

Nhịp nhanh xoang không thích hợp

Nguyễn Duy Thắng*, Nguyễn Lân Hiếu*,**, Phan Đình Phong**

Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*

Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội**

Nhịp nhanh xoang không thích hợp (NNXKTH) là hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi tình trạng nhịp nhanh xoang không giải thích được bởi nhu cầu sinh lý, xuất hiện khi nghỉ, khi gắng sức nhẹ hoặc trong giai đoạn hồi phục sau gắng sức. Bệnh nhân mắc NNXKTH có thể có nhiều triệu chứng với các mức độ biểu hiện khác nhau. Khác với nhịp nhanh xoang thường là thoáng qua và có các nguyên nhân có thể phục hồi (như sốt, căng thẳng, thiếu máu...), NNXKTH là tình trạng nhịp nhanh xoang kéo dài, với cơ chế bệnh sinh phức tạp hơn. Ở đây, chúng tôi cùng tìm hiểu về bệnh lý này cũng như cơ chế và cập nhật các phương pháp điều trị bệnh.

a. Lịch sử phát hiện bệnh

Nhịp nhanh xoang không thích hợp (Inappropriate Sinus Tachycardia – IST) còn gọi là nhịp nhanh xoang không kịch phát (Nonparoxysmal Sinus Tachycardia) hay nhịp nhanh xoang dai dẳng (Permanent Sinus Tachycardia). Bệnh lần đầu tiên được mô tả bởi Codville và Boucher năm 1939 và sau đó là Wising và cộng sự năm 1941^{1,2}. Đến năm 1979, Bauernfeind và cộng sự đã lần đầu tiên đưa ra khái niệm về hội chứng nhịp nhanh xoang không thích hợp như là tình trạng nhịp nhanh xoang không kịch phát mạn tính ở người khoẻ mạnh³. Tuy vậy, bệnh dường như bị quên lãng cho đến năm 1994, khi Morillo và cộng sự công bố giả thuyết về cơ chế hình thành bệnh⁴. Từ đó, một số nghiên cứu đã được công bố, đi sâu hơn vào cơ chế bệnh sinh, dịch tễ, điều trị...

b. Dịch tễ học

Bệnh ban đầu được cho là tương đối hiếm gặp trong cộng đồng. Tuy nhiên, cùng với những tiến bộ trong chẩn đoán, đặc biệt là việc áp dụng rộng rãi hơn Holter điện tâm đồ 24 giờ đã góp phần nâng cao tỷ lệ phát hiện bệnh.

Những chuỗi ca bệnh đầu tiên công bố cho thấy trên 90% bệnh nhân là nữ giới, với độ tuổi từ 15 đến 46 tuổi. Mặc dù vậy, một số báo cáo gần đây cho thấy, bệnh có thể gặp ở khoảng 1,2%, gồm cả nam và nữ với tỷ lệ không quá khác biệt, nam/nữ là 3/4, ở nhóm bệnh nhân trung niên⁵. Bệnh cũng có thể gặp ở lứa tuổi cao hơn, 61-71 tuổi⁶. Tại Việt Nam, một nghiên cứu gần đây của chúng tôi cho thấy bệnh có thể gặp ở lứa tuổi từ 19 đến 66, với tỷ lệ nữ giới chung là 79%, trong đó với nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi, nữ giới chiếm tới 93%, trong khi ở nhóm tuổi từ trung niên trở lên, nữ vẫn gặp nhiều hơn nhưng sự khác biệt không còn quá lớn (chiếm 60%)⁷.

Như vậy, bệnh nhân mắc nhịp nhanh xoang không thích hợp có thể trải rộng trên nhiều đối tượng khác nhau, và độ tuổi gặp có thể trải dài từ trẻ em cho tới người cao tuổi.

c. Sinh bệnh học nhịp nhanh xoang không thích hợp

Ở bệnh nhân nhịp nhanh xoang không thích hợp có tình trạng nhịp nhanh có nguồn gốc từ nút xoang với tần số vượt quá mức sinh lý và không liên quan tới nhu cầu của các hoạt động sinh lý hay chuyển hoá. Cho tới nay, cơ chế bệnh sinh của NNXKTH vẫn chưa thật sự rõ ràng với một số

giả thuyết đã được đưa ra.

