

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

**Lek. Kamila Lachowska**

**Wpływ spowolnionego oddychania na autonomiczną  
regulację układu krążenia u stabilnych chorych  
z przewlekłą niewydolnością serca**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**



**Promotor: Dr hab. n. med. Dagmara Hering**

**I Klinika Kardiologii**

**Kierownik: Profesor dr hab. n. med. Marcin Gruchała**

**Wydział Lekarski**

**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Gdańsk 2019**

*Chciałabym serdecznie podziękować wszystkim, bez pomocy i wsparcia których, praca ta nie mogłaby powstać.*

*Promotor mojej pracy – **Pani dr hab. med. Dagmarze Hering** za nieocenioną pomoc i opiekę w realizacji projektu. Cierpliwość i zaangażowanie Pani Docent oraz pozytywna mobilizacja do pracy, stworzyły mi znakomite warunki, w których mogłam rozwijać się naukowo.*

***Panu Profesorowi Marcinowi Gruchale** – rektorowi GUMed, za danie mi szansy uzyskania tytułu oraz merytoryczne wsparcie w rozwiązywaniu skomplikowanych problemów naukowych w trakcie realizacji projektu.*

*Wszystkim **Koleżankom i Kolegom z I Kliniki Kardiologii oraz Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** za współpracę i pomoc, co umożliwiło przygotowanie tej pracy w miłej i przyjaznej atmosferze.*

*Niniejszą pracę dedykuję moim **Kochanym Rodzicom**  
i **Mężowi**, którzy zawsze we mnie wierzyli i mocno mnie  
wspierali.*

## Spis treści

1. Wykaz skrótów stosowanych w dysertacji i publikacjach .....	4
2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej .....	8
2.1. Doniesienie zjazdowe .....	9
3. Wprowadzenie .....	10
4. Cele pracy.....	14
5. Materiał i metody .....	15
6. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy .....	24
6.1. Publikacja 1 .....	24
6.2. Publikacja 2 .....	25
6.3. Publikacja 3 .....	26
7. Wnioski .....	28
8. Streszczenie pracy w języku angielskim .....	29
8.1. Introduction .....	29
8.2. Objectives .....	33
8.3. Material and methods .....	34
8.4. Discussion of publication results included in the dissertation .....	43
8.5. Conclusions .....	46
9. Piśmiennictwo .....	48
10. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej .....	53
11. Źródła finansowania pracy .....	54

## 1. Wykaz skrótów stosowanych w dysertacji i publikacjach

ABPM – ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego metodą Holtera (*ang. ambulatory blood pressure monitoring*)

ACE I – inhibitor konwertazy angiotensyny (*ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor*)

ACS – ostry zespół wieńcowy (*ang. acute coronary syndrome*)

AHI – indeks bezdechów i oddechów splotonych (*ang. apnoea-hypopnea index*)

ANOVA – analiza wariancji (*ang. one-way analysis of variance*)

AR – receptory adrenergiczne (*ang. adrenergic receptors*)

ARB – inhibitor receptora dla angiotensyny (*ang. angiotensin receptor blocker*)

ARNI – antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprylizyny (*ang. angiotensin receptor neprilysin inhibitor*)

ASV – nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem (*ang. adaptive servo-ventilation*)

BAT – stymulacja baroreceptorów (*ang. baroreflex activation therapy*)

BB – beta-bloker (*ang. beta-blocker*)

BMI – wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index*)

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (*ang. B-type natriuretic peptide*)

BP – ciśnienie tętnicze (*ang. blood pressure*)

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (*ang. coronary artery bypass grafting*)

CAD – choroba wieńcowa (*ang. coronary artery disease*)

CBR – usunięcie kłębków szyjnych (*ang. carotid body removal*)

CKD – przewlekła choroba nerek (*ang. chronic kidney disease*)

CPAP – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. continuous positive airways pressure*)

CPET – badanie ergospirometryczne (*ang. cardiopulmonary exercise test*)

CSA – ośrodkowy bezdech senny (*ang. central sleep apnoea*)

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (*ang. diastolic blood pressure*)

E – maksymalna prędkość wczesnego napływu przez zastawkę mitralną (*ang. peak velocity of early rapid filling*)

E' – wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego (*ang. early filling wave velocity*)

E/E' – stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu przez zastawkę mitralną do wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (*ang. the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early diastolic mitral annual velocity*)

ECG – elektrokardiogram (*ang. electrocardiogram*)

EH – pierwotne nadciśnienie tętnicze (*ang. essential hypertension*)

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*ang. European Society of Cardiology*)

eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate*)

GUMed – Gdański Uniwersytet Medyczny (*ang. Medical University of Gdansk*)

HF – niewydolność serca (*ang. heart failure*)

HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with reduced ejection fraction*)

HR – częstotliwość rytmu serca (*ang. heart rate*)

HRV – zmienność rytmu serca (*ang. heart rate variability*)

ICD – wszczepialny kardiowerter – defibrylator (*ang. implantable cardioverter – defibrillator*)

IVST – grubość przegrody międzykomorowej (*ang. intraventricular septum thickness*)

LA – lewy przedsionek (*ang. left atrium*)

LAA – powierzchnia lewego przedsionka (*ang. left atrium area*)

LV – lewa komora (*ang. left ventricle*)

LVEDD – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (*ang. left ventricle end diastolic diameter*)

LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory (*ang. left ventricle end-diastolic volume*)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (*ang. left ventricle ejection fraction*)

