaire specific for HF Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Ablation procedures were performed by experienced physicians certified either by European Heart Rhythm Association (EHRA) or Heart Rhythm Section of the Polish Society of Cardiology. Indications for ablation procedure were persistent supraventricular arrhythmia or ventricular arrhythmia with PVC burden of minimum 10%/day, with symptoms of HF and clinical suspicion of arrhythmic component of HF worsening.

Follow-up

Patients were followed in out-patient clinic. Follow-up visits were scheduled 3 and 6 months after the ablation. Patients were asked to complete HRQoL questionnaires after 3 and 6 months. Transthoracic echocardiography, 24-hour ECG Holter were repeated after 6 months. Blood samples for biomarkers analysis were taken after 6 months after ablation procedure. During follow-up visits clinical symptoms, 12 lead ECG, and 24-hour Holter

monitoring, interrogation of implantable cardiac devices if feasible were assessed. Successful ablation of ventricular arrhythmias was defined as the reduction of PVC burden by minimum of 80%. Successful ablation of supraventricular arrhythmias was defined as the lack of sustained arrhythmia or episodes lasting longer than 30 s in 24 hours ECG Holter monitoring or device interrogation.

4. Results

40 consecutive patients who met inclusion criteria were prospectively enrolled. Finally 35 patients finished 6 months follow-up period and were included in the final analysis. A mid-term success rate of catheter ablation was 86 % (30 out of 35 procedures).

4.1. Health-related quality of life

A significant improvement vs baseline was observed after three and six months both in EQ-5D-3L and MLHFQ ($p < 0.001$ in all variables). There was no relevant differences between measured values at 3 and 6 months. Patients who underwent successful catheter ablation had a significant improvement in HRQoL: MLHFQ (median (Q1;Q3): -24 (-36;-12), $p < 0.001$), EQ5D-3L Score (mean (\pm SD): 21.8 ± 16.8), $p < 0.001$); EQ5D-3L index (median (Q1;Q3): 0.09 (0.05;0.18), $p < 0.001$). At 6 months, 32 out of 35 (91%) patients reported improvement of ≥ 5 points on MLHFQ. There was also some HRQoL improvement in the failed ablation cohort but it was less pronounced.

4.2. Echocardiography

In patients after successful ablation procedure there was increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) by (mean (\pm SD)): $9.8 \% \pm 5.9 \%$ ($p < 0.001$). Four patients (11.4 % of patients, three with persistent AF and one with typical atrial flutter) improved their LVEF above 35%. Those patients did not meet the criteria for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in the primary prevention of sudden cardiac death (SCD) anymore.

4.3. Clinical function and biomarkers of heart failure

Successful ablation procedure lead to relevant decrease in overload and injury biomarkers: NT-proBNP (median (Q1;Q3): -414pg/ml (-1397;-318), $p < 0.001$), hsTnT (median (Q1;Q3): -2.27ng/ml (-8.52;0.55), $p < 0.001$), but not in fibrosis biomarkers (median

(Q1;Q3), sST2: 2.20ng/ml (-5.4;4.3), p=0.741, MMP-9: 34ng/ml (-376;283), p=0.881, TIMP-1: 11.1ng/ml; (-17.1;31.9), p=0.215). In patients after successful ablation procedure there was significant in clinical outcomes measured in NYHA functional class. In 25 patients (83,3%) there was increase by minimum one functional class. No improvements in the NYHA functional class were seen in all 5 patients who underwent unsuccessful catheter ablation.

5. Conclusions

The main findings were:

- 1) Early and sustained improvement in HRQoL during 6-month follow-up in patients after catheter ablation,
- 2) Relevant decrease in NT-proBNP and hsTnT, but no change in fibrosis biomarkers' levels,
- 3) Successful ablation procedure lead to significant improvement in LVEF. Relevant improvement in clinical parameters measured in NYHA functional class was also observed.

10. BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh, T. A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R. S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Crespo-Leiro, M. G.; Farmakis, D.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A. W.; Jaarsma, T.; Jankowska, E. A.; Lainscak, M.; Lam, C. S. P.; Lyon, A. R.; McMurray, J. J. V.; Mebazaa, A.; Mindham, R.; Muneretto, C.; Francesco Piepoli, M.; Price, S.; Rosano, G. M. C.; Ruschitzka, F.; Kathrine Skibelund, A.; ESC Scientific Document Group; de Boer, R. A.; Christian Schulze, P.; Abdelhamid, M.; Aboyans, V.; Adamopoulos, S.; Anker, S. D.; Arbelo, E.; Asteggiano, R.; Bauersachs, J.; Bayes-Genis, A.; Borger, M. A.; Budts, W.; Cikes, M.; Damman, K.; Delgado, V.; Dendale, P.; Dilaveris, P.; Drexel, H.; Ezekowitz, J.; Falk, V.; Fauchier, L.; Filippatos, G.; Fraser, A.; Frey, N.; Gale, C. P.; Gustafsson, F.; Harris, J.; Iung, B.; Janssens, S.; Jessup, M.; Konradi, A.; Kotecha, D.; Lambrinou, E.; Lancellotti, P.; Landmesser, U.; Leclercq, C.; Lewis, B. S.; Leyva, F.; Linhart, A.; Løchen, M.-L.; Lund, L. H.; Mancini, D.; Masip, J.; Milicic, D.; Mueller, C.; Nef, H.; Nielsen, J.-C.; Neubeck, L.; Noutsias, M.; Petersen, S. E.; Sonia Petronio, A.; Ponikowski, P.; Prescott, E.; Rakisheva, A.; Richter, D. J.; Schlyakhto, E.; Seferovic, P.; Senni, M.; Sitges, M.; Sousa-Uva, M.; Tocchetti, C. G.; Touyz, R. M.; Tschoepe, C.; Waltenberger, J.; Adamo, M.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Crespo-Leiro, M. G.; Farmakis, D.; Gardner, R. S.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A. W.; Jaarsma, T.; Jankowska, E. A.; Lainscak, M.; Lam, C. S. P.; Lyon, A. R.; McMurray, J. J. V.; Mebazaa, A.; Mindham, R.; Muneretto, C.; Piepoli, M. F.; Price, S.; Rosano, G. M. C.; Ruschitzka, F.; Skibelund, A. K. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42* (36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
2. Masarone, D.; Limongelli, G.; Rubino, M.; Valente, F.; Vastarella, R.; Ammendola, E.; Gravino, R.; Verrengia, M.; Salerno, G.; Pacileo, G. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2017**, *4* (1), 3. <https://doi.org/10.3390/jcdd4010003>.
3. Ambrosy, A. P.; Fonarow, G. C.; Butler, J.; Chioncel, O.; Greene, S. J.; Vaduganathan, M.; Nodari, S.; Lam, C. S. P.; Sato, N.; Shah, A. N.; Gheorghiade, M. The Global Health

- and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *63* (12), 1123–1133. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>.
4. Bozkurt, B.; Colvin, M.; Cook, J.; Cooper, L. T.; Deswal, A.; Fonarow, G. C.; Francis, G. S.; Lenihan, D.; Lewis, E. F.; McNamara, D. M.; Pahl, E.; Vasan, R. S.; Ramasubbu, K.; Rasmussen, K.; Towbin, J. A.; Yancy, C. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2016**, *134* (23). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000455>.
 5. Maddox, T. M.; Januzzi, J. L.; Allen, L. A.; Breathett, K.; Butler, J.; Davis, L. L.; Fonarow, G. C.; Ibrahim, N. E.; Lindenfeld, J.; Masoudi, F. A.; Motiwala, S. R.; Oliveros, E.; Patterson, J. H.; Walsh, M. N.; Wasserman, A.; Yancy, C. W.; Youmans, Q. R. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *77* (6), 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
 6. Gopinathannair, R.; Etheridge, S. P.; Marchlinski, F. E.; Spinale, F. G.; Lakkireddy, D.; Olshansky, B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66* (15), 1714–1728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.038>.
 7. Huizar, J. F.; Ellenbogen, K. A.; Tan, A. Y.; Kaszala, K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *73* (18), 2328–2344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045>.
 8. Elliott, P. Defining Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *69* (17), 2173–2174. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.536>.
 9. Martin, C. A.; Lambiase, P. D. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Tachycardiomyopathy. *Heart* **2017**, *103* (19), 1543–1552. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310391>.
 10. Walker, N. L. Tachycardiomyopathy: A Diagnosis Not to Be Missed. *Heart* **2004**, *90* (2), 7e–77. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.017129>.
 11. Steinberg, D. H.; Staubach, S.; Franke, J.; Sievert, H. Defining Structural Heart Disease in the Adult Patient: Current Scope, Inherent Challenges and Future Directions. *Eur. Heart J. Suppl.* **2010**, *12* (Suppl E), E2–E9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq012>.

12. Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; 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. C.; Ruilope, L. M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P. 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* (27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
13. Stronati, G.; Guerra, F.; Urbinati, A.; Ciliberti, G.; Cipolletta, L.; Capucci, A. Tachycardiomyopathy in Patients without Underlying Structural Heart Disease. *J. Clin. Med.* **2019**, *8* (9), 1411. <https://doi.org/10.3390/jcm8091411>.
14. Fenelon, G.; Wijns, W.; Andries, E.; Brugada, P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Implications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1996**, *19* (1), 95–106. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb04796.x>.
15. Purwowiyoto, S. L.; Kusharsamita, H. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: An Article Review. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2022**, *10* (F), 49–56. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8133>.
16. Kim, D. Y.; Kim, S. H.; Ryu, K.-H. Tachycardia Induced Cardiomyopathy. *Korean Circ. J.* **2019**, *49* (9), 808. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0199>.
17. Penela, D.; Acosta, J.; Aguinaga, L.; Tercedor, L.; Ordoñez, A.; Fernández-Armenta, J.; Andreu, D.; Sánchez, P.; Cabanelas, N.; Tolosana, J. M.; Vassanelli, F.; Cabrera, M.; Korshunov, V.; Sitges, M.; Brugada, J.; Mont, L.; Berruezo, A. Ablation of Frequent PVC in Patients Meeting Criteria for Primary Prevention ICD Implant: Safety of Withholding the Implant. *Heart Rhythm* **2015**, *12* (12), 2434–2442. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.011>.
18. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure. *Circ. Res.* **2013**, *113* (6), 646–659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>.
19. Donghua, Z.; Jian, P.; Zhongbo, X.; Feifei, Z.; Xinhui, P.; Hao, Y.; Fuqiang, L.; Yan, L.; Yong, X.; Xinfu, H.; Surong, M.; Muli, W.; Dingli, X. Reversal of Cardiomyopathy in Patients with Congestive Heart Failure Secondary to Tachycardia. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2013**, *36* (1), 27–32. <https://doi.org/10.1007/s10840-012-9727-9>.

20. Pizzale, S.; Lemery, R.; Green, M. S.; Gollob, M. H.; Tang, A. S. L.; Birnie, D. H. Frequency and Predictors of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Patients with Persistent Atrial Flutter. *Can. J. Cardiol.* **2009**, *25* (8), 469–472. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70119-9](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70119-9).
21. Latchamsetty, R.; Yokokawa, M.; Morady, F.; Kim, H. M.; Mathew, S.; Tilz, R.; Kuck, K.-H.; Nagashima, K.; Tedrow, U.; Stevenson, W. G.; Yu, R.; Tung, R.; Shivkumar, K.; Sarrazin, J.-F.; Arya, A.; Hindricks, G.; Vunnam, R.; Dickfeld, T.; Daoud, E. G.; Oza, N. M.; Bogun, F. Multicenter Outcomes for Catheter Ablation of Idiopathic Premature Ventricular Complexes. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2015**, *1* (3), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.005>.
22. Del Carpio Munoz, F.; Syed, F. F.; Noheria, A.; Cha, Y.-M.; Friedman, P. A.; Hammill, S. C.; Munger, T. M.; Venkatachalam, K. L.; Shen, W.-K.; Packer, D. L.; Asirvatham, S. J. Characteristics of Premature Ventricular Complexes as Correlates of Reduced Left Ventricular Systolic Function: Study of the Burden, Duration, Coupling Interval, Morphology and Site of Origin of PVCs. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2011**, *22* (7), 791–798. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x>.
23. Prabhu, S.; Taylor, A. J.; Costello, B. T.; Kaye, D. M.; McLellan, A. J. A.; Voskoboinik, A.; Sugumar, H.; Lockwood, S. M.; Stokes, M. B.; Pathik, B.; Nalliah, C. J.; Wong, G. R.; Azzopardi, S. M.; Gutman, S. J.; Lee, G.; Layland, J.; Mariani, J. A.; Ling, L.; Kalman, J. M.; Kistler, P. M. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70* (16), 1949–1961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041>.
24. Qin, D.; Mansour, M. C.; Ruskin, J. N.; Heist, E. K. Atrial Fibrillation–Mediated Cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2019**, *12* (12), e007809. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007809>.
25. Gupta, S.; Figueredo, V. M. Tachycardia Mediated Cardiomyopathy: Pathophysiology, Mechanisms, Clinical Features and Management. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *172* (1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.180>.
26. Ling, L.; Khammy, O.; Byrne, M.; Amirahmadi, F.; Foster, A.; Li, G.; Zhang, L.; Remedios, C. dos; Chen, C.; Kaye, D. M. Irregular Rhythm Adversely Influences Calcium Handling in Ventricular Myocardium: Implications for the Interaction Between

- Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Circ. Heart Fail.* **2012**, 5 (6), 786–793. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968321>.
27. Tanaka, R.; Spinale, F. G.; Crawford, F. A.; Zile, M. R. Effect of Chronic Supraventricular Tachycardia on Left Ventricular Function and Structure in Newborn Pigs. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, 20 (7), 1650–1660. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90462-V](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90462-V).
 28. O'Brien, P. J.; Ianuzzo, C. D.; Moe, G. W.; Stopps, T. P.; Armstrong, P. W. Rapid Ventricular Pacing of Dogs to Heart Failure: Biochemical and Physiological Studies. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1990**, 68 (1), 34–39. <https://doi.org/10.1139/y90-004>.
 29. Shinbane, J. S.; Wood, M. A.; Jensen, D. N.; Ellenbogen, K. A.; Fitzpatrick, A. P.; Scheinman, M. M. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: A Review of Animal Models and Clinical Studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1997**, 29 (4), 709–715. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00592-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00592-X).
 30. O'Brien, P. J.; Moe, G. W.; Nowack, L. M.; Grima, E. A.; Armstrong, P. W. Sarcoplasmic Reticulum Ca-Release Channel and ATP-Synthesis Activities Are Early Myocardial Markers of Heart Failure Produced by Rapid Ventricular Pacing in Dogs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1994**, 72 (9), 999–1006. <https://doi.org/10.1139/y94-139>.
 31. Zellner, J. L.; Spinale, F. G.; Eble, D. M.; Hewett, K. W.; Crawford, F. A. Alterations in Myocyte Shape and Basement Membrane Attachment with Tachycardia-Induced Heart Failure. *Circ. Res.* **1991**, 69 (3), 590–600. <https://doi.org/10.1161/01.RES.69.3.590>.
 32. Mueller, K. A. L.; Heinzmann, D.; Klingel, K.; Fallier-Becker, P.; Kandolf, R.; Kiliyas, A.; Walker-Allgaier, B.; Borst, O.; Kumbrink, J.; Kirchner, T.; Langer, H.; Geisler, T.; Schrieck, J.; Gramlich, M.; Gawaz, M.; Seizer, P. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, 69 (17), 2160–2172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.049>.
 33. Spinale, F. G.; Coker, M. L.; Thomas, C. V.; Walker, J. D.; Mukherjee, R.; Hebbar, L. Time-Dependent Changes in Matrix Metalloproteinase Activity and Expression During the Progression of Congestive Heart Failure: Relation to Ventricular and Myocyte Function. *Circ. Res.* **1998**, 82 (4), 482–495. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.4.482>.
 34. Clark, D. M.; Plumb, V. J.; Epstein, A. E.; Kay, G. N. Hemodynamic Effects of an Irregular Sequence of Ventricular Cycle Lengths During Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1997**, 30 (4), 1039–1045. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00254-4).

