

## **Streszczenie w języku polskim**

Ćwiczenia z ograniczeniem przepływu krwi (BFRE), wywodzące się z techniki KAATSU, zdobywają coraz większe zastosowanie. Zakres ćwiczeń BFRE obejmuje zarówno niskie jak i wysokie obciążenia oraz różne rodzaje ćwiczeń, a zróżnicowany jest także stopień kompresji sięgając od 20mmHg do nawet 300mmHg. W wyniku ćwiczeń BFR, nawet przy niskich obciążeniach, wrasta poziom kwasu mlekowego, hormonu wzrostu oraz dochodzi do przebudowy naczyń kapilarnych mięśni poprzecznie prążkowanych. Choć zakłada się, że efekt reaktywnej, hiperemicznej perfuzji krwi, spowodowany wzrostem siły ścinającej wywołanej przez BFRE, prowadzi do wazodylatacji i pobudzenia produkcji czynników śródbłonkowych, co mogłoby sprzyjać poprawie funkcji śródbłonka naczyniowego, to zjawiska te nadal pozostają niewystarczająco zbadane.

Miażdżycy jest przewlekłą chorobą zapalną tętnic, charakteryzującą się tworzeniem bogato lipidowych blaszek miażdżycowych w obrębie warstwy wewnętrznej ściany tętnic. Choroba ta, wraz z jej powikłaniami, jest główną przyczyną zgonów oraz inwalidztwa wśród osób dorosłych w krajach wysokorozwiniętych, a jej obwodowa postać, czyli miażdżycy zarostowa tętnic kończyn dolnych (PAD) dotyczy nawet 60% powyżej 70 r.ż. Zasadniczym elementem leczenia zachowawczego PAD, jest trening fizyczny. Modyfikowanie i udoskonalanie jego form, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji śródbłonka oraz stymulacji angiogenezy, pozwala na uzyskiwanie lepszych efektów klinicznych u pacjentów z PAD.

Cele badania:

1. Ocena funkcji śródbłonka oraz aktywacji angiogenezy w odpowiedzi na ćwiczenia interwałowe z zastosowaniem ograniczonego przepływu krwi (BFR) u zdrowych ochotników.

2. Porównanie wpływu ćwiczeń z zastosowaniem ograniczonego przepływu krwi (BFR) oraz bez ograniczenia przepływu (nonBFR) na funkcje śródbłonna naczyniowego oraz aktywację angiogenezy.

3. Ocena zastosowania ćwiczeń z ograniczonym przepływem krwi (BFR) u pacjenta z miażdżycą tętnic kończyn dolnych.

W I etapie przeprowadzono prospektywne badanie o charakterze naprzemiennym w grupie zdrowych ochotników. Podczas sesji treningowych uczestnicy wykonywali 21-minutowe ćwiczenia w pozycji siedzącej na urządzeniu treningowym typu orbitrek, składające się z 9-minutowej rozgrzewki, 6 sprintów trwających 30 sekund ze zwiększonym oporem oddzielonych 90-sekundowymi okresami odpoczynku. W przypadku ćwiczeń BFR, ograniczenie przepływu żylnego utrzymywane przez cały czas trwania treningu, zostało osiągnięte poprzez stosowanie chłodzących mankietów ciśnieniowych (40 mmHg w zakresie ramion oraz 65 mmHg w zakresie ud).

Funkcje śródbłonna zostały ocenione za pomocą nieinwazyjnych badań obrazowych, w tym rozszerzenia w odpowiedzi na przepływ (FMD), wskaźnika reaktywnej hiperemii (RHI) oraz analizy fali tętna (PWA). W celu monitorowania procesów angiogenezy wykonano pomiar stężeń receptora 2 czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-R2), cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonna i płytek krwi (PECAM-1) oraz transbłonowego białka CD34. Wykazano, iż funkcje wazodylatacyjne śródbłonna poprawiły się istotniej w wyniku BFRE niż po ćwiczeniach nonBFR. Sztywność naczyń zmalała pod wpływem BFRE podczas gdy ćwiczenia nonBFR spowodowały jej niewielki wzrost. Obie formy treningu prowadziły do aktywacji angiogenezy, jednak stymulacja poprzez BFRE była efektywniejsza niż bez ograniczenia przepływu krwi.

W II etapie przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w połączeniu z meta-analizą, celem zwiększenia siły uzyskanych dowodów naukowych.

Przeszukano bazy danych online: Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed i Embase w zakresie czasowym 01.2000-11.2022.

Do analizy włączono oryginalne artykuły opisujące wyniki randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych lub prospektywnych badań o charakterze krzyżowym z grupą badaną (BFRE) oraz kontrolną (non-BFR). Uwzględniono tylko badania wykonane na dorosłych uczestnikach, jeśli obejmowały wyniki przynajmniej jednej zmiennej naczyniowej: funkcji śródbłonna (FMD, IMT, RHI, AI, SI, RI, stężenie NO), angiogenezy (VEGF, CD31 / PECAM-1, CD106 / VCAM-1, czynnik von Willebranda) lub innych funkcje naczyń (Tcpo2, ABI, TBI, CAVI).