Bauernfeind và cộng sự, trong bài báo cáo của mình năm 1979, khi phân tích thấy có 6 trên 7 bệnh nhân NNXKTH của họ có sự suy giảm trương lực thần kinh phế vị, đã đưa ra giả thuyết về sự bất thường của thần kinh tự chủ tác động lên nút xoang, như sự tăng quá mức trương lực thần kinh giao cảm hay suy giảm trương lực thần kinh phó giao cảm³.

Một giả thuyết khác là sự bất thường của bản thân nút xoang. Một nghiên cứu giải phẫu bệnh nút xoang được phẫu tích ra từ những bệnh nhân bị NNXKTH cho thấy có sự tăng số lượng các khoảng trống lipofuscin-laden ở các tế bào vùng chuyển tiếp của nút⁸. Morillo và cộng sự⁴ khi nghiên cứu 6 bệnh nhân mắc NNXKTH đã nhận thấy những bệnh nhân này có biến thiên nhịp tim trong giới hạn bình thường, gợi ý tương quan giữa 2 hệ thống thần kinh tự động là không có bất thường. Tuy vậy, những bệnh nhân này đều có nhịp tim nội tại (Intrinsic heart rate - IHR) tăng cao. Mặt khác, các bệnh nhân có sự tăng nhạy cảm với kích thích beta giao cảm và giảm đáp ứng với kích thích phế vị. Từ đó các tác giả đã lập luận rằng ở những bệnh nhân NNXKTH, có sự tăng bất thường tính tự động của nút xoang, và tình trạng này có thể nặng lên bởi sự giảm đáp ứng với các kích thích giao cảm cũng như sự suy giảm đáp ứng với kích thích phó giao cảm.

Tăng tự kháng thể beta – adrenergic cũng là một nguyên nhân đã được một số tác giả chỉ ra⁹⁻¹¹. Trong đó, Chiaie và cộng sự đã lần đầu tiên báo cáo có tới 52% bệnh nhân bị NNXKTH trong nghiên cứu của họ có xuất hiện tự kháng thể IgG kháng thụ thể beta-adrenergic trong khi ở nhóm chứng khỏe mạnh thì không. Điều này có thể dẫn tới sự gia tăng trương lực giao cảm, làm tăng nhịp tim⁹.

Gần đây, một đột biến tăng thêm chức năng (gain-of-function mutation) của protein HCN4 ở kênh I_f của tế bào tạo nhịp, làm tăng độ nhạy cảm

của kênh này với cAMP được ghi nhận ở một số bệnh nhân NNXKTH gia đình¹².

Một số nguyên nhân khác cũng đã được đề cập đến trong bảng sau¹¹

Bảng 1. Một số nguyên nhân nhịp nhanh xoang không thích hợp

Hoạt hoá quá mức nhịp nội tại của nút xoang: bệnh lý kênh ion
Mất cân bằng thần kinh tự động - Giảm hoạt động hệ phó giao cảm + Tăng độ nhạy các receptor muscarinic + Giảm hoạt động dây thần kinh phế vị lý tâm - Tăng hoạt động thần kinh giao cảm Tự kháng thể gắn receptor beta - adrenergic - Kết hợp Hoạt hoá receptor áp lực (baroreceptor)
Thay đổi hệ thần kinh nội tiết Vasoactive intestinal polypeptide - Polypeptide ruột hoạt mạch Histamine Norepinephrine Epinephrine Hoạt hoá thụ thể Serotonin 1-A Hoạt hoá hệ GABA-nergic trung ương Chất P

d. Triệu chứng lâm sàng

Các bệnh nhân NNXKTH có triệu chứng rất đa dạng. Trong đó triệu chứng hay gặp nhất là đánh trống ngực khi gắng sức hoặc thậm chí ngay cả khi nghỉ, có thể có kèm theo khó thở, mặt đỏ, hoa mắt chóng mặt, đau ngực hay tức ngực. Một số bệnh nhân có thể có triệu chứng rất nặng nề như ngất hoặc tiền ngất^{13,14,7}. Các triệu chứng này trong một số trường hợp, không liên quan tới mức độ của nhịp nhanh¹⁵.