35. Baman, T. S.; Lange, D. C.; Ilg, K. J.; Gupta, S. K.; Liu, T.-Y.; Alguire, C.; Armstrong, W.; Good, E.; Chugh, A.; Jongnarangsin, K.; Pelosi, F.; Crawford, T.; Ebinger, M.; Oral, H.; Morady, F.; Bogun, F. Relationship between Burden of Premature Ventricular Complexes and Left Ventricular Function. *Heart Rhythm* **2010**, *7* (7), 865–869. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.036>.
36. Panizo, J. G.; Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge University Health Partners, Cambridge, UK; Barra, S.; Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge University Health Partners, Cambridge, UK. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* **2018**, *7* (2), 128. <https://doi.org/10.15420/aer.2018.23.2>.
37. Raghuram, K.; Nair, K. K. M.; Namboodiri, N.; Valaparambil, A. Tachycardiomyopathy Managed by Successful Ablation of Right Ventricular Outflow Tract Premature Ventricular Complexes. *Natl. Med. J. India* **2022**, *34*, 211–213. https://doi.org/10.25259/NMJI_433_19.
38. Moulin, T.; Landes, R.; Ouazana, V.; Abehsira, G.; Lim, P.; Huguet, R.; Damy, T.; Teiger, E.; Lellouche, N.; Hamon, D. Severe Heart Failure Associated With Tachycardia-Induced Cardiomyopathy Due to Incessant Atrioventricular Re-Entrant Tachycardia. *JACC Case Rep.* **2021**, *3* (3), 479–483. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.11.028>.
39. Bhasin, D.; Arora, G.; Gupta, A.; Isser, H. S.; Bansal, S. Incessant Focal Atrial Tachycardia Leading to Tachycardiomyopathy. *Cureus* **2021**. <https://doi.org/10.7759/cureus.12770>.
40. Penela, D.; Acosta, J.; Aguinaga, L.; Tercedor, L.; Ordoñez, A.; Fernández-Armenta, J.; Andreu, D.; Sánchez, P.; Cabanelas, N.; Tolosana, J. M.; Vassanelli, F.; Cabrera, M.; Korshunov, V.; Sitges, M.; Brugada, J.; Mont, L.; Berruezo, A. Ablation of Frequent PVC in Patients Meeting Criteria for Primary Prevention ICD Implant: Safety of Withholding the Implant. *Heart Rhythm* **2015**, *12* (12), 2434–2442. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.011>.
41. Ojrzyńska-Witek, N.; Marczak, M.; Mazurkiewicz, Ł.; Petryka-Mazurkiewicz, J.; Miłosz-Wieczorek, B.; Grzybowski, J.; Śpiewak, M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in Heart Failure of Initially Unknown Etiology: A 10-Year Observational Study. *Kardiol. Pol.* **2022**, *80* (3), 278–285. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0186>.

42. Carlisle, M. A.; Fudim, M.; DeVore, A. D.; Piccini, J. P. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail.* **2019**, *7* (6), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>.
43. Benjamin, E. J.; Blaha, M. J.; Chiuve, S. E.; Cushman, M.; Das, S. R.; Deo, R.; de Ferranti, S. D.; Floyd, J.; Fornage, M.; Gillespie, C.; Isasi, C. R.; Jiménez, M. C.; Jordan, L. C.; Judd, S. E.; Lackland, D.; Lichtman, J. H.; Lisabeth, L.; Liu, S.; Longenecker, C. T.; Mackey, R. H.; Matsushita, K.; Mozaffarian, D.; Mussolino, M. E.; Nasir, K.; Neumar, R. W.; Palaniappan, L.; Pandey, D. K.; Thiagarajan, R. R.; Reeves, M. J.; Ritchey, M.; Rodriguez, C. J.; Roth, G. A.; Rosamond, W. D.; Sasson, C.; Towfighi, A.; Tsao, C. W.; Turner, M. B.; Virani, S. S.; Voeks, J. H.; Willey, J. Z.; Wilkins, J. T.; Wu, J. H. Y.; Alger, H. M.; Wong, S. S.; Muntner, P. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **2017**, *135* (10). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
44. Linderer, T.; Chatterjee, K.; Parmley, W. W.; Sievers, R. E.; Glantz, S. A.; Tyberg, J. V. Influence of Atrial Systole on the Frank-Starling Relation and the End-Diastolic Pressure-Diameter Relation of the Left Ventricle. *Circulation* **1983**, *67* (5), 1045–1053. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.5.1045>.
45. Khan, M. N.; Jaïs, P.; Cummings, J.; Di Biase, L.; Sanders, P.; Martin, D. O.; Kautzner, J.; Hao, S.; Themistoclakis, S.; Fanelli, R.; Potenza, D.; Massaro, R.; Wazni, O.; Schweikert, R.; Saliba, W.; Wang, P.; Al-Ahmad, A.; Beheiry, S.; Santarelli, P.; Starling, R. C.; Russo, A. D.; Pelargonio, G.; Brachmann, J.; Schibgilla, V.; Bonso, A.; Casella, M.; Raviele, A.; Haïssaguerre, M.; Natale, A. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359* (17), 1778–1785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708234>.
46. Packer, D. L.; Piccini, J. P.; Monahan, K. H.; Al-Khalidi, H. R.; Silverstein, A. P.; Noseworthy, P. A.; Poole, J. E.; Bahnson, T. D.; Lee, K. L.; Mark, D. B.; For the CABANA Investigators. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation* **2021**, *143* (14), 1377–1390. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991>.
47. Marrouche, N. F.; Brachmann, J.; Andresen, D.; Siebels, J.; Boersma, L.; Jordaens, L.; Merkely, B.; Pokushalov, E.; Sanders, P.; Proff, J.; Schunkert, H.; Christ, H.; Vogt, J.;

- Bänsch, D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378* (5), 417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>.
48. Camm, A. J.; Naccarelli, G. V.; Mittal, S.; Crijns, H. J. G. M.; Hohnloser, S. H.; Ma, C.-S.; Natale, A.; Turakhia, M. P.; Kirchhof, P. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2022**, *79* (19), 1932–1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.337>.
49. Naseer, R.; Hanif, H.; Shrivastava, S.; Saleem, M. S.; Saqib, N. U.; Pir, M. S. RATE VERSUS RHYTHM CONTROL FOR ATRIAL FIBRILLATION IN THE MODERN ERA- - A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2022**, *79* (9), 108. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)01099-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)01099-3).
50. Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J. J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.-A.; Dilaveris, P. E.; Fauchier, L.; Filippatos, G.; Kalman, J. M.; La Meir, M.; Lane, D. A.; Lebeau, J.-P.; Lettino, M.; Lip, G. Y. H.; Pinto, F. J.; Thomas, G. N.; Valgimigli, M.; Van Gelder, I. C.; Van Putte, B. P.; Watkins, C. L.; ESC Scientific Document Group; Kirchhof, P.; Kühne, M.; Aboyans, V.; Ahlsson, A.; Balsam, P.; Bauersachs, J.; Benussi, S.; Brandes, A.; Braunschweig, F.; Camm, A. J.; Capodanno, D.; Casadei, B.; Conen, D.; Crijns, H. J. G. M.; Delgado, V.; Dobrev, D.; Drexel, H.; Eckardt, L.; Fitzsimons, D.; Folliguet, T.; Gale, C. P.; Gorenek, B.; Haessler, K. G.; Heidbuchel, H.; Jung, B.; Katus, H. A.; Kotecha, D.; Landmesser, U.; Leclercq, C.; Lewis, B. S.; Mascherbauer, J.; Merino, J. L.; Merkely, B.; Mont, L.; Mueller, C.; Nagy, K. V.; Oldgren, J.; Pavlović, N.; Pedretti, R. F. E.; Petersen, S. E.; Piccini, J. P.; Popescu, B. A.; Pürerfellner, H.; Richter, D. J.; Roffi, M.; Rubboli, A.; Scherr, D.; Schnabel, R. B.; Simpson, I. A.; Shlyakhto, E.; Sinner, M. F.; Steffel, J.; Sousa-Uva, M.; Suwalski, P.; Svetlosak, M.; Touyz, R. M.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J. J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.-A.; Dilaveris, P. E.; Fauchier, L.; Filippatos, G.; Kalman, J. M.; La Meir, M.; Lane, D. A.; Lebeau, J.-P.; Lettino, M.; Lip, G. Y. H.; Pinto, F. J.; Neil Thomas, G.; Valgimigli, M.; Van Gelder, I. C.; Watkins, C. L.; Delassi, T.; Sisakian, H. S.; Scherr, D.; Chasnoits, A.; Pauw, M. D.; Smajić, E.; Shalghanov, T.; Avraamides, P.; Kautzner, J.; Gerdes, C.; Alaziz, A. A.; Kampus, P.; Raatikainen, P.; Boveda, S.; Papiashvili, G.; Eckardt, L.; Vassilikos, V.; Csanádi, Z.; Arnar, D. O.; Galvin, J.; Barsheshet, A.; Caldarola, P.; Rakisheva, A.; Bytyçi, I.; Kerimkulova, A.; Kalejs, O.; Njeim, M.; Puodziukynas, A.; Groben, L.;