Zidentyfikowano 851 pozycje piśmiennictwa, spośród których 38 spełniło kryteria włączenia do analizy. Z uwagi na jakość danych, przeprowadzenie meta-analizy było możliwe tylko w przypadku porównania wpływu BFRE i nonBFRE na następujące zmienne naczyniowe: FMD (11 populacji badanych), PWV (7), VEGF (7), ABI (8), ciśnienie skurczowe SBP (24), akcja serca HR (23). Meta-analiza wykazała istotniejszą poprawę FMD oraz wzrost stężenia VEGF po treningu BFR względem ćwiczeń nonBFR.

Analiza dostępnej literatury wykazała szereg ograniczeń w postaci: małej ilości opublikowanych doniesień, niską liczebność badanych grup, przy jednoczesnej ich wysokiej heterogeniczności, niejednorodność protokołów treningowych oraz zróżnicowanie stopnia ograniczenia przepływu krwi.

W związku z wynikami I jak i II etapu, w skazujących na skuteczność ćwiczeń z BFR w odniesieniu do poprawy funkcji śródbłonna oraz efektywnej stymulacji angiogenezy, w III etapie zdecydowano na przeprowadzenie pilotażowej eksperymentalnej formy rehabilitacji

ruchowej pacjenta z chromaniem przestankowym w przebiegu miażdżycy tętnic kończyn dolnych, u którego nie można było zastosować leczenia zabiegowego ani konwencjonalnej formy treningu marszowego.

62-letni pacjent płci męskiej, z istotnym zwyrodnieniem stawu biodrowego wraz ze zwyrodnieniem i dyskopatią kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym, którego zdyskwalifikowano z zabiegu alloplastyki biodra prawego z powodu niedokrwienia kończyn dolnych, zgłosił się do poradni angiologicznej. Zgłaszał krótkodystansowe prawostronne chromanie przestankowe w zakresie prawej łydki (Dystans chodzenia bez bólu, PFWD 100m; maksymalny dystans chodzenia, MWD 300m). W badaniu USG Doppler zdiagnozowano okluzję tętnic podudzia. Ze względu na ograniczenie ruchu spowodowane dysfunkcją stawu, standardowy trening marszowy nie mógł być przeprowadzony, pacjent odmówił jednak leczenia zabiegowego.

Wprowadzono eksperymentalną rehabilitację ruchową z wykorzystaniem BFRE (ciśnienie mankietów kończyn dolnych 20mmHg). Zastosowano protokół ćwiczeń badany w etapie I. Sesje odbywały się 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące.

Uzyskano wydłużenie dystansu chromania (PFWD 600m, MWD 1000m) oraz wzrost wskaźników ABI (0,3 do 0,55) oraz TBI (0,0 do 0,2), co pozwoliło na wykonanie operacji ortopedycznej, a następnie regularną rehabilitację opartą o trening marszowy. Po 3 latach, pacjent chodzi bez ograniczeń ani objawów chromania przestankowego a wskaźniki ABI i TBI uległy dalszej poprawie (odpowiednio 0,8 i 0,6).

Podsumowując, jednośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazało, iż trening z ograniczonym przepływem żylnym nie tylko poprawia funkcje wazodylatacyjne śródbłonna i redukuje sztywność naczyń krwionośnych, ale także stymuluje angiogenezę. Co więcej wyniki przeprowadzonej meta-analizy potwierdzają te spostrzeżenia, a także wskazują iż ww. zjawiska zachodzą bardziej intensywnie w przypadku aktywności

fizycznych z BFR niż ćwiczeń bez zastosowania ograniczenia przepływu krwi. Trening interwałowy o niskim natężeniu wysiłku z wykorzystaniem BFR, zastosowany eksperymentalnie u pacjenta z PAD bez możliwości innego leczenia, dał dobry efekt kliniczny w postaci wzrostu wskaźników hemodynamicznych oraz poprawy stanu zdrowia pacjenta.

## **Summary in English**

Blood flow restriction exercise (BFRE), derived from the KAATSU technique, is gaining increasing application. The range of BFRE exercises includes both low and high loads, as well as various types of exercises, and the compression level ranges from 20 mmHg to even 300 mmHg. As a result of BFR exercises, even at low loads, the levels of lactic acid, growth hormone, and the remodeling of capillary vessels in skeletal muscles increase. Although it is hypothesized that the effect of reactive hyperemic blood perfusion, caused by the increase in shear stress induced by BFRE, leads to vasodilation and the stimulation of endothelial factors production, which could promote the improvement of endothelial function, these phenomena remain insufficiently studied.

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arteries characterized by the formation of lipid-rich atherosclerotic plaques within the inner layer of arterial walls. This disease, along with its complications, is a leading cause of death and disability among adults in developed countries. Its peripheral manifestation, known as peripheral artery disease (PAD), affects up to 60% of individuals aged 70 and above. The fundamental element of conservative treatment for PAD is physical exercise. Modifying and improving its forms, with particular emphasis on endothelial function and stimulation of angiogenesis, allows for better clinical outcomes in patients with PAD.