Không chỉ vậy, NNXKTH cũng ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người

bệnh. Một nghiên cứu thực hiện trên 24 bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội ghi nhận 94,4% bệnh nhân mắc bệnh lý này có sự suy giảm các hoạt động thể lực ở mức độ khác nhau. Bên cạnh đó, họ cũng bị ảnh hưởng ít nhiều đến chất lượng cuộc sống liên quan tới sức khoẻ tinh thần, như giảm khả năng tập trung lo âu buồn phiền, dễ bị kích thích giận dữ, rối loạn giấc ngủ, thậm chí có tới 50% bệnh nhân đã từng lo sợ cái chết do rối loạn nhịp tim⁷. Điều này còn ảnh hưởng nhiều hơn nữa bởi phần lớn các bệnh nhân đều đang ở độ tuổi học tập, lao động. Nó không chỉ ảnh hưởng đến bản thân bệnh nhân mà còn có thể ảnh hưởng đến cả gia đình họ.

e. Chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt

Nhịp nhanh xoang không thích hợp là hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi tình trạng nhịp nhanh xoang không giải thích được bởi nhu cầu sinh lý, xuất hiện khi nghỉ, khi gắng sức nhẹ hoặc trong giai đoạn hồi phục sau gắng sức¹⁶. Bởi vậy, việc chẩn đoán bệnh cần dựa trên cái nhìn tổng thể về lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân. Bệnh nhân cần được khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, khám tim mạch, làm điện tâm đồ 12 chuyển đạo khi nghỉ, siêu âm tim, Holter điện tâm đồ 24 giờ, và nếu cần, có thể làm thêm điện tâm đồ gắng sức – thường là với thảm chạy hoặc xe đạp. Các thuốc chống loạn nhịp cần ngưng ít nhất 2 ngày trước khi làm thăm dò. Để chẩn đoán bệnh, cần có nhịp tim khi nghỉ > 100 chu kỳ/phút và nhịp tim trung bình > 90 chu kỳ/phút trên Holter điện tâm đồ 24 giờ. Mặt khác, hình ảnh điện tâm đồ phải thoả mãn một số tiêu chuẩn như được mô tả trong bảng sau¹⁷.

Bảng 2. Tiêu chuẩn NNXKTH trên điện tâm đồ

Tiêu chí	Đặc điểm
Nhịp tim	≥ 100 chu kỳ / phút khi nghỉ hay gắng sức nhẹ

Sóng P	Hình thái và trục của sóng P trong suốt thời gian nhịp nhanh là tương tự hay giống nhịp khi nghỉ với vector sóng P đi từ trên xuống dưới, từ phải sang trái (P dương ở các chuyển đạo DI, DII, aVF)
Khởi phát/kết thúc	Từ từ trong 1 đến 3 phút
Tính chất	Mạn tính, không kích phát

Mặt khác, chẩn đoán nhịp nhanh xoang không thích hợp là một chẩn đoán loại trừ.

Các tình trạng sinh lý hay bệnh lý khác có thể gây nhịp nhanh cần khai thác kỹ để phân biệt, bao gồm có thai, thiếu máu, mất nước, sốt, nhiễm trùng, suy tim, cường giáp, u tủy thượng thận, rối loạn lo âu ...