- Sammut, M. A.; Grosu, A.; Boskovic, A.; Moustaghfir, A.; Groot, N. de; Poposka, L.; Anfinen, O.-G.; Mitkowski, P. P.; Cavaco, D. M.; Siliste, C.; Mikhaylov, E. N.; Bertelli, L.; Kojic, D.; Hatala, R.; Frasc, Z.; Arribas, F.; Juhlin, T.; Sticherling, C.; Abid, L.; Atar, I.; Sychov, O.; Bates, M. G. D.; Zakirov, N. U. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2021**, *42* (5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
51. Mustafa, U.; Atkins, J.; Mina, G.; Dawson, D.; Vanchiere, C.; Duddyala, N.; Jones, R.; Reddy, P.; Dominic, P. Outcomes of Cardiac Resynchronisation Therapy in Patients with Heart Failure with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Open Heart* **2019**, *6* (1), e000937. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000937>.
52. Ciszewski, J.; Tajstra, M.; Kowalik, I.; Maciag, A.; Zajac, D.; Pytkowski, M.; Gasior, M.; Sterlinski, M. Dubious Effect of the High Biventricular Paced Beats Percentage Itself on the Cardiac Resynchronization Efficacy in Patients with Atrial Fibrillation. The Randomized Pilot-CRAFT Study Results. *EP Eur.* **2022**, *24* (Supplement_1), euac053.179. <https://doi.org/10.1093/europace/euac053.179>.
53. Hazy, F.; Rizal, A. C65. Pace and Ablate as an Alternative Approach for Rate Control Strategy in Patient with Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J. Suppl.* **2021**, *23* (Supplement_F), suab125.064. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suab125.064>.
54. Diamant, M. J.; Andrade, J. G.; Virani, S. A.; Jhund, P. S.; Petrie, M. C.; Hawkins, N. M. Heart Failure and Atrial Flutter: A Systematic Review of Current Knowledge and Practices. *ESC Heart Fail.* **2021**, *8* (6), 4484–4496. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13526>.
55. Brugada, J.; Katritsis, D. G.; Arbelo, E.; Arribas, F.; Bax, J. J.; Blomström-Lundqvist, C.; Calkins, H.; Corrado, D.; Deffereos, S. G.; Diller, G.-P.; Gomez-Doblas, J. J.; Gorenek, B.; Grace, A.; Ho, S. Y.; Kaski, J.-C.; Kuck, K.-H.; Lambiase, P. D.; Sacher, F.; Sarquella-Brugada, G.; Suwalski, P.; Zaza, A.; ESC Scientific Document Group; De Potter, T.; Sticherling, C.; Aboyans, V.; Basso, C.; Bocchiardo, M.; Budts, W.; Delgado, V.; Dobrev, D.; Fitzsimons, D.; Gevaert, S.; Heidbuchel, H.; Hindricks, G.; Hlivak, P.; Kanagaratnam, P.; Katus, H.; Kautzner, J.; Kriebel, T.; Lancellotti, P.; Landmesser, U.; Leclercq, C.; Lewis, B.; Lopatin, Y.; Merkely, B.; Paul, T.; Pavlović, N.; Petersen, S.; Petronio, A. S.; Potpara, T.; Roffi, M.; Scherr, D.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.;

- Zeppenfeld, K.; Arbelo, E.; Arribas, F.; Bax, J. J.; Blomström-Lundqvist, C.; Calkins, H.; Deftereos, S. G.; Diller, G.-P.; Gomez-Doblas, J. J.; Gorenek, B.; Grace, A.; Ho, S. Y.; Kaski, J.-C.; Kuck, K.-H.; Lambiase, P. D.; Sacher, F.; Sarquella-Brugada, G.; Suwalski, P.; Zaza, A.; Windecker, S.; Aboyans, V.; Baigent, C.; Collet, J.-P.; Dean, V.; Delgado, V.; Fitzsimons, D.; Gale, C. P.; Grobbee, D.; Halvorsen, S.; Hindricks, G.; Jung, B.; Jüni, P.; Katus, H. A.; Landmesser, U.; Leclercq, C.; Lettino, M.; Lewis, B. S.; Merkely, B.; Mueller, C.; Petersen, S. E.; Petronio, A. S.; Richter, D. J.; Roffi, M.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.; Sousa-Uva, M.; Touyz, R. M.; Amara, W.; Grigoryan, S.; Podczeczek-Schweighofer, A.; Chasnoits, A.; Vandekerckhove, Y.; Sokolovich, S.; Traykov, V.; Skoric, B.; Papasavvas, E.; Kautzner, J.; Riahi, S.; Kampus, P.; Parikka, H.; Piot, O.; Etsadashvili, K.; Stellbrink, C.; Manolis, A. S.; Csanádi, Z.; Gudmundsson, K.; Erwin, J.; Barsheshet, A.; De Ponti, R.; Abdrakhmanov, A.; Jashari, H.; Lunegova, O.; Jubele, K.; Refaat, M. M.; Puodziukynas, A.; Groben, L.; Grosu, A.; Pavlovic, N.; Ibtissam, F.; Trines, S. A.; Poposka, L.; Haugaa, K. H.; Kowalski, O.; Cavaco, D.; Dobreanu, D.; Mikhaylov, E. N.; Zavatta, M.; Nebojša, M.; Hlivak, P.; Ferreira-Gonzalez, I.; Juhlin, T.; Reichlin, T.; Haouala, H.; Akgun, T.; Gupta, D. 2019 ESC Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia The Task Force for the Management of Patients with Supraventricular Tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2020**, *41* (5), 655–720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>.
56. Medi, C.; Kalman, J. M.; Haqqani, H.; Vohra, J. K.; Morton, J. B.; Sparks, P. B.; Kistler, P. M. Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy Secondary to Focal Atrial Tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53* (19), 1791–1797. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.014>.
57. Gopinathannair, R.; Mar, P. L.; Afzal, M. R.; Di Biase, L.; Tu, Y.; Lakkireddy, T.; Trivedi, J. R.; Slaughter, M. S.; Natale, A.; Lakkireddy, D. Atrial Tachycardias After Surgical Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2017**, *3* (8), 865–874. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.02.018>.
58. Lyan, E.; Yalin, K.; Abdin, A.; Sawan, N.; Liosis, S.; Lange, S. A.; Eitel, I.; Heeger, C.-H.; Meyer-Saraei, R.; Eitel, C.; Tilz, R. R. Mechanism, Underlying Substrate and Predictors of Atrial Tachycardia Following Atrial Fibrillation Ablation Using the

- Second-Generation Cryoballoon. *J. Cardiol.* **2019**, *73* (6), 497–506. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.02.006>.
59. Morris, G. M.; Segan, L.; Wong, G.; Wynn, G.; Watts, T.; Heck, P.; Walters, T. E.; Nisbet, A.; Sparks, P.; Morton, J. B.; Kistler, P. M.; Kalman, J. M. Atrial Tachycardia Arising From the Crista Terminalis, Detailed Electrophysiological Features and Long-Term Ablation Outcomes. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2019**, *5* (4), 448–458. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.01.014>.
60. Sahu, M. K.; Das, A.; Siddharth, B.; Talwar, S.; Singh, S. P.; Abraham, A.; Choudhury, A. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* **2018**, *9* (1), 38–46. <https://doi.org/10.1177/2150135117737687>.
61. Zipes, Douglas P., Jose Jalife, and William Gregory Stevenson. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside E-Book*; Elsevier Health Sciences, 2017.
62. Leslie, A. C.; Cortez, D. Successful Cryoablation of Junctional Ectopic Tachycardia Is Feasible in a 13.4kg, 18-Month-Old Toddler. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* **2022**, *22* (5), 238–240. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2022.05.004>.
63. Collins, K. K.; Van Hare, G. F.; Kertesz, N. J.; Law, I. H.; Bar-Cohen, Y.; Dubin, A. M.; Etheridge, S. P.; Berul, C. I.; Avari, J. N.; Tuzcu, V.; Sreeram, N.; Schaffer, M. S.; Fournier, A.; Sanatani, S.; Snyder, C. S.; Smith, R. T.; Arabia, L.; Hamilton, R.; Chun, T.; Liberman, L.; Kakavand, B.; Paul, T.; Tanel, R. E. Pediatric Nonpost-Operative Junctional Ectopic Tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53* (8), 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.019>.
64. Kumar, V.; Kumar, G.; Joshi, S.; Sharma, V. Ivabradine for Junctional Ectopic Tachycardia in Post Congenital Heart Surgery. *Indian Heart J.* **2017**, *69* (5), 666–667. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.09.007>.
65. Banavalikar, B.; Shenthar, J.; Padmanabhan, D.; Valappil, S. P.; Singha, S. I.; Kottayan, A.; Ghadei, M.; Ali, M. Clinical and Electrophysiological Correlates of Incessant Ivabradine-Sensitive Atrial Tachycardia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2019**, *12* (8), e007387. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007387>.
66. Kylat, R. I.; Samson, R. A. Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia in Infants and Children. *J. Arrhythmia* **2019**, *35* (3), 494–498. <https://doi.org/10.1002/joa3.12193>.