LVESD – wymiar końcowoskurczowy lewej komory (*ang. left ventricle end systolic diameter*)

LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory (*ang. left ventricle end-systolic volume*)

MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego (*ang. mineralocorticoid receptor blocker*)

MSNA – aktywność współczulnych mięśniowych włókien nerwowych (*ang. muscle sympathetic nerve activity*)

NA – noradrenalina (*ang. noradrenaline*)

NYHA – klasyfikacja niewydolności serca (*ang. New York Heart Association*)

PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (*ang. percutaneous coronary intervention*)

PNS – stymulacja nerwu przeponowego (*ang. phrenic nerve stimulation*)

PWT – grubość tylnej ściany lewej komory (*ang. posteriori wall thickness*)

PWV – prędkość fali tętna (*ang. pulse wave velocity*)

QOL – jakość życia (*ang. quality of life*)

RA – prawy przedsionek (*ang. right atrium*)

RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*ang. rennin-angiotensin-aldosterone system*)

RDN – denerwacja tętnic nerkowych (*ang. renal denervation*)

RER – współczynnik wymiany oddechowej (*ang. respiratory exchange ratio*)

RH – odporne nadciśnienie tętnicze (*ang. resistant hypertension*)

RMSSD – pierwiastek kwadratowy ze średnich kwadratów różnic następujących po sobie odstępów RR (*ang. square root of the mean squared differences between successive RR intervals*)

RV – prawa komora (*ang. right ventricle*)

RVID – wymiar prawej komory (*ang. right ventricle internal dimension*)

RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (*ang. right ventricle systolic pressure*)

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (*ang. systolic blood pressure*)

SD – odchylenie standardowe (*ang. standard deviation*)

SDNN – odchylenie standardowe odstępów R-R (*ang. standard deviation of normal to normal intervals*)

SLOWB – spowolnione oddychanie (*ang. slow breathing*)

6MWT – 6-cio minutowy test marszowy (*ang. six-minute walk test*)

SNS – współczulny układ nerwowy (*ang. sympathetic nervous system*)

TAPSE – pomiar wychylenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (*ang. tricuspid annular plane systolic excursion*)

TDI – Doppler tkankowy (*ang. tissue Doppler imaging*)

VE – wentylacja minutowa (*ang. minute ventilation*)

VNS – stymulacja nerwu błędnego (*ang. vagal nerve stimulation*)

WHR - stosunek obwodów talii i bioder (*ang. waist-hip ratio*)



## 2. Wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Przedstawiona rozprawa doktorska pt. „Wpływ spowolnionego oddychania na autonomiczną regulację układu krążenia u stabilnych chorych z przewlekłą niewydolnością serca” (*ang. “The impact of slow breathing on autonomic cardiovascular regulation in stable patients with chronic heart failure”*) tworzy monotematyczny cykl trzech prac opublikowanych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o zasięgu międzynarodowym obecnych w bazie PubMed. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach przedstawionego cyklu.

1. **Lachowska K**, Gruchała M, Narkiewicz K, Hering D. Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(7):51.  
Impact Factor 3,036  
Punkty MNiSW 35
2. **Lachowska K**, Bellwon J, Narkiewicz K, Gruchała M, Hering D. Long-term effects of device-guided slow breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019 Jan;108(1):48-60. doi: 10.1007/s00392-018-1310-7.  
Impact Factor 4,455  
Punkty MNiSW 35
3. **Lachowska K**, Bellwon J, Moryś J, Gruchała M, Hering D. Slow breathing attenuates cardiovascular reactivity to mental stress and improves health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Cardiol J.* 2019 Jan 30. doi: 10.5603/CJ.a2019.0002 [Epub ahead of print].  
Impact Factor 1,339  
Punkty MNiSW 20

Łączna punktacja cyklu publikacji Impact Factor wynosi **8,83**, łączna punktacja MNiSW wynosi **90**.

## **2.1. Doniesienie zjazdowe**

Wyniki publikacji nr 2 zostały zaprezentowane na XXII Międzynarodowym Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), sesja plakatowa moderowana, Kraków, 13-15 września 2018 r.

### 3. Wprowadzenie

Pomimo szeroko zakrojonych badań w zakresie patofizjologii niewydolności serca (*ang. heart failure*, HF), profilaktyki choroby, zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych (tj. farmakologicznych i zabiegowych), HF stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny zarówno w Polsce, jak i krajach Europejskich [1,2]. HF jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo–naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości występowania oraz najczęstszą i najbardziej kosztowną przyczyną hospitalizacji chorych powyżej 65 roku życia, którzy są obciążeni największą śmiertelnością [3-5]. W Polsce z powodu HF rocznie umiera około 60 tys. Polaków, zaś 150 tys. chorych wymaga hospitalizacji [6]. Szacuje się, że w Polsce co czwarty chory wymaga ponownej rehospitalizacji w ciągu miesiąca od wypisu ze szpitala z powodu zaostrzenia HF [7]. Postęp jaki dokonał się w dziedzinie leczenia farmakologicznego i zabiegowego w ciągu ostatnich lat znacznie wpłynął na wydłużenie życia i w konsekwencji na proporcjonalny wzrost liczby chorych z przewlekłą HF, która występuje głównie u osób starszych. Obecnie najczęstszymi przyczynami HF w Polsce i Europie są choroba niedokrwienna serca (*ang. coronary artery disease*, CAD) i nadciśnienie tętnicze [1,8-10].