Research objectives:

1. Assessment of endothelial function and angiogenesis activation in response to interval training with the use of blood flow restriction (BFR) in healthy volunteers.
2. Comparison of the impact of exercise with blood flow restriction (BFR) versus unrestricted flow (nonBFR) on vascular endothelial function and angiogenesis activation.

3. Evaluation of the application of exercise with restricted blood flow (BFR) in the patient with peripheral arterial disease.

In Stage I, a prospective cross-over study was conducted on a group of healthy volunteers. During the training sessions, the participants performed 21-minute exercises in a seated position on an elliptical trainer, consisting of a 9-minute warm-up and 6 sprints lasting 30 seconds with increased resistance, separated by 90-second rest periods. In the case of BFR exercises, venous flow restriction was maintained throughout the training by using cooling pressure cuffs (40 mmHg for the arms and 65 mmHg for the thighs). Endothelial functions were assessed using non-invasive imaging studies, including flow-mediated dilation (FMD), reactive hyperemia index (RHI), and pulse wave analysis (PWA). Measurements of the concentrations of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGF-R2), platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1), and transmembrane protein CD34 were performed to monitor angiogenesis processes.

It was shown that endothelial vasodilatory functions improved significantly as a result of BFRE compared to non-BFR exercises. Vessel stiffness decreased under the influence of BFRE, while non-BFR exercises caused a slight increase. Both forms of training led to angiogenesis activation, but stimulation through BFRE was more effective than unrestricted blood flow.

In the second stage, a systematic literature review was conducted in conjunction with a meta-analysis to enhance the strength of the obtained scientific evidence. Online databases, including the Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed, and Embase, were searched for articles published between January 2000 and November 2022. Original articles reporting the results of randomized or non-randomized clinical trials or prospective cross-over studies with an experimental group (BFRE) and a control group (non-BFR) were included for analysis. Only

studies conducted on adult participants that included at least one vascular variable, such as endothelial function (FMD, IMT, RHI, AI, SI, RI, NO concentration), angiogenesis (VEGF, CD31/PECAM-1, CD106/VCAM-1, von Willebrand factor), or other vascular functions (Tcpo2, ABI, TBI, CAVI), were considered.

A total of 851 literature references were identified, of which 38 met the inclusion criteria for analysis. Due to data quality, meta-analysis was only possible for the comparison of the effects of BFRE and non-BFRE on the following vascular variables: FMD (11 study populations), PWV (7), VEGF (7), ABI (8), systolic blood pressure (SBP) (24), and heart rate (HR) (23). The meta-analysis demonstrated a significant improvement in FMD and an increase in VEGF levels after BFR training compared to non-BFR exercises.

The analysis of available literature revealed several limitations, including a small number of published reports, low sample sizes in the studied groups with high heterogeneity, heterogeneity of training protocols, and variations in the degree of blood flow restriction.

Considering the results of Stages I and II, which indicate the effectiveness of BFR exercises in improving endothelial function and stimulating angiogenesis, Stage III involved conducting a pilot experimental form of exercise rehabilitation in a patient with peripheral artery disease (PAD) and intermittent claudication, for whom procedural treatment or conventional walking training was not applicable.

A 62-year-old male patient with significant degenerative changes in the hip joint, as well as degenerative and discopathy in the lumbosacral spine, was scheduled for right hip arthroplasty due to lower limb ischemia. He presented with short-distance right-sided intermittent claudication in the calf (pain-free walking distance, PFWD: 100m; maximum walking distance, MWD: 300m). Doppler ultrasound examination confirmed occlusion of the leg arteries. Due to



limited mobility caused by joint dysfunction, standard walking training could not be performed, and the patient declined procedural treatment.

An experimental exercise rehabilitation program with BFRE was introduced (lower limb cuff pressure: 20mmHg). The exercise protocol used in Stage I was applied, with sessions conducted three times a week for three months. The patient achieved an extension of claudication distance (PFWD: 600m, MWD: 1000m) and an increase in ABI (from 0.3 to 0.55) and TBI (from 0.0 to 0.2), allowing for orthopedic surgery and subsequent regular rehabilitation based on walking training. After three years, the patient walks without limitations or symptoms of claudication, and ABI and TBI have further improved (0.8 and 0.6, respectively).

In summary, a single-center clinical study conducted on healthy volunteers demonstrated that training with restricted venous flow not only improves endothelial vasodilatory function and reduces vascular stiffness but also stimulates angiogenesis. Furthermore, the results of the meta-analysis confirmed these findings and indicated that these phenomena occur more intensively during physical activities with BFR compared to exercises without blood flow restriction. Low-intensity interval training with BFR, applied experimentally in a PAD patient without other treatment options, yielded positive clinical outcomes in terms of hemodynamic indicators and patient health improvement.