67. Latchamsetty, R.; Bogun, F. Premature Ventricular Complex–Induced Cardiomyopathy. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2019**, *5* (5), 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.03.013>.
68. Agarwal, V.; Vittinghoff, E.; Whitman, I. R.; Dewland, T. A.; Dukes, J. W.; Marcus, G. M. Relation Between Ventricular Premature Complexes and Incident Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **2017**, *119* (8), 1238–1242. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.029>.
69. Huizar, J. F.; Kaszala, K.; Potfay, J.; Minisi, A. J.; Lesnefsky, E. J.; Abbate, A.; Mezzaroma, E.; Chen, Q.; Kukreja, R. C.; Hoke, N. N.; Thacker, L. R.; Ellenbogen, K. A.; Wood, M. A. Left Ventricular Systolic Dysfunction Induced by Ventricular Ectopy: A Novel Model for Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2011**, *4* (4), 543–549. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962381>.
70. Walters, T. E.; Rahmutula, D.; Szilagyi, J.; Alhede, C.; Sievers, R.; Fang, Q.; Olgin, J.; Gerstenfeld, E. P. Left Ventricular Dyssynchrony Predicts the Cardiomyopathy Associated With Premature Ventricular Contractions. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72* (23), 2870–2882. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.059>.
71. Al-Khatib, S. M.; Stevenson, W. G.; Ackerman, M. J.; Bryant, W. J.; Callans, D. J.; Curtis, A. B.; Deal, B. J.; Dickfeld, T.; Field, M. E.; Fonarow, G. C.; Gillis, A. M.; Granger, C. B.; Hammill, S. C.; Hlatky, M. A.; Joglar, J. A.; Kay, G. N.; Matlock, D. D.; Myerburg, R. J.; Page, R. L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72* (14), e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>.
72. Cronin, E. M.; Bogun, F. M.; Maury, P.; Peichl, P.; Chen, M.; Namboodiri, N.; Aguinaga, L.; Leite, L. R.; Al-Khatib, S. M.; Anter, E.; Berruezo, A.; Callans, D. J.; Chung, M. K.; Cuculich, P.; d'Avila, A.; Deal, B. J.; Della Bella, P.; Deneke, T.; Dickfeld, T.-M.; Hadid, C.; Haqqani, H. M.; Kay, G. N.; Latchamsetty, R.; Marchlinski, F.; Miller, J. M.; Nogami, A.; Patel, A. R.; Pathak, R. K.; Sáenz Morales, L. C.; Santangeli, P.; Sapp, J. L.; Sarkozy, A.; Soejima, K.; Stevenson, W. G.; Tedrow, U. B.; Tzou, W. S.; Varma, N.; Zeppenfeld, K.; ESC Scientific Document Group; Asirvatham, S. J.; Sternick, E. B.; Chyou, J.; Ernst, S.; Fenelon, G.; Gerstenfeld, E. P.; Hindricks, G.; Inoue, K.; Kim, J. J.; Krishnan, K.; Kuck, K.-H.; Avalos, M. O.; Paul, T.; Scanavacca, M. I.; Tung, R.; Voss, J.; Yamada, T.; Yamane, T. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR Expert Consensus Statement on

- Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *EP Eur.* **2019**, *21* (8), 1143–1144. <https://doi.org/10.1093/europace/euz132>.
73. Marcus, G. M. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* **2020**, *141* (17), 1404–1418. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042434>.
74. Loring, Z.; Hanna, P.; Pellegrini, C. N. Longer Ambulatory ECG Monitoring Increases Identification of Clinically Significant Ectopy: LONGER MONITORING BETTER IDENTIFIES ECTOPY. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2016**, *39* (6), 592–597. <https://doi.org/10.1111/pace.12852>.
75. Hyman, M. C.; Mustin, D.; Supple, G.; Schaller, R. D.; Santangeli, P.; Arkles, J.; Lin, D.; Muser, D.; Dixit, S.; Nazarian, S.; Epstein, A. E.; Callans, D. J.; Marchlinski, F. E.; Frankel, D. S. Class IC Antiarrhythmic Drugs for Suspected Premature Ventricular Contraction–Induced Cardiomyopathy. *Heart Rhythm* **2018**, *15* (2), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.018>.
76. Bogun, F.; Crawford, T.; Reich, S.; Koelling, T. M.; Armstrong, W.; Good, E.; Jongnarangsin, K.; Marine, J. E.; Chugh, A.; Pelosi, F.; Oral, H.; Morady, F. Radiofrequency Ablation of Frequent, Idiopathic Premature Ventricular Complexes: Comparison with a Control Group without Intervention. *Heart Rhythm* **2007**, *4* (7), 863–867. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.03.003>.
77. Duffee, D. F.; Shen, W.-K.; Smith, H. C. Suppression of Frequent Premature Ventricular Contractions and Improvement of Left Ventricular Function in Patients With Presumed Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* **1998**, *73* (5), 430–433. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63724-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63724-5).
78. Chen, T.; Koene, R.; Benditt, D. G.; Lü, F. Ventricular Ectopy in Patients With Left Ventricular Dysfunction: Should It Be Treated? *J. Card. Fail.* **2013**, *19* (1), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.11.004>.
79. Yokokawa, M.; Good, E.; Crawford, T.; Chugh, A.; Pelosi, F.; Latchamsetty, R.; Jongnarangsin, K.; Armstrong, W.; Ghanbari, H.; Oral, H.; Morady, F.; Bogun, F. Recovery from Left Ventricular Dysfunction after Ablation of Frequent Premature Ventricular Complexes. *Heart Rhythm* **2013**, *10* (2), 172–175. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.10.011>.

80. Zeppenfeld, K.; Tfelt-Hansen, J.; de Riva, M.; Winkel, B. G.; Behr, E. R.; Blom, N. A.; Charron, P.; Corrado, D.; Dagres, N.; de Chillou, C.; Eckardt, L.; Friede, T.; Haugaa, K. H.; Hocini, M.; Lambiase, P. D.; Marijon, E.; Merino, J. L.; Peichl, P.; Priori, S. G.; Reichlin, T.; Schulz-Menger, J.; Sticherling, C.; Tzeis, S.; Verstrael, A.; Volterrani, M.; ESC Scientific Document Group; Cikes, M.; Kirchhof, P.; Abdelhamid, M.; Aboyans, V.; Arbelo, E.; Arribas, F.; Asteggiano, R.; Basso, C.; Bauer, A.; Bertaglia, E.; Biering-Sørensen, T.; Blomström-Lundqvist, C.; Borger, M. A.; Čelutkienė, J.; Cosyns, B.; Falk, V.; Fauchier, L.; Gorenek, B.; Halvorsen, S.; Hatala, R.; Heidbuchel, H.; Kaab, S.; Konradi, A.; Koskinas, K. C.; Kotecha, D.; Landmesser, U.; Lewis, B. S.; Linhart, A.; Løchen, M. L.; Lund, L. H.; Metzner, A.; Mindham, R.; Nielsen, J. C.; Norekvål, T. M.; Patten, M.; Prescott, E.; Rakisheva, A.; Remme, C. A.; Roca-Luque, I.; Sarkozy, A.; Scherr, D.; Sitges, M.; Touyz, R. M.; Van Mieghem, N.; Velagic, V.; Viskin, S.; Volders, P. G. A.; Kichou, B.; Martirosyan, M.; Scherr, D.; Aliyev, F.; Willems, R.; Naser, N.; Shalghanov, T.; Milicic, D.; Christophides, T.; Kautzner, J.; Hansen, J.; Allam, L.; Kampus, P.; Juntila, J.; Leclercq, C.; Etsadashvili, K.; Steven, D.; Gatzoulis, K.; Gellér, L.; Arnar, D. O.; Galvin, J.; Haim, M.; Pappone, C.; Elezi, S.; Kerimkulova, A.; Kalejs, O.; Rabah, A.; Puodziukynas, A.; Dimmer, C.; Sammut, M. A.; David, L.; Boskovic, A.; Moustaghfir, A.; Maass, A. H.; Poposka, L.; Mjølstad, O. C.; Mitkowski, P.; Parreira, L.; Cozma, D.; Golukhova, E.; Bini, R.; Stojkovic, S.; Hlivak, P.; Pernat, A.; Castellano, N. P.; Platonov, P. G.; Duru, F.; Saadi, A. R. A.; Ouali, S.; Demircan, S.; Sychov, O.; Slade, A. 2022 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur. Heart J.* **2022**, ehac262. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
81. Kapa, S.; Gaba, P.; DeSimone, C. V.; Asirvatham, S. J. Fascicular Ventricular Arrhythmias: Pathophysiologic Mechanisms, Anatomical Constructs, and Advances in Approaches to Management. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2017**, *10* (1), e002476. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.002476>.
82. Ruwald, M. H.; Mittal, S.; Ruwald, A.-C.; Aktas, M. K.; Daubert, J. P.; McNitt, S.; Al-ahmad, A.; Jons, C.; Kutuyifa, V.; Steinberg, J. S.; Wang, P.; Moss, A. J.; Zareba, W. Association Between Frequency of Atrial and Ventricular Ectopic Beats and Biventricular Pacing Percentage and Outcomes in Patients With Cardiac