#### Aktualny stan wiedzy

HF jest jednostką chorobową o bardzo złym rokowaniu, zwłaszcza w sytuacji, gdy nie można zastosować leczenia przyczynowego. Stąd też, ustalenie etiologii HF ma kluczowe znaczenie ze względu na złożone mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstawy choroby, obecność chorób współistniejących oraz odmienną odpowiedź na zastosowane leczenie [11-16]. Wśród wielu złożonych mechanizmów patofizjologicznych HF, nadmierna aktywacja współczulnego układu nerwowego (*ang. sympathetic nervous system*, SNS) i układu renina-angiotensyna-aldosteron (*ang. renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) odgrywają kluczową rolę w patogenezie, progresji i powikłaniach choroby [17]. Zatem, aktualne leczenie HF ukierunkowane jest głównie na zahamowanie zwiększonej aktywacji neurohormonalnej. Wyniki wielu badań klinicznych udowodniły kliniczne korzyści z zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (*ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACE-I),

blokerów receptora dla angiotensyny (*ang. angiotensin receptor blocker, ARB*), beta-blokerów (*ang. beta-blocker, BB*), antagonistów receptora mineralokortykoidowego (*ang. mineralocorticoid receptor blocker, MRA*), a także sakubitrylu w połączeniu z walsartanem (*ang. angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI*) u chorych z HF. Leczenie to znacznie przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej i ogólnej oraz do redukcji ilości hospitalizacji spowodowanych dekompensacją przewlekłej HF [18-20]. Należy podkreślić, że ogromnym problemem klinicznym leczenia HF jest występowanie hipotonii i współistniejącej tachykardii, która uniemożliwia zastosowanie optymalnej terapii farmakologicznej (tj. maksymalnych tolerowanych dawek leków z różnych grup klas) zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*ang. European Society of Cardiology, ESC*) [1]. Leczenie farmakologiczne w połączeniu z chirurgicznie implantowanymi urządzeniami do elektroterapii zmniejszają nasilenie objawów choroby, a także ryzyko zgonu u chorych z HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory (*ang. heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*) [1]. Niemniej jednak, pomimo złożonej terapii, ryzyko zaostrzenia HF i zgonu u chorych z przewlekłą HFrEF nadal pozostaje wysokie. Stąd też, istnieje wyraźna potrzeba poszukiwania nowych sposobów terapii farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych [21,22].

Nadmierny stres emocjonalny i psychiczny, zaburzenia lękowe i rozdrażnienie stanowią istotny niezależny czynnik ryzyka rozwoju CAD, nagłej śmierci sercowej i udaru mózgu, co podsumowałam w pracy poglądowej na temat roli stresu w chorobach układu krążenia w 2015 r [23]. Przewlekły stres w przebiegu długotrwałego napięcia nerwowego, przewlekłe utrzymujący się obniżony nastrój i depresja wywierają niekorzystny wpływ na funkcję układu sercowo-naczyniowego i układu nerwowego. Badania z pozytronową tomografią emisyjną wykazały wzrost aktywności współczulnej w obrębie serca podczas testu arytmetycznego u chorych z CAD, u których bodziec stresogenny powodował nieme niedokrwienie mięśnia sercowego w postaci upośledzonego wychwytu izotopu rubidium-82 [24]. Wyniki tego badania wskazują, że przewlekły stres może stopniowo zmniejszać przepływ krwi w naczyniach wieńcowych i zwiększać ryzyko niemego niedokrwienia niezależnie od wystąpienia typowego bólu w klatce piersiowej czy zmian elektrokardiograficznych, prowadząc w miarę

progresji choroby do upośledzenia funkcji skurczowej serca i w konsekwencji HF. Stąd też, istotne wydaje się poszukiwanie metod interwencyjnych, które mogą zahamować nadmierną odpowiedź neurohormonalną charakteryzującą HF i zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na stres. Zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego z jednoczesnym zastosowaniem metod prewencyjnych zarządzania stresem może istotnie zredukować częstość poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.

Progresja HF, nawracające cyklicznie objawy zaostrzenia choroby i związane z tym rehospitalizacje mają negatywny wpływ na jakość życia (*ang. quality of life, QOL*) chorych. Depresja jest jednym z najważniejszych czynników determinujących QOL u chorych z HF, przyczyniając się również do izolacji społecznej [25]. Obniżony nastrój i życiowe wyczerpanie są silnymi czynnikami prognostycznymi skróconej średniej długości życia, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka [26]. Zmęczenie często połączone ze stresem psychicznym jest kolejnym niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym z pogorszeniem parametrów klinicznych u chorych z HF [27]. Biorąc pod uwagę fakt, że aktualnie stosowane leczenie HF wydaje się być niewystarczające, aby powstrzymać progresję HF, poszukiwanie nowych metod leczenia, zarówno niefarmakologicznych, farmakologicznych, jak i zabiegowych wydaje się w pełni uzasadnione.

### **Technika spowolnionego oddychania**

Wśród metod niefarmakologicznych uważa się, że spowolnienie tempa spontanicznego oddychania (*ang. slow breathing, SLOWB*) poniżej 10 oddechów/minutę może pozytywnie wpływać na regulację układu sercowo-naczyniowego. Wyniki badań wykazały, że SLOWB prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego (*ang. blood pressure, BP*) [28,29], zmniejsza objawy lęku i bezsenności [30,31], a także bezpośrednio obniża aktywność układu współczulnego z włókien mięśniowych (*ang. muscle sympathetic nerve activity, MSNA*) [32].

