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

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 arytmią (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 arytmią. 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 arytmią, które płynnie przechodzą w kolejne wraz z czasem trwania arytmii. Początkowa faza rozwoju kardiomiopatii związanej z arytmią 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 natriuretrycznych. 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, 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 przewlekle 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 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. 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 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 HR-QoL. 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 arytmią 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 jakiekolwiek 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 arytmią 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-godzinnego 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-godzinnego 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 arytmią, 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± 15,8 (średnia, odchylenie standardowe) po okresie trzech miesięcy oraz 21.8 ± 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 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. 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 % ± 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 mm ± 6,5 mm (średnia, odchylenie standardowe, p=0,069). Poprawa w zakresie wymiaru końcowo rozkurczowego (LVEDD) wyniosła średnio -1,8 mm ± 6,2 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.

Należy również wziąć pod uwagę, że biomarkery włóknienia (MMP-9, TIMP-1) oraz sST2 oznaczane były 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.

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%.

Piotr Grochowiejski