- Resynchronization Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64* (10), 971–981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1177>.
83. Akerström, F.; Pachón, M.; Martínez-Ferrer, J. B.; Alzueta, J.; Pérez, L.; Fernández Lozano, I.; Rodríguez, A.; Arias, M. A. Premature Ventricular Contractions in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator Cardiac Resynchronization Therapy Device: Results from the UMBRELLA Registry. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* **2020**, *20* (3), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2020.03.003>.
84. Hayes, D. L.; Boehmer, J. P.; Day, J. D.; Gilliam, F. R.; Heidenreich, P. A.; Seth, M.; Jones, P. W.; Saxon, L. A. Cardiac Resynchronization Therapy and the Relationship of Percent Biventricular Pacing to Symptoms and Survival. *Heart Rhythm* **2011**, *8* (9), 1469–1475. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.015>.
85. Lakkireddy, D.; Di Biase, L.; Ryschon, K.; Biria, M.; Swarup, V.; Reddy, Y. M.; Verma, A.; Bommana, S.; Burkhardt, D.; Dendi, R.; Dello Russo, A.; Casella, M.; Carbucicchio, C.; Tondo, C.; Dawn, B.; Natale, A. Radiofrequency Ablation of Premature Ventricular Ectopy Improves the Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy in Nonresponders. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60* (16), 1531–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.035>.
86. Aktas, M. K.; Mittal, S.; Kutuyifa, V.; McNitt, S.; Polonsky, B.; Steinberg, J.; Moss, A. J.; Zareba, W. The Burden and Morphology of Premature Ventricular Contractions and Their Impact on Clinical Outcomes in Patients Receiving Biventricular Pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Outflow versus Non-Outflow PVCs in MADIT-CRT. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **2016**, *21* (1), 41–48. <https://doi.org/10.1111/anec.12268>.
87. Johansson, I.; Joseph, P.; Balasubramanian, K.; McMurray, J. J. V.; Lund, L. H.; Ezekowitz, J. A.; Kamath, D.; Alhabib, K.; Bayes-Genis, A.; Budaj, A.; Dans, A. L. L.; Dzudie, A.; Probstfield, J. L.; Fox, K. A. A.; Karaye, K. M.; Makubi, A.; Fukakusa, B.; Teo, K.; Temizhan, A.; Wittlinger, T.; Maggioni, A. P.; Lanus, F.; Lopez-Jaramillo, P.; Silva-Cardoso, J.; Sliwa, K.; Dokainish, H.; Grinvalds, A.; McCready, T.; Yusuf, S.; on behalf of the G-CHF Investigators. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation* **2021**, *143* (22), 2129–2142. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050850>.

88. Bubien, R. S.; Knotts-Dolson, S. M.; Plumb, V. J.; Kay, G. N. Effect of Radiofrequency Catheter Ablation on Health-Related Quality of Life and Activities of Daily Living in Patients With Recurrent Arrhythmias. *Circulation* **1996**, *94* (7), 1585–1591. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.7.1585>.
89. Gonzalez, J.; Macle, L.; Deyell, M. W.; Bennett, M. T.; Dubuc, M.; Dyrda, K.; Guerra, P. G.; Khairy, P.; Mondesert, B.; Rivard, L.; Roy, D.; Talajic, M.; Thibault, B.; Andrade, J. G. Effect Of Catheter Ablation On Quality Of Life In Atrial Fibrillation. *J. Atr. Fibrillation* **2014**, *6* (6), 1063. <https://doi.org/10.4022/jafib.1063>.
90. Bilbao, A.; Escobar, A.; García-Perez, L.; Navarro, G.; Quirós, R. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: Comparison of Different Factor Structures. *Health Qual. Life Outcomes* **2016**, *14* (1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0425-7>.
91. Rector, T. S.; Tschumperlin, L. K.; Kubo, S. H.; Bank, A. J.; Francis, G. S.; McDonald, K. M.; Keeler, C. A.; Silver, M. A. Use of the Living with Heart Failure Questionnaire to Ascertain Patients' Perspectives on Improvement in Quality of Life versus Risk of Drug-Induced Death. *J. Card. Fail.* **1995**, *1* (3), 201–206. [https://doi.org/10.1016/1071-9164\(95\)90025-X](https://doi.org/10.1016/1071-9164(95)90025-X).
92. Brooks, R. EuroQol: The Current State of Play. *Health Policy* **1996**, *37* (1), 53–72. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(96\)00822-6](https://doi.org/10.1016/0168-8510(96)00822-6).
93. Golicki, D.; Jakubczyk, M.; Niewada, M.; Wrona, W.; Busschbach, J. J. V. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health* **2010**, *13* (2), 289–297. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00596.x>.
94. Lang, R. M.; Badano, L. P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F. A.; Foster, E.; Goldstein, S. A.; Kuznetsova, T.; Lancellotti, P.; Muraru, D.; Picard, M. H.; Rietzschel, E. R.; Rudski, L.; Spencer, K. T.; Tsang, W.; Voigt, J.-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16* (3), 233–271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
95. Nadar, S. K.; Shaikh, M. M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card. Fail. Rev.* **2019**, *5* (1), 50–56. <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.27.2>.

96. Chow, S. L.; Maisel, A. S.; Anand, I.; Bozkurt, B.; de Boer, R. A.; Felker, G. M.; Fonarow, G. C.; Greenberg, B.; Januzzi, J. L.; Kiernan, M. S.; Liu, P. P.; Wang, T. J.; Yancy, C. W.; Zile, M. R. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2017**, *135* (22). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>.
97. Averina, M.; Styliadis, M.; Brox, J.; Schirmer, H. NT-ProBNP and High-sensitivity Troponin T as Screening Tests for Subclinical Chronic Heart Failure in a General Population. *ESC Heart Fail.* **2022**, *9* (3), 1954–1962. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13906>.
98. Nia, A. M.; Gassanov, N.; Dahlem, K. M.; Caglayan, E.; Hellmich, M.; Erdmann, E.; Er, F. Diagnostic Accuracy of NT-ProBNP Ratio (BNP-R) for Early Diagnosis of Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy: A Pilot Study. *Clin. Res. Cardiol.* **2011**, *100* (10), 887–896. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0319-y>.
99. Aimo, A.; Januzzi, J. L.; Bayes-Genis, A.; Vergaro, G.; Sciarrone, P.; Passino, C.; Emdin, M. Clinical and Prognostic Significance of SST2 in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74* (17), 2193–2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>.
100. Najjar, E.; Faxén, U. L.; Hage, C.; Donal, E.; Daubert, J.-C.; Linde, C.; Lund, L. H. ST2 in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Scand. Cardiovasc. J.* **2019**, *53* (1), 21–27. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1583363>.
101. Felker, G. M.; Fiuzat, M.; Thompson, V.; Shaw, L. K.; Neely, M. L.; Adams, K. F.; Whellan, D. J.; Donahue, M. P.; Ahmad, T.; Kitzman, D. W.; Piña, I. L.; Zannad, F.; Kraus, W. E.; O'Connor, C. M. Soluble ST2 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Association With Functional Capacity and Long-Term Outcomes. *Circ. Heart Fail.* **2013**, *6* (6), 1172–1179. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207>.
102. Emdin, M.; Aimo, A.; Vergaro, G.; Bayes-Genis, A.; Lupón, J.; Latini, R.; Meessen, J.; Anand, I. S.; Cohn, J. N.; Gravning, J.; Gullestad, L.; Broch, K.; Ueland, T.; Nymo, S. H.; Brunner-La Rocca, H.-P.; de Boer, R. A.; Gaggin, H. K.; Ripoli, A.; Passino, C.; Januzzi, J. L. SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72* (19), 2309–2320. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2165>.