Badania u chorych z HF wykazały, że SLOWB zmniejsza duszność, zwiększa saturację krwi obwodowej, poprawia tolerancję wysiłku fizycznego, a także funkcję odruchu z baroreceptorów tętniczych [33,34]. Wyniki innego badania pilotażowego wykazały, że SLOWB przy pomocy urządzenia RESPeRATE (średnia ilość 6 oddechów/minutę) prowadził do poprawy wydolności w klasie New York Heart Association (*ang. New York Heart Association*, NYHA) u chorych ze skurczową przewlekłą HF, frakcji wyrzutowej lewej komory (*ang. left ventricle ejection fraction*, LVEF), obniżenia ciśnienia płucnego [35,36], a także stopnia odczuwanej duszności [37]. Dowiedziono, że wpływ treningu oddechowego na BP jest marginalny w przewlekłej HF przy niskiej częstości występowania hipotonii ortostatycznej [38]. Wyniki innego badania u chorych z przewlekłą HF wykazały poprawę wydolności fizycznej, LVEF oraz trend w kierunku złagodzenia zaburzeń snu [39]. Pomimo, że wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem SLOWB w przewlekłej HFrEF są obiecujące, i uzasadnienie ich stosowania wydaje się być oczywiste, nie wszyscy chorzy z przewlekłą HF odnieśli korzyści z zastosowania SLOWB [37]. Należy podkreślić, że wyniki badań ze SLOWB w przewlekłej HF miały pewne ograniczenia, m. in. dotyczyły krótkotrwałego (tj. 4-minutowego kontrolowanego oddechu w ilości 6 oddechów/minutę) wpływu SLOWB na badane parametry [33,34], bądź też ograniczały się do 4-12 tygodni u chorych z przewlekłą skurczową HF i obejmowały chorych w różnym stadium choroby bez stosowania optymalnej terapii, zarówno farmakologicznej jak i zabiegowej [33,35,37,39]. Żadne z dotychczasowych badań nie oceniało wpływu regularnego treningu oddechowego na czynniki prognostyczne w przewlekłej HF w dłuższej obserwacji niż trzy miesiące. Mając na uwadze zwiększoną aktywność współczulną, która jest głównym mechanizmem patogenetycznym przewlekłej HF (szczegółowo omówione w publikacji nr 1) oraz związaną z tym niestabilność oddechową, która prowadzi do zaostrzenia HF [40], celem niniejszej rozprawy doktorskiej była kompleksowa ocena wpływu SLOWB w warunkach domowych na parametry kliniczne, hemodynamiczne i prognostyczne u stabilnych chorych z HFrEF, z których wszyscy otrzymywali optymalne leczenie zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [1].

#### 4. Cele pracy

Określenie wpływu długotrwałego SLOWB za pomocą urządzenia RESPeRATE na parametry hemodynamiczne, echokardiograficzne, czynnościowe i objawy kliniczne u chorych ze stabilną HF optymalnie leczonych farmakologicznie.

Cele szczegółowe:

1. Zbadanie wpływu SLOWB na autonomiczną regulację układu krążenia i parametry rokownicze: test marszowy (*ang. 6-minute walk test, 6MWT*), badanie wydolnościowe sercowo-płucne (*ang. cardiopulmonary exercise test, CPET*), zmienność rytmu serca (*ang. heart rate variability, HRV*) oraz LVEF u chorych z HF.
2. Określenie wpływu SLOWB na ilość zaostrzeń choroby i częstość hospitalizacji.
3. Ocena wpływu długotrwałego treningu oddechowego na stopień współpracy i QOL chorych z HF.
4. Określenie przydatności wpływu SLOWB na autonomiczną regulację układu krążenia u chorych ze stabilną HF.

## **5. Materiał i metody**

### **Etyka badań naukowych**

Badanie zostało zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną Do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (*ang. Medical University of Gdansk, GUMed*) – nr zgody NKBBN/565/2014-2015 z dn. 12.01.2015 r. Kopia zgody jest załączona do niniejszej dysertacji.

Pisemna świadoma zgoda została uzyskana od wszystkich chorych przed włączeniem do badania. Badanie zostało przeprowadzone w I Klinice Kardiologii GUMed. Pacjentów rekrutowano spośród chorych pozostających pod opieką Poradni Kardiologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

### **Grupa badana**

Badaniem objęto grupę 21 stabilnych chorych (kobiet i mężczyzn) w wieku 20-75 lat z przewlekłą HFrEF (LVEF < 40%) rozpoznaną zgodnie z zaktualizowaną definicją HF według wytycznych ESC w 2016 r. Grupa badana obejmowała chorych, którzy spełniali kryteria rozpoznania choroby oraz byli leczeni optymalnie, i u których leczenie nie było modyfikowane przez okres co najmniej 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania.

### **Kryteria włączenia**

- stabilni chorzy z LVEF < 40% bez zaostrzenia choroby w okresie 4-6 tygodni,
- optymalna terapia (tj. farmakologiczna, zabiegowa o ile wskazana) ≥ 6 tygodni poprzedzających włączenie do badania,
- świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.