Nhịp nhanh xoang không thích hợp cũng cần phân biệt với hội chứng nhịp nhanh tư thế đứng (POTS - Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome). Các bệnh nhân mắc hội chứng này có các triệu chứng nhịp nhanh xuất hiện chủ yếu liên quan tới việc thay đổi tư thế và việc điều trị giảm tần số tim ở những bệnh nhân này có thể dẫn tới tụt huyết áp tư thế trầm trọng.

Thăm dò điện sinh lý thường chỉ áp dụng cho những bệnh nhân triệu chứng nhiều, đáp ứng kém hoặc bị tái phát với điều trị nội khoa. Nó cũng có thể áp dụng cho những bệnh nhân không muốn dùng thuốc. Kỹ thuật này giúp chẩn đoán phân biệt và điều trị một số trường hợp khó cần phân biệt với cơn tim nhanh nhĩ phát sinh từ phía trên của crista terminalis, cơn tim nhanh vào lại nút xoang (SNRT). Kích thích tim theo chương trình giúp loại trừ cơ chế vòng vào lại của cơn tim nhanh. Một số tiêu chí giúp chẩn đoán phân biệt các loại tim nhanh trên thăm dò điện sinh lý được tóm tắt trong bảng sau⁵.

Bảng 1. Chẩn đoán phân biệt một số loại nhịp nhanh trên EP

Tiêu chí	Nhịp nhanh nhĩ	Nhịp nhanh xoang không thích hợp	Nhịp nhanh vào lại nút xoang
Khởi phát	Kích thích adrenergic	Kích thích adrenergic Atropin	Kích thích sớm dần Dễ gây cơn
Đáp ứng tần số khi khởi đầu cơn	Nhanh, trong vài nhịp	Từ từ, trong vài giây / vài phút	Ngay lập tức
Cắt cơn	Chậm dần	Từ từ	Đột ngột
Nghiệm pháp cường phế vị	Thường không hiệu quả	Chậm lại	Cắt cơn đột ngột
Cắt cơn bằng tạo nhịp	Không	Không	Có

Thăm dò đánh giá tính tự động có thể được sử dụng trong một số trường hợp bệnh nhân, nhằm làm rõ cơ chế của nhịp nhanh xoang không thích hợp và cũng giúp ích cho việc lựa chọn phương pháp điều trị. Phương pháp này được đề xuất bởi Morillo và cộng sự, bao gồm việc xác định tần số tim nội tại khi ngắt hết toàn bộ các tác dụng của thần kinh tự chủ lên nút xoang và đánh giá đáp ứng tần số tim với việc truyền isoproterenol liều tăng dần hoặc gắng sức⁴. Một số bệnh nhân có sự gia tăng tần số nội tại và tăng nhạy cảm một cách bất thường với isoproterenol. Những bệnh nhân này có thể đáp ứng tốt với điều trị thuốc chẹn beta giao cảm.

f. Diễn biến tự nhiên và tiên lượng

Diễn biến tự nhiên và tiên lượng của bệnh nhân mắc nhịp nhanh xoang không thích hợp cho đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Chỉ có một nghiên cứu theo dõi trường hợp các bệnh nhân trong một gia đình cùng mắc bệnh gợi ý rằng bệnh có tiên lượng tương đối tốt².

Phần lớn các báo cáo cho đến nay đề cập đến các bệnh nhân nữ (chiếm 90%), trẻ tuổi và thời gian mắc triệu chứng là tương đối ngắn đến trung bình, có thể vài năm¹⁸. Tuy vậy, cũng đã có báo cáo 4 trường hợp bệnh nhân nữ cao tuổi có thời gian

mắc bệnh kéo dài tới hơn 15 năm⁶. Tất cả các trường hợp nói trên đều bị tăng huyết áp sau nhiều năm bị nhịp nhanh khi nghỉ. Dù mối quan hệ nhân – quả giữa việc mắc NNXKTH kéo dài và tăng huyết áp không khẳng định được trong các nghiên cứu trên nhưng nó gợi ý việc điều trị NNXKTH có thể giúp cho việc ngăn chặn tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

