

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Tomasza Drożdża

Promotor: prof. dr hab. Danuta Czarnecka

**Temat pracy doktorskiej: „*New non-pharmacological treatment methods in heart failure*”
(„*Nowe metody nefarmakologicznego leczenia niewydolności serca*”) – cykl publikacji**

Niewydolność serca (NS) staje się coraz bardziej rozpowszechnioną chorobą wraz ze zwiększaniem się długości życia oraz skuteczniejszym leczeniem nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej, jej wiodących przyczyn. Leczenie NS, obok farmakoterapii obejmuje metody nefarmakologiczne (m.in. rehabilitację fizyczną) oraz inwazyjne. Istotne znaczenie mogą mieć zwłaszcza nowe metody nefarmakologiczne. Zaburzenia oddychania, takie jak centralne bezdechy, często występują w przebiegu zaawansowanej NS i świadczą o gorszym rokowaniu. Z drugiej strony zmniejszona w przebiegu treningu oddychania częstość oddechów może mieć korzystny wpływ na pracę układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w niewydolności serca. Samodzielne utrzymanie zmniejszonej częstości oddechów jest jednak trudne. Z pomocą może przyjść urządzenia RESPeRATE, wspomagające zwolnienie oddychania poprzez sygnały wizualne i akustyczne, które było skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego w przebiegu nadciśnienia. Do leczenia NS około 20 lat temu wprowadzono nową metodę stymulacji – terapię resynchronizującą (CRT). Wciąż jednak pozostaje grupa chorych, u których nie przynosi ona spodziewanych rezultatów i nie następuje poprawa kliniczna, co może mieć związek z nadmierną aktywacją współczulnego układu nerwowego. Denerwacja tętnic nerkowych, metoda badana w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego może natomiast prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej aktywności układu współczulnego.

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i wpływu na wydolność fizyczną, parametry hemodynamiczne oraz jakość życia u objawowych pacjentów z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory: a) treningu wolnego oddychania (SBT); b) denerwacji tętnic nerkowych (RDN) u pacjentów z objawami NS pomimo terapii resynchronizującej (CRT).

W pierwszej pracy zbadano 40 pacjentów z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF). Pacjenci naprzemiennie wykonywali SBT z użyciem urządzenia RESPeRATE lub stosowali tylko standardową terapię w fazach 10-12 tygodniowych. Oceniano wpływ SBT na zmiany ciśnienia tętniczego, częstość hipotonii ortostatycznej (OH, spadek skurczowego ≥ 20 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 10 mmHg w ciągu 3 minut stania) oraz zmianę jakości życia (kwestionariusz Minnesota - MLHF). Częstość OH była niska i nie zmieniła się w trakcie badania (10% vs 10%). W grupie rozpoczynającej od SBT obserwowano poprawę jakości życia - spadek wyniku w MLHF (49,7 vs 46,1 pkt; $p=0,002$).

W drugiej pracy przebadano 96 pacjentów z NS z obniżoną LVEF. Oceniano wpływ SBT na wydolność wysiłkową, parametry hemodynamiczne i wzorce oddechowe podczas snu w badaniu naprzemiennym (10 do 12 tygodni SBT z użyciem urządzenia RESPeRATE i, odpowiednio, kontroli). SBT był bezpieczny. Po treningu poprawiły się LVEF ($31,3\% \pm 7,3\%$ vs $32,3\% \pm 7,7\%$; $P = 0,030$), a także dystans w teście 6-minutowego marszu ($449,9 \pm 122,7$ m vs $468,3 \pm 121,9$ m; $P < 0,001$). Zmniejszył się także wskaźnik bezdechów i spłyceń oddechów (mediana 5,6 [rozstęp międzykwartylowy (IQR), 2,1; 12,8] vs. 5,4 [IQR, 2,0; 10,8]; $P = 0,043$).

W trzeciej pracy zbadano 20 pacjentów w wieku od 52 do 86 lat, z objawową, pomimo terapii resynchronizującej, NS, których randomizowano do grupy ablacji tętnic nerkowych (RDN) i kontrolnej. Średnia LVEF wyniosła 32,5%, badani byli w klasach NYHA II i III. Oceniano, czy RDN jest bezpieczna i czy prowadzi do poprawy stanu klinicznego, wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych. Wykonano ocenę układu autonomicznego, echokardiografię, badanie jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza Minnesota, test 6-minutowego marszu, ocenę funkcji nerek i wybrane badania biochemiczne (NT-proBNP). RDN była bezpieczna, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. Nie było istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie badanych parametrów po 12 miesiącach.

Wyniki badań potwierdziły, że metoda domowej rehabilitacji oparta na treningu wolnego oddychania jest bezpieczna i łatwa do stosowania przez pacjentów i nie prowadzi do pogorszenia jakości życia. Trening wolnego oddychania wpłynął korzystnie na wydolność wysiłkową mierzoną dystansem marszu, funkcję skurczową serca ocenianą echokardiograficznie oraz zmniejszył liczbę zaburzeń oddechowych w czasie snu, w tym występowanie epizodów bezdechu centralnego. Wyniki dowodzą, że trening wolnego oddychania może być nową metodą niefarmakologicznego leczenia niewydolności serca.