## Kryteria wykluczenia

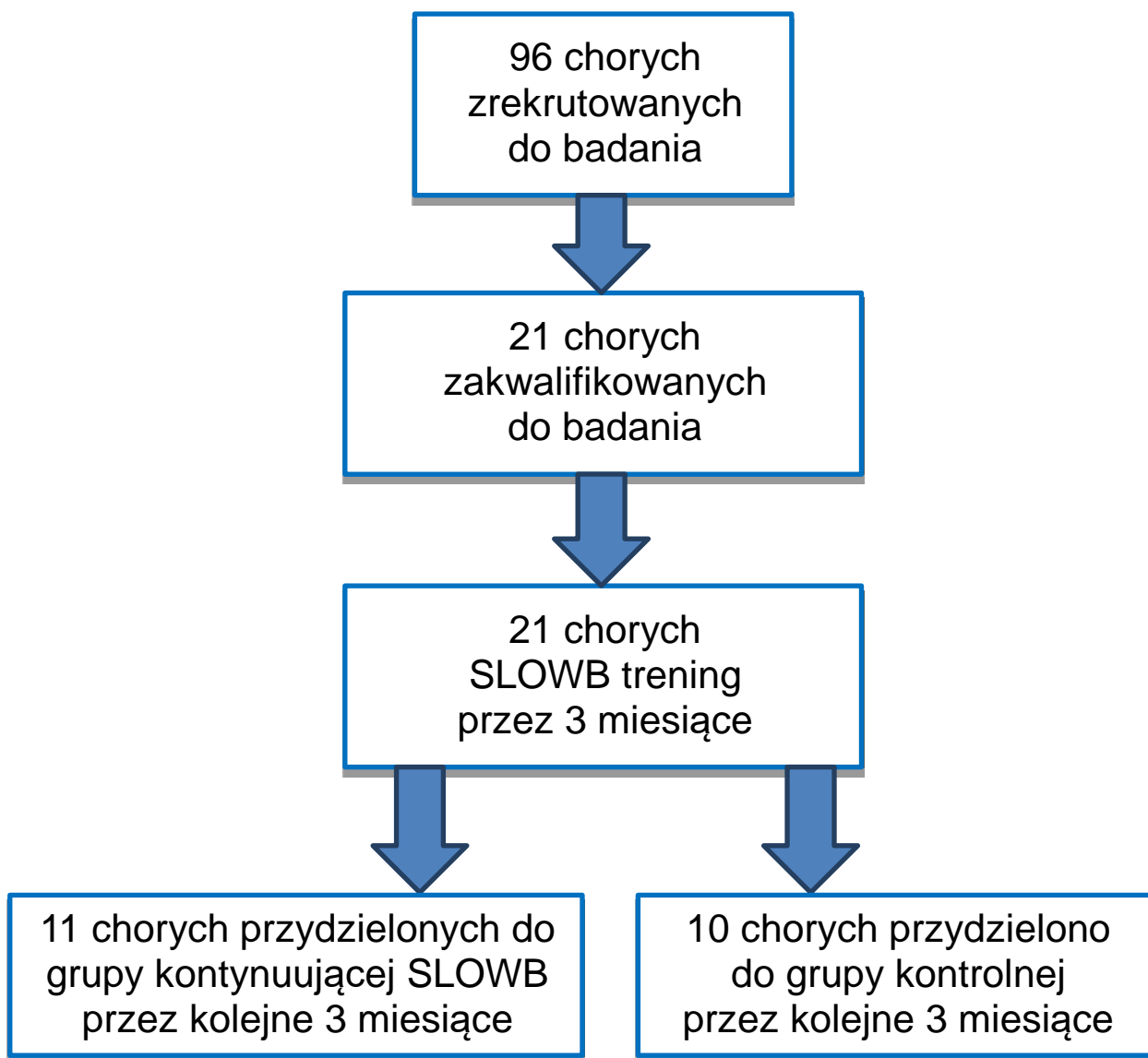
- ostry zespół wieńcowy (*ang. acute coronary syndrome, ACS*)  $\leq 3$  miesiące,
- przezskórna angioplastyka wieńcowa (*ang. percutaneous coronary intervention, PCI*)  $\leq 3$  miesiące,
- pomostowanie tętnic wieńcowych (*ang. coronary artery bypass grafting, CABG*)  $\leq 6$  miesięcy,
- udar mózgu  $\leq 6$  miesięcy,
- choroby płuc: przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, niewydolność oddechowa, czynna infekcja dróg oddechowych,
- czynny epizod depresyjny,
- alkoholizm,
- nieprzestrzeganie zaleceń, brak współpracy z pacjentem.

## Protokół badania

Chorzy byli randomizowani losowo do dwóch grup:

**Grupa 1** - chorzy, którzy stosowali trening oddechowy w warunkach domowych przy użyciu aparatu RESPeRATE (< 10 oddechów/minutę przez 15 minut dwa razy dziennie) przez okres 6 miesięcy.

**Grupa 2** - chorzy, którzy stosowali taki sam trening oddechowy w warunkach domowych przez okres 3 miesięcy, po którym nastąpiła 3 miesięczna obserwacja.