Cũng đã có một số báo cáo về các trường hợp mắc bệnh cơ tim, suy tim ở bệnh nhân mắc nhịp nhanh xoang mạn tính, bao gồm cả trẻ em và người lớn^{19,20}, nhưng nguy cơ này được cho là thấp²¹. Mặc dù vậy, chưa có báo cáo nào về tỷ lệ tử vong do bệnh.

g. Điều trị

Điều trị nội khoa

Thuốc chẹn beta thường được ưu tiên sử dụng trước đây trong hướng dẫn của ACC/AHA/ESC²¹. Thuốc được cho là hiệu quả với những bệnh nhân có tăng nhạy cảm với isoproterenol hay gắng sức. Tuy vậy, nhìn chung, nhóm thuốc này ít hiệu quả trong việc giảm nhịp tim cũng như cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân NNXKTH^{11,16}. Phần lớn bệnh nhân cần dùng liều cao để hạ được tần số tim đủ nhiều, từ đó có thể gây nên các tác dụng phụ không mong muốn²². Hạ huyết áp là tác dụng phụ khá

thường gặp, làm ảnh hưởng tới khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân^{23,22}. Vì vậy trong hướng dẫn gần đây của ACC/AHA/HRS hay ESC cho thấy nhóm thuốc này không còn được ưu tiên sử dụng trong điều trị NNXKTH như trước nữa^{16,22}.

Một nhóm thuốc trước kia cũng hay được sử dụng là nhóm chẹn kênh calci non-dihydropiridine như verapamil hay diltiazem²¹. Thuốc được cho là có hiệu quả nhất định với bệnh nhân có tần số tim nội tại (IHR) tăng và đáp ứng bình thường với isoproterenol. Tuy vậy, thuốc cũng có tác dụng phụ làm hạ huyết áp và gần đây không còn được đưa vào khuyến cáo điều trị thường quy nữa^{16,22}.

Ivabradine là một thuốc chức chế kênh “I-funny” hay kênh “I_f”, chịu trách nhiệm chính cho hoạt động tự động bình thường của nút xoang, từ đó giúp làm giảm nhịp tim thông qua làm giảm tần số phát xung của nút xoang. Gần đây thuốc này đã được đưa vào sử dụng trong điều trị nhịp nhanh xoang không thích hợp. Nghiên cứu cho thấy thuốc không gây ảnh hưởng huyết động bên cạnh việc làm giảm nhịp tim, do đó đã được nghiên cứu nhằm làm giảm tần số tim và cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân NNXKTH. Nhìn chung, ivabradine liều 5mg đến 7,5mg hai lần mỗi ngày cho thấy hiệu quả giảm đáng kể tần số tim cả khi nghỉ ngơi, khi thay đổi tư thế và mức giảm tần số tim trung bình trên Holter điện tâm đồ dao động trong khoảng 11,8 đến 21,9 chu kỳ/phút. Đáp ứng giảm nhịp tim được ghi nhận sớm, từ sau điều trị 2 tuần và dường như tiếp tục cải thiện hơn nữa sau thời gian điều trị dài hơn. Bên cạnh đó, ivabradine cũng giúp cải thiện đáng kể triệu chứng của bệnh nhân²³⁻³¹. Ivabradine cũng có thể dùng kết hợp với thuốc chẹn beta ở những trường hợp kém đáp ứng^{32,22}. Bởi vậy, trong các hướng dẫn mới nhất của ACC/AHA/HRS và ESC đã đề xuất ưu tiên sử dụng ivabradine đơn trị liệu hoặc kết hợp với chẹn beta trong điều trị NNXKTH với mức khuyến cáo IIa^{16,22}.

Các phương pháp điều trị khác

Thể dục nhịp điệu (aerobic) là một phương pháp tập luyện cho thấy có hiệu quả nhất định ở bệnh nhân trẻ tuổi, nhưng ở các đối tượng lớn tuổi hơn chưa cho thấy kết quả rõ ràng¹⁴.