103. Skali, H.; Gerwien, R.; Meyer, T. E.; Snider, J. V.; Solomon, S. D.; Stolen, C. M. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc. Transl. Res.* **2016**, *9* (5–6), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9713-1>.
104. Linssen, P. B. C.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Schalkwijk, C. G.; Beulens, J. W. J.; Elders, P. J. M.; van der Heijden, A. A.; Sliker, R. C.; Stehouwer, C. D. A.; Henry, R. M. A. Serum Matrix Metalloproteinases and Left Atrial Remodeling—The Hoorn Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (14), 4944. <https://doi.org/10.3390/ijms21144944>.
105. Morishita, T.; Uzui, H.; Mitsuke, Y.; Amaya, N.; Kaseno, K.; Ishida, K.; Fukuoka, Y.; Ikeda, H.; Tama, N.; Yamazaki, T.; Lee, J.-D.; Tada, H. Association between Matrix Metalloproteinase-9 and Worsening Heart Failure Events in Patients with Chronic Heart Failure: MMP-9 Predicts HF Events. *ESC Heart Fail.* **2017**, *4* (3), 321–330. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12137>.
106. Saenger, A. K.; Beyrau, R.; Braun, S.; Cooray, R.; Dolci, A.; Freidank, H.; Giannitsis, E.; Gustafson, S.; Handy, B.; Katus, H.; Melanson, S. E.; Panteghini, M.; Venge, P.; Zorn, M.; Jarolim, P.; Bruton, D.; Jarausch, J.; Jaffe, A. S. Multicenter Analytical Evaluation of a High-Sensitivity Troponin T Assay. *Clin. Chim. Acta* **2011**, *412* (9–10), 748–754. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.034>.
107. Wokhlu, A.; Monahan, K. H.; Hodge, D. O.; Asirvatham, S. J.; Friedman, P. A.; Munger, T. M.; Bradley, D. J.; Bluhm, C. M.; Haroldson, J. M.; Packer, D. L. Long-Term Quality of Life After Ablation of Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *55* (21), 2308–2316. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.040>.
108. Gupta, D.; Vijgen, J.; Potter, T. D.; Scherr, D.; Van Herendael, H.; Knecht, S.; Kobza, R.; Berte, B.; Sandgaard, N.; Albenque, J.-P.; Széplaki, G.; Stevenhagen, Y.; Taghji, P.; Wright, M.; Duytschaever, M. Quality of Life and Healthcare Utilisation Improvements after Atrial Fibrillation Ablation. *Heart* **2021**, *107* (16), 1296–1302. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318676>.
109. Piccini, J. P.; Todd, D. M.; Massaro, T.; Lougee, A.; Haeusler, K. G.; Blank, B.; de Bono, J. P.; Callans, D. J.; Elvan, A.; Fetsch, T.; Van Gelder, I.; Gentlesk, P.; Grimaldi, M.; Hansen, J.; Hindricks, G.; Al-Khalidi, H.; Mont, L.; Nielsen, J. C.; Noelker, G.; De Potter, T.; Scherr, D.; Schotten, U.; Themistoclakis, S.; Vijgen, J.; Di Biase, L.; Kirchhof, P. Changes in Quality of Life, Cognition and Functional Status Following Catheter

- Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart* **2020**, *106* (24), 1919–1926. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316612>.
110. Blomström-Lundqvist, C.; Gizurarson, S.; Schwieler, J.; Jensen, S. M.; Bergfeldt, L.; Kennebäck, G.; Rubulis, A.; Malmborg, H.; Raatikainen, P.; Lönnérholm, S.; Höglund, N.; Mörtzell, D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**, *321* (11), 1059. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0335>.
111. Mark, D. B.; Anstrom, K. J.; Sheng, S.; Piccini, J. P.; Baloch, K. N.; Monahan, K. H.; Daniels, M. R.; Bahnson, T. D.; Poole, J. E.; Rosenberg, Y.; Lee, K. L.; Packer, D. L.; for the CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**, *321* (13), 1275. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692>.
112. Duytschaever, M.; Demolder, A.; Philips, T.; Sarkozy, A.; El Haddad, M.; Taghji, P.; Knecht, S.; Tavernier, R.; Vandekerckhove, Y.; De Potter, T. Pulmonary Vein Isolation With vs. without Continued Antiarrhythmic Drug Treatment in Subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): Results from a Multicentre Randomized Trial. *Eur. Heart J.* **2018**, *39* (16), 1429–1437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx666>.
113. Stegmann, C.; Jahnke, C.; Lindemann, F.; Oebel, S.; Richter, S.; Bollmann, A.; Dagres, N.; Hindricks, G.; Paetsch, I. Cardiovascular Magnetic Resonance-Based Predictors of Complete Left Ventricular Systolic Functional Recovery after Rhythm Restoration in Patients with Atrial Tachyarrhythmia. *EP Eur.* **2022**, *24* (1), 12–19. <https://doi.org/10.1093/europace/euab174>.
114. Young, J. B. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial. *JAMA* **2003**, *289* (20), 2685. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2685>.
115. Solomon, S. D.; Skali, H.; Anavekar, N. S.; Bourgoun, M.; Barvik, S.; Ghali, J. K.; Warnica, J. W.; Khrakovskaya, M.; Arnold, J. M. O.; Schwartz, Y.; Velazquez, E. J.; Califf, R. M.; McMurray, J. V.; Pfeffer, M. A. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. *Circulation* **2005**, *111* (25), 3411–3419. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093>.

116. de Groote, P.; Delour, P.; Mouquet, F.; Lamblin, N.; Dagorn, J.; Hennebert, O.; Le Tourneau, T.; Foucher-Hossein, C.; Verkindère, C.; Bauters, C. The Effects of β -Blockers in Patients with Stable Chronic Heart Failure. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement and Impact on Prognosis. *Am. Heart J.* **2007**, *154* (3), 589–595. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.013>.
117. Wojdyła-Hordyńska, A.; Kowalski, O.; Hordyński, G. J.; Dinov, B.; Sommer, P.; Hindricks, G.; Feusette, P.; Arya, A. The Effect of Radiofrequency Catheter Ablation of Frequent Premature Ventricular Complexes and Arrhythmia Burden on Left Ventricular Function. *Kardiol. Pol.* **2017**, *75* (7), 698–704. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0058>.
118. Pruszkowska, P.; Lenarczyk, R.; Gumprecht, J.; Jędrzejczyk-Patej, E.; Mazurek, M.; Kowalski, O.; Sokal, A.; Podolecki, T.; Morawski, S.; Streb, W.; Mitrega, K.; Kalarus, Z. Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Advanced Systolic Heart Failure and Cardiac Implantable Electronic Devices. *8*.
119. Heidenreich, P. A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L. A.; Byun, J. J.; Colvin, M. M.; Deswal, A.; Drazner, M. H.; Dunlay, S. M.; Evers, L. R.; Fang, J. C.; Fedson, S. E.; Fonarow, G. C.; Hayek, S. S.; Hernandez, A. F.; Khazanie, P.; Kittleson, M. M.; Lee, C. S.; Link, M. S.; Milano, C. A.; Nwacheta, L. C.; Sandhu, A. T.; Stevenson, L. W.; Vardeny, O.; Vest, A. R.; Yancy, C. W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2022**, *145* (18). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
120. Ibanez, B.; James, S.; Agewall, S.; Antunes, M. J.; Bucciarelli-Ducci, C.; Bueno, H.; Caforio, A. L. P.; Crea, F.; Goudevenos, J. A.; Halvorsen, S.; Hindricks, G.; Kastrati, A.; Lenzen, M. J.; Prescott, E.; Roffi, M.; Valgimigli, M.; Varenhorst, C.; Vranckx, P.; Widimský, P.; ESC Scientific Document Group; Collet, J.-P.; Kristensen, S. D.; Aboyans, V.; Baumbach, A.; Bugiardini, R.; Coman, I. M.; Delgado, V.; Fitzsimons, D.; Gaemperli, O.; Gershlick, A. H.; Gielen, S.; Harjola, V.-P.; Katus, H. A.; Knuuti, J.; Kolh, P.; Leclercq, C.; Lip, G. Y. H.; Morais, J.; Neskovic, A. N.; Neumann, F.-J.; Niessner, A.; Piepoli, M. F.; Richter, D. J.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.; Steg, P. G.; Terkelsen, C. J.; Thygesen, K.; Windecker, S.; Zamorano, J. L.; Zeymer, U.; Windecker, S.; Aboyans, V.; Agewall, S.; Barbato, E.; Bueno, H.; Coca, A.; Collet, J.-P.; Coman, I.