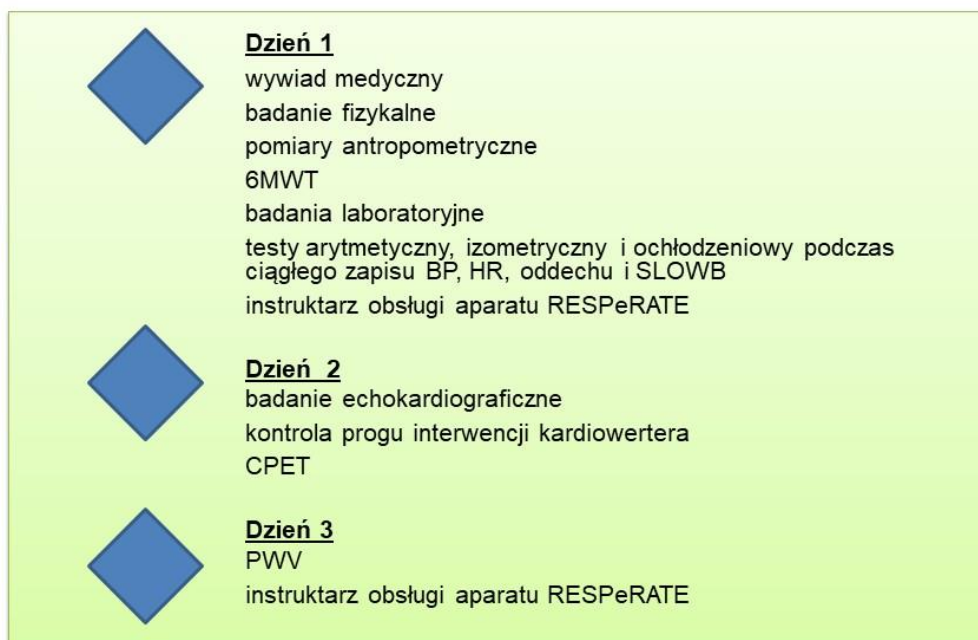
**Rycina 2.** Zmodyfikowany schemat rekrutacji do badania (szczegółowy opis w publikacji nr 2).

Każdy chory został zbadany podczas trzech oddzielnych wizyt tzn. na początku badania, następnie po 3 i 6 miesiącach (Rycina 3). Każda z wizyt odbywała się podczas 3-dniowej hospitalizacji, podczas której zostały przeprowadzone następujące testy:

- laboratoryjne badania biochemiczne krwi (morfologia, mózgowy peptyd natriuretyczny (*ang. B-type natriuretic peptide*, BNP), elektrolity, kreatynina, kwas moczowy, glukoza na czczo, troponiny sercowe,

szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR*),

- badanie echokardiograficzne,
- 24-godzinny zapis elektrokardiogramu (*ang. electrocardiogram, ECG*) metodą Holtera,
- 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego metodą Holtera (*ang. ambulatory blood pressure monitoring, ABPM*),
- 6-MWT,
- badanie sztywności naczyń (*ang. pulse wave velocity, PWV*),
- badanie ergosprometryczne (*ang. cardopulmonary exercise testing, CPET*),
- kwestionariusz jakości życia MacNew,
- ciągły nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego (Finometer Medical System), EKG i toru oddechowego (ADInstruments System),
- testy laboratoryjne (izometryczny, arytmetyczny, ochłodzeniowy).



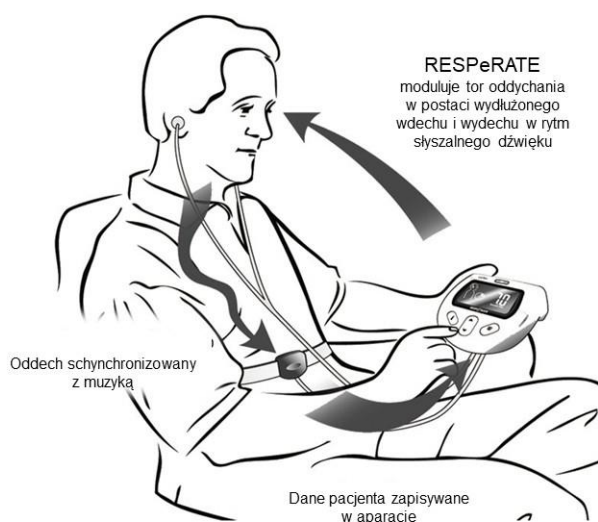
**Rycina 3.** Protokół wykonywanych badań podczas jednej z trzech wizyt (na początku badania, po 3 i 6 miesiącach obserwacji).

Szczegółowa metodologia przeprowadzonych badań takich jak: 6MWT, CPET, badanie echokardiograficzne, ABPM, holter EKG oraz PWV została omówiona w publikacji nr 2.

Kwestionariusz oceny jakości życia MacNew oraz protokół wykonania testów laboratoryjnych: izometrycznego (*ang. handgrip test*), arytmetycznego (*ang. mental test*) i ochłodzeniowego (*ang. cold pressor test*) zostały opisane w publikacji nr 3.