Według dostępnej wiedzy badanie było pierwszą próbą oceny RDN u pacjentów z wszczepionym CRT. Denerwacja nerek u pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca leczoną optymalnie farmakologicznie i z zastosowaniem terapii resynchronizującej nie przyniosła istotnej poprawy w zakresie najważniejszych parametrów oceniających nasilenie niewydolności serca. Sama procedura okazała się być bezpieczna i nie powodowała istotnego spadku wartości ciśnienia tętniczego krwi (objawowej hipotonii). Z obserwacji nie wynika aby zastosowanie denerwacji nerek mogło przynieść dodatkowe korzyści pacjentom z objawową przewlekłą niewydolnością serca.

Streszczenie pracy doktorskiej w języku angielskim

Heart failure (HF) is becoming a more prevalent disease with the increasing life expectancy and more effective treatment of hypertension and coronary artery disease, its leading causes. The treatment of HF, apart from pharmacotherapy, includes non-pharmacological (e.g. physical rehabilitation) and invasive methods. In particular, new non-pharmacological methods may be of significant importance. Breathing disorders, such as central apnea, are common in advanced HF and indicate a worse prognosis. On the other hand, the reduced respiratory rate in the course of breathing training may have a beneficial effect on the cardiovascular system, especially in heart failure. However, self-maintaining of reduced breathing rate is difficult. RESPeRATE devices which help to slow breathing through visual and acoustic signals were effective in reducing blood pressure in the course of hypertension. About 20 years ago, a new method of stimulation – cardiac resynchronization therapy (CRT) was introduced to treat HF. However, there is still a group of patients in whom it does not lead to clinical improvement, which may be related to excessive activation of the sympathetic nervous system. Renal artery denervation, a method studied in the treatment of resistant hypertension, may lead to a reduction in systemic sympathetic activity.

The aim of the study was to evaluate the safety and influence on physical capacity, haemodynamic parameters and quality of life in symptomatic HF patients with reduced left ventricular ejection fraction of: a) slow breathing training (SBT); b) renal artery denervation (RDN) in patients with symptoms of NS despite resynchronization therapy (CRT).

In the first study, 40 patients with HF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) were examined. Patients alternated between performing SBT with the RESPeRATE device or using only standard therapy in 10-12 week phases. The effect of SBT on changes in blood pressure, rate of orthostatic hypotension (OH, decrease in systolic blood pressure of \geq

20 mmHg or diastolic blood pressure of ≥ 10 mmHg within 3 minutes of standing) and change in the quality of life (Minnesota questionnaire - MLHF) were assessed. The OH frequency was low and did not change during the study (10% vs 10%). In the group starting with SBT, an improvement in the quality of life was observed - a decrease in the MLHF score (49.7 vs 46.1 points; $p=0.002$).

In the second study, 96 patients with HF with reduced LVEF were examined. The effect of SBT on exercise capacity, hemodynamic parameters, and breathing patterns during sleep was assessed in a cross-over study (10 to 12 weeks of SBT using the RESPeRATE device and control, respectively). SBT was safe. After training, LVEF improved ($31.3\% \pm 7.3\%$ vs $32.3\% \pm 7.7\%$; $p=0.030$), as well as the distance in the 6-minute walk test (449.9 ± 122.7 m vs. 468.3 ± 121.9 m; $p<0.001$). The apnea and hypopnea index also decreased (median 5.6 [interquartile range (IQR), 2.1; 12.8] vs. 5.4 [IQR, 2.0; 10.8]; $p=0.043$).

In the third study 20 patients aged 52 to 86 years with symptomatic HF despite resynchronization therapy were randomized to either renal artery ablation (RDN) or control. The mean LVEF was 32.5%, the subjects were in NYHA II and III classes. The safety of RDN and whether it leads to an improvement in the clinical condition, exercise capacity and hemodynamic parameters was assessed. Assessment of the autonomic system, echocardiography, quality of life with the Minnesota questionnaire, 6-minute walk test, kidney function and selected biochemical tests (NT-proBNP) were performed. The RDN was safe and there were no significant side effects. There were no significant differences between the groups in the studied parameters after 12 months.

The results of the research confirmed that home rehabilitation based on slow breathing training is safe and easy to use by patients and does not lead to a deterioration in the quality of life. Slow breathing training had a positive effect on exercise capacity measured by walking distance and cardiac systolic function assessed in echocardiography, and reduced the number of

respiratory disorders during sleep, including the occurrence of central apneas. The results show that slow breathing training may be a new method of non-pharmacological treatment of heart failure.

According to the available knowledge, the study was the first attempt to assess RDN in patients with implanted CRT. Renal denervation in patients with chronic symptomatic heart failure treated optimally with pharmacology and with the use of cardiac resynchronization therapy did not bring any significant improvement in the most important parameters assessing the severity of heart failure. The procedure itself was safe and did not cause a significant decrease in blood pressure (symptomatic hypotension). The observations do not show that the use of renal denervation could bring additional benefits in patients with symptomatic chronic heart failure despite resynchronization therapy.