- M.; Dean, V.; Delgado, V.; Fitzsimons, D.; Gaemperli, O.; Hindricks, G.; Iung, B.; Jüni, P.; Katus, H. A.; Knuuti, J.; Lancellotti, P.; Leclercq, C.; McDonagh, T.; Piepoli, M. F.; Ponikowski, P.; Richter, D. J.; Roffi, M.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.; Zamorano, J. L.; Chettibi, M.; Hayrapetyan, H. G.; Metzler, B.; Ibrahimov, F.; Sujayeva, V.; Beauloye, C.; Dizdarevic-Hudic, L.; Karamfiloff, K.; Skoric, B.; Antoniadis, L.; Tousek, P.; Terkelsen, P. J.; Shaheen, S. M.; Marandi, T.; Niemelä, M.; Kedev, S.; Gilard, M.; Aladashvili, A.; Elsaesser, A.; Kanakakis, I. G.; Merkely, B.; Gudnason, T.; Iakobishvili, Z.; Bolognese, L.; Berkinbayev, S.; Bajraktari, G.; Beishenkulov, M.; Zake, I.; Lamin, H. B.; Gustiene, O.; Pereira, B.; Xuereb, R. G.; Ztot, S.; Juliebø, V.; Legutko, J.; Timóteo, A. T.; Tatu-Chițoiu, G.; Yakovlev, A.; Bertelli, L.; Nedeljkovic, M.; Studenčan, M.; Bunc, M.; García de Castro, A. M.; Petursson, P.; Jeger, R.; Mourali, M. S.; Yildirim, A.; Parkhomenko, A.; Gale, C. P. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation. *Eur. Heart J.* **2018**, *39* (2), 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
121. Collet, J.-P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D. L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; Gale, C. P.; Gilard, M.; Jobs, A.; Jüni, P.; Lambrinou, E.; Lewis, B. S.; Mehilli, J.; Meliga, E.; Merkely, B.; Mueller, C.; Roffi, M.; Rutten, F. H.; Sibbing, D.; Siontis, G. C. M.; ESC Scientific Document Group; Kastrati, A.; Mamas, M. A.; Aboyans, V.; Angiolillo, D. J.; Bueno, H.; Bugiardini, R.; Byrne, R. A.; Castelletti, S.; Chieffo, A.; Cornelissen, V.; Crea, F.; Delgado, V.; Drexel, H.; Gierlotka, M.; Halvorsen, S.; Haugaa, K. H.; Jankowska, E. A.; Katus, H. A.; Kinnaird, T.; Kluin, J.; Kunadian, V.; Landmesser, U.; Leclercq, C.; Lettino, M.; Meinila, L.; Mylotte, D.; Ndrepepa, G.; Omerovic, E.; Pedretti, R. F. E.; Petersen, S. E.; Petronio, A. S.; Pontone, G.; Popescu, B. A.; Potpara, T.; Ray, K. K.; Luciano, F.; Richter, D. J.; Shlyakhto, E.; Simpson, I. A.; Sousa-Uva, M.; Storey, R. F.; Touyz, R. M.; Valgimigli, M.; Vranckx, P.; Yeh, R. W.; Barbato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D. L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; Gale, C. P.; Gilard, M.; Jobs, A.; Jüni, P.; Lambrinou, E.; Lewis, B. S.; Mehilli, J.; Meliga, E.; Merkely, B.; Mueller, C.; Roffi, M.; Rutten, F. H.; Sibbing, D.; Siontis, G. C. M. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur. Heart J.* **2021**, *42* (14), 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

122. Stoyanov, K. M.; Giannitsis, E.; Biener, M.; Mueller-Hennesen, M.; Arens, K.; Katus, H. A.; Vafaie, M. Prognostic Value of Elevated High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients Admitted to an Emergency Department with Atrial Fibrillation. *EP Eur.* **2018**, *20* (4), 582–588. <https://doi.org/10.1093/europace/eux063>.
123. Felker, G. M.; Anstrom, K. J.; Adams, K. F.; Ezekowitz, J. A.; Fiuzat, M.; Houston-Miller, N.; Januzzi, J. L.; Mark, D. B.; Piña, I. L.; Passmore, G.; Whellan, D. J.; Yang, H.; Cooper, L. S.; Leifer, E. S.; Desvigne-Nickens, P.; O'Connor, C. M. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2017**, *318* (8), 713. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>.
124. Izawa, H.; Murohara, T.; Nagata, K.; Isobe, S.; Asano, H.; Amano, T.; Ichihara, S.; Kato, T.; Ohshima, S.; Murase, Y.; Iino, S.; Obata, K.; Noda, A.; Okumura, K.; Yokota, M. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Ameliorates Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis in Mildly Symptomatic Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Pilot Study. *Circulation* **2005**, *112* (19), 2940–2945. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571653>.
125. Rosenbaum, A. N.; Miller, W. L. Biomarkers in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin. Med. Insights Ther.* **2015**, *7*, CMT.S18476. <https://doi.org/10.4137/CMT.S18476>.

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Patofizjologia rozwoju tachykardiomiopatii.

Rycina 2. Krioablacja balonowa u pacjenta z wszczepionym układem resynchronizującym pracę serca z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). Źródło własne.

Rycina 3. Mapa aktywacyjna lewostronnego atypowego trzepotania przedsionków. Czerwone kropki – aplikacje RF od pierścienia zastawki mitralnej do prawej górnej żyły płucnej. Źródło własne.

Rycina 4. Schemat badania.

Rycina 5. Proces rekrutacji pacjentów do badania.

Rycina 6. Rozkład arytmii w zależności od częstości występowania.

Rycina 7. HRQoL – Poprawa po skutecznym zabiegu ablacji. MLHFQ dla indywidualnych pacjentów (czarne linie). Czerwoną linią wyznaczono medianę. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

Rycina 8. HRQoL – Poprawa po skutecznym zabiegu ablacji. EQ-5D-3L VAS dla indywidualnych pacjentów (czarne linie). Czerwona linia wyznacza wartości średnie. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Rycina 9. Ocena HRQoL u pacjentów poddanych skutecznemu zabiegowi ablacji.

Rycina 10. Ocena biomarkerów niewydolności serca u pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej.

Rycina 11. Ocena klasy czynnościowej według NYHA w ciągu sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Postępowanie w kardiomiopatii związanej z arytmia

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej.

Tabela 3. HRQoL. Wyniki uzyskane z badań kwestionariuszami : generycznym EQ-5D-3L oraz specyficznym dla niewydolności serca. Ocena jakości życia podczas wizyty otwierającej (0 m) oraz po trzech (3 m) i sześciu (6 m) miesiącach od zabiegu ablacji. Cała grupa.

Tabela 4. HRQoL. Wyniki uzyskane z badań kwestionariuszami : generycznym EQ-5D-3L oraz specyficznym MLHFQ dla niewydolności serca. Ocena jakości życia podczas wizyty otwierającej (0 m) oraz po trzech (3 m) i sześciu (6 m) miesiącach od zabiegu ablacji. Grupa po skutecznym zabiegu ablacji, n=30.

Tabela 5. Wyniki parametrów echokardiograficznych. Cała grupa.

Tabela 6. Wyniki parametrów echokardiograficznych. Grupa po skutecznym zabiegu ablacji.

Tabela 7. Podsumowanie biomarkerów podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

Tabela 8. Podsumowanie wskaźników klinicznych (klasa czynnościowa NYHA) podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Cała grupa.

Tabela 9. Podsumowanie biomarkerów podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Grupa pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji.

Tabela 10. Podsumowanie wskaźników klinicznych (klasa czynnościowa NYHA) podczas sześciomiesięcznej obserwacji. Grupa pacjentów po skutecznym zabiegu ablacji.