### **Spowolnione oddychanie przy użyciu aparatu RESPeRATE**

Urządzenie RESPeRATE (Intercure Ltd., Northern Industrial Area, Israel) jest aparatem złożonym z jednostki głównej z wyświetlaczem, słuchawek oraz pasa oddechowego, służących do nauki powolnego stopniowego oddychania w rytm słyszanego dźwięku. Po uruchomieniu RESPeRATE aparat automatycznie analizuje indywidualny rytm oddechowy pacjenta na podstawie ruchów klatki piersiowej (tor piersiowy) lub brzucha (tor brzuszny) rejestrowanych przy pomocy pasa oddechowego. Następnie urządzenie RESPeRATE tworzy spersonalizowaną melodię, stymulującą pacjenta do wolniejszego oddychania celem osiągnięcia „terapeutycznej strefy oddychania” poniżej 10 oddechów/minutę. Chorzy uczestniczący w niniejszym badaniu wykonywali dwie 15-sto minutowe sesje SLOWB (30 minut dziennie). Pacjenci zostali poinstruowani, aby oddychać bez wysiłku, w cichym pomieszczeniu i wygodnej dla nich pozycji zgodnie z załączoną instrukcją producenta. Doktorantka kontaktowała się z uczestnikami badania raz w tygodniu przez okres protokołu badania w celu zebrania informacji zapisanych w pamięci urządzenia, m. in. liczby odbytych sesji i terapeutycznych minut (< 10 oddechów/minutę) w ciągu danego tygodnia, średnią ilość oddechów na początku badania i pod koniec sesji, stopień synchronizowania własnego oddechu z rytmem słyszalnych dźwięków oraz ilość oddechów prawidłowo zarejestrowanych przez pas oddechowy. Technika SLOWB przy użyciu aparatu RESPeRATE została szczegółowo opisana w publikacji nr 2.



**Rycina 4.** Schemat aparatu RESPeRATE i demonstracja użytkowania przez pacjenta.

### **Charakterystyka badanej grupy (szczegółowo opisana w publikacji nr 2 i publikacji nr 3)**

Z 96 zrekrutowanych chorych z rozpoznaną przewlekłą HF, po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia do badania, ostatecznie zakwalifikowano 21 chorych (Publikacja nr 2) z ciężką HFrEF (Tabela 1). Wśród badanej grupy etiologię niedokrwienną przewlekłej HF potwierdzono u 9 (43%) chorych, zaś u 12 (57%) chorych potwierdzono etiologię nie-niedokrwienną. W badanej grupie, 8 (38%) chorych miało w wywiadzie zawał mięśnia sercowego, 3 (14%) chorych napadowe migotanie przedsionków, 2 (10%) chorych miało utrwalone migotanie przedsionków, u 8 (38%) chorych rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, u 5 (24%) chorych cukrzycę typu 2, zaś przewlekłą chorobę nerek (*ang. chronic kidney disease*, CKD) definiowaną jako wielkość współczynnika eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> miało 6 (29%) chorych. Zabiegi interwencyjne w wywiadzie obejmowały PCI u 6 (29%) chorych, CABG miało w wywiadzie 3 (13%) chorych, 16 (76%) chorym implantowano kardiowerter-defibrylator (*ang. implantable cardioverter-defibrillator*, ICD), zaś 7 (33%) chorych było leczonych za pomocą terapii resynchronizującej (*ang. cardiac resynchronization therapy*, CRT).

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej populacji z uwzględnieniem przyjmowanych leków.

<b>Parametr</b>	<b>Liczba (n=21)</b>
Wiek (lata)	52±17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28±4
Obwód pasa (cm)	100±16
Obwód bioder (cm)	103±13
Płeć (mężczyźni)	16 (76%)
ACEI	18 (86%)
ARB	3 (14%)
BB	100%
MRA	100%
Furosemid	11 (52%)
Torasemid	9 (43%)
Statyna	14 (67%)
Kwas acetylosalicylowy	5 (47%)
Antykoagulant	12 (57%)
Hemoglobina (g/dl)	14.3±1.1
BNP (pg/ml)	409.4±419.6
Potas (mmol/l)	4.4±0.3
Sód (mmol/l)	138.5±2.5
Glukoza (mmol/l)	108.4±22.8
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.5±31.3

Dane wyrażone jako wartość średnia (mean)±odchylenie standardowe (SD).

## **Analiza statystyczna**

Dane wyrażono jako średnią wartość arytmetyczną i odchylenie standardowe (mean±SD). Wpływ SLOWB na badane parametry został oceniony za pomocą jednokierunkowej analizy wariancji dla powtórzonych pomiarów (*ang. one-way analysis of variance, ANOVA*), która umożliwiła porównanie zmiennych pomiędzy wizytami (0, 3, 6 miesięcy) w obrębie grupy. Zależność pomiędzy badanymi parametrami oceniono za pomocą współczynnika korelacji liniowej i metody analizy regresji wieloczynnikowej. Zmienne pomiędzy wizytami 0 i 3 miesiące zostały ocenione za pomocą testu parametrycznego t-Studenta. Test Shapiro-Wilka został wykorzystany do sprawdzenia normalności rozkładu zmiennej. Analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu SigmaPlot wersja 13.0.0.83 (Systat Software, Inc. Leadtools, Dundas Software LTD. Reg. No. 775201235). Wartość  $P < 0.05$  uznano za zmienność istotną statystycznie.



## 6. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy

Rozprawa doktorska została zaprezentowana w formie trzech publikacji w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej.

Pierwszy artykuł poglądowy „*Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies*” dotyczy problemu HF w świetle aktualnych danych, mechanizmów uczestniczących w etiopatogenezie i progresji przewlekłej HF ze szczególnym uwzględnieniem roli układu współczulnego i potencjalnych możliwości terapeutycznych (tj. farmakologicznych i interwencyjnych) ukierunkowanych na rozwój i patogenezę choroby.

Publikacja nr 2 pt: „*Long-term effects of device-guided slow Breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction*” przedstawia krótko- i długoterminowy wpływ SLOWB za pomocą urządzenia RESPeRATE na parametry kliniczne, hemodynamiczne i prognostyczne u stabilnych pacjentów z ciężką HFrEF (cel 1 i cel 2 rozprawy doktorskiej).