Thăm dò điện sinh lý và sử dụng năng lượng tần số radio (RF) đã được sử dụng để điều chỉnh (modify) nút xoang nhằm làm giảm tần số tim. Phương pháp này chủ yếu thực hiện trên hệ thống lập bản đồ điện học 3D (3D electroanatomic mapping) nhằm xác định vị trí hoạt hoá sớm (early activation) khi truyền isoproterenol, có thể phối hợp với siêu âm trong buồng tim hoặc không nhằm tái tạo hình ảnh rìa mào tận (crista terminalis). Cơ sở của phương pháp này là khi kích thích giao cảm sẽ gây dịch chuyển vùng hoạt hoá sớm (early activation) lên vùng phía trên của nút xoang, do vậy triệt đốt vùng này có khả năng giúp làm giảm tần số nút xoang trong khi vẫn duy trì được tần số tim sinh lý. Một số báo cáo cho thấy phương pháp này có tỷ lệ thành công ngay sau thủ thuật khá cao, từ 76% tới 100%. Tuy vậy, một số bệnh nhân xuất hiện lại triệu chứng chỉ sau vài tháng và tỷ lệ NNXKTH tái phát là khoảng 27%, và tỷ lệ tái phát triệu chứng (NNXKTH hay không) có thể lên tới 45%^{14,18,33,34}. Các biến chứng có thể gặp là nhịp chậm xoang hay nhịp bộ nối cần cấy máy tạo nhịp, tổn thương thần kinh hoành gây liệt cơ hoành bên phải, hiếm hơn là hẹp chỗ nối tĩnh mạch chủ trên và nhĩ phải gây hội chứng tĩnh mạch chủ trên. Bởi vậy, phương pháp này chỉ được chỉ định cho những bệnh nhân có triệu chứng nặng nề, không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác, và cần giải thích rất kỹ về các nguy cơ có thể gặp phải.

h. Kết luận

NNXKTH là tình trạng bệnh lý gặp chủ yếu ở nữ trẻ tuổi tuy nhiên cũng có thể gặp cả nam giới và ở nhiều lứa tuổi khác. Chẩn đoán NNXKTH cần phân biệt với nhịp nhanh xoang do các tình trạng

sinh lý hoặc bệnh lý khác. Bệnh cũng cần phân biệt với Hội chứng nhịp nhanh khi thay đổi tư thế (POTS). Bệnh nhân thường biểu hiện triệu chứng đa dạng với nhiều mức độ khác nhau và chịu ảnh hưởng ít nhiều đến chất lượng cuộc sống. Cơ chế

bệnh sinh của bệnh vẫn chưa thật rõ ràng với nhiều giả thuyết đã được đưa ra. Có nhiều phương pháp khác nhau điều trị bệnh lý này, trong đó Ivabradine dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc chẹn beta cho thấy hiệu quả cao và ít tác dụng phụ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Codvelle M, Boucher H.** Permanent sinus tachycardia without high frequency functional disorders. *Bull Mém Société Médicale Hôp Paris.* 1939;54:849-1852.
- Wising P** Familial congenital sinus tachycardia. *AMScand* 108:299–305. Familial, congenital sinus tachycardia. *Acta Med Scand.* 1941;108:299-305.
- Bauernfeind RA, Amat YLF, Dhingra RC, Kehoe R, Wyndham C, Rosen KM.** Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):702-710.
- Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, Li H, Zardini M, Yee R.** Mechanism of “inappropriate” sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation.* 1994;90(2):873-877.
- Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, et al.** Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace.* 2005;7(2):104-112. doi:10.1016/j.eupc.2004.12.007.
- Lopera G, Castellanos A, Moleiro F, Huikuri HV, Myerburg RJ.** Chronic inappropriate sinus tachycardia in elderly females. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(2):139-143.
- Nguyễn Duy Thăng, Phan Đình Phong.** Đặc điểm lâm sàng và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân nhịp nhanh xoang không thích hợp. *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2018;469(1 & 2):23-25.
- Lowe JE, Hartwich T, Takla M, Schaper J.** Ultrastructure of electrophysiologically identified human sinoatrial nodes. *Basic Res Cardiol.* 1988;83(4):401-409. doi:10.1007/bf02005826.
- Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, et al.** Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac β andrenergic receptors. *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1182-1186.
- Nattel S.** Inappropriate sinus tachycardia and beta-receptor autoantibodies: A mechanistic breakthrough? *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1187-1188.
- Olshansky B, Sullivan RM.** Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):793-801. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.074.
- Baruscotti M, Bucchi A, Milanese R, et al.** A gain-of-function mutation in the cardiac pacemaker HCN4 channel increasing cAMP sensitivity is associated with familial Inappropriate Sinus Tachycardia. *Eur Heart J.* 2017;38(4):280-288. doi:10.1093/eurheartj/ehv582.
- Shen WK, Low PA, Jahangir A, et al.** Is sinus node modification appropriate for inappropriate sinus tachycardia with features of postural orthostatic tachycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(2):217-230.
- Marrouche NF, Beheiry S, Tomassoni G, et al.** Three-dimensional nonfluoroscopic mapping and ablation of inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1046-1054.

15. **Huang SKS, Wiber DJ.** *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: Basic Concepts and Clinical Applications.* Wiley-Blackwell; 2000.
16. **Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al.** 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):e27-e115. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.856.
17. **Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C.** Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(12):1124-1128.
18. **Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP, et al.** Radiofrequency catheter modification of the sinus node for “inappropriate” sinus tachycardia. *Circulation.* 1995;92(10):2919-2928.
19. **Winum PF, Cayla G, Rubini M, Beck L, Messner-Pellenc P.** A case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(7):942-944. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02414.x
20. **Romeo E, Grimaldi N, Sarubbi B, et al.** A pediatric case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia: efficacy of ivabradine. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(6):842-845. doi:10.1007/s00246-011-9964-1.
21. **Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al.** ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1493-1531.
22. **Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al.** 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): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720. doi:10.1093/eurheartj/ehz467.
23. **Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenheben T, Wranicz JK.** Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace.* 2013;15(1):116-121. doi:10.1093/europace/eus204.
24. **Mathew ST, Po SS, Thadani U.** Inappropriate sinus tachycardia-symptom and heart rate reduction with ivabradine: A pooled analysis of prospective studies. *Heart Rhythm.* 2018;15(2):240-247. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.004.
25. **BENEZET-MAZUECOS J, Rubio JM, Farré J, Quiñones MÁ, SANCHEZ-BORQUE P, Macía E.** Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(7):830-836.
26. **Cappato R, Castelvichio S, Ricci C, et al.** Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1323-1329. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.031.

27. **Zellerhoff S, Hinterseer M, Felix Krull B, et al.** Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010;382(5-6):483-486. doi:10.1007/s00210-010-0565-y.
28. **Kaplinsky E, Comes FP, Urondo LS, Ayma FP.** Efficacy of ivabradine in four patients with inappropriate sinus tachycardia: a three month-long experience based on electrocardiographic, Holter monitoring, exercise tolerance and quality of life assessments. *Cardiol J.* 2010;17(2):166-171.
29. **Calò L, Rebecchi M, Sette A, et al.** Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1318-1323.
30. **Rakovec P.** Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(21):715-718.
31. **Schulze V, Steiner S, Hennersdorf M, Strauer B-E.** Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia. *Cardiology.* 2008;110(3):206-208.
32. **Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenheben T, Cygankiewicz I, Wranicz JK.** Ivabradine in Combination With Metoprolol Succinate in the Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(4):338-344. doi:10.1177/1074248413478172
33. **Frankel DS, Lin D, Anastasio N, et al.** Frequent additional tachyarrhythmias in patients with inappropriate sinus tachycardia undergoing sinus node modification: an important cause of symptom recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(8):835-839.
34. **Man KC, Knight B, Tse HF, et al.** Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(2):451-457.