Publikacja nr 3 pt: „*Slow breathing improves cardiovascular reactivity to mental stress and health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction*” przedstawia wpływ SLOWB na QOL chorych oraz krótko- i długotrwały wpływ treningu oddechowego na zmiany BP i akcji serca (*ang. heart rate*, HR) w odpowiedzi na prowokacyjne testy laboratoryjne, takie jak test arytmetyczny, izometryczny i ochłodzeniowy (cel 3 i cel 4 rozprawy doktorskiej).

### 6.1. Publikacja 1

Wprowadzeniem do cyklu prac jest artykuł poglądowy zatytułowany „*Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies*” opublikowany w czasopiśmie *Current Hypertension Reports* w 2016 r. W pracy tej omówiono kluczową rolę nadmiernej aktywacji neurohormonalnej w HF oraz uzasadniono cel zastosowania wybranych interwencji terapeutycznych, w tym: inwazyjnych metod zabiegowych, mających na celu przywrócenie zaburzonej autonomicznej równowagi nerwowej. Praca ta szczegółowo omawia interwencje terapeutyczne mające na celu zmniejszenie

nadmiernej aktywacji SNS, między innymi korzyści płynące z leczenia iwabradyną chorych z HF, leczenie nieinwazyjne za pomocą RESPeRATE (technika SLOWB), a także wstępne wyniki badań pilotowych w HF obejmujące metody inwazyjne: aktywacja baroreceptorów tętniczych (*ang. baroreflex activation therapy, BAT*), denerwacja tętnic nerkowych (*ang. renal denervation, RDN*), usunięcie kłębków szyjnych (*ang. carotid body removal, CBR*), stymulacja nerwu błędnego (*ang. vagal nerve stimulation, VNS*) i stymulacja nerwu przeponowego (*ang. phrenic nerve stimulator, PNS*). Opierając się na aktualnej wiedzy fizjologicznej i patofizjologicznej, wyniki wielu badań wskazują na wzrost aktywności SNS, która jest cechą charakterystyczną przewlekłej HF i wykazuje bezpośrednią korelację z pogorszeniem LVEF, co przyczynia się do progresji choroby i negatywnie wpływa na rokowanie chorych. W tym kontekście wydaje się oczywiste, że chorzy z HF mogą odnieść korzyści z zastosowania nowych opcji terapeutycznych, których celem jest hamowanie nadmiernej aktywacji SNS i w konsekwencji zwiększenie aktywności przywspółczulnej, prowadząc do przywrócenia zaburzonej równowagi autonomicznego układu współczulnego.

## 6.2. Publikacja 2

W pracy oryginalnej pt: „*Long term effects of device-guided slow breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction*” opublikowanej w *Clinical Research in Cardiology* w 2018 r. (wersja online) po raz pierwszy przedstawiono wyniki krótko- oraz długotrwałego treningu SLOWB za pomocą urządzenia RESPeRATE na parametry kliniczne, hemodynamiczne oraz prognostyczne u stabilnych chorych z ciężką HF<sub>rEF</sub> (średnia LVEF  $23.9 \pm 5.8\%$ ,  $\text{mean} \pm \text{SD}$ ).

W niniejszej pracy wykazano, że krótkotrwały 15 minutowy trening oddechowy ( $18 \pm 5$  vs  $8 \pm 2$  oddechów/minutę) nie miał wpływu na ciągły nieinwazyjny pomiar skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (*ang. systolic blood pressure, SBP*) ( $113 \pm 7$  vs  $112 \pm 9$  mm Hg,  $P=0.12$ ), rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (*ang. diastolic blood pressure, DBP*) ( $88 \pm 5$  vs  $88 \pm 5$  mm Hg,  $P=0.70$ ) i HR ( $64 \pm 8$  vs  $65 \pm 7$  uderzeń/minutę,  $P=0.31$ ), ale prowadził do poprawy wysycenia hemoglobiny tlenem ( $97 \pm 2$  vs  $98 \pm 2\%$ ,  $P=0.01$ ). Długotrwały

3-miesięczny trening oddechowy (30 minut dziennie) prowadził do zmniejszenia BP w gabinecie ( $P < 0.001$ ), ale nie miał wpływu na ciśnienie centralne oraz ambulatoryjny pomiar BP. Podczas badania nie obserwowano epizodów hipotonii ortostatycznej. Po 3 miesiącach oddychania z urządzeniem RESPeRATE obserwowano redukcję wskaźnika odchylenia standardowego odstępów R-R/pierwiastka kwadratowego ze średnich kwadratów różnic następujących po sobie odstępów RR (*ang. standard deviation of normal to normal intervals, SDNN*)/(*ang. square root of the mean squared differences between successive RR intervals, RMSSD*) ratio ( $P < 0.05$ ) wskazując na poprawę aktywności nerwu błędnego (układu przywspółczulnego).

Jednoczynnikowa analiza wariancji wykazała poprawę parametrów wydolności fizycznej, takich jak 6MWT i wskaźnika wymiany oddechowej (*ang. respiratory exchange ratio, RER*) w okresie 6-miesięcznej obserwacji w grupie 1, ale nie u chorych z grupy 2. U badanych chorych nie stwierdzono niekorzystnej progresji parametrów w badaniu echokardiograficznym.

W grupie 1, u chorych stosujących trening SLOWB z zastosowaniem aparatu RESPeRATE przez okres 6 miesięcy nie obserwowano zaostrzeń choroby pod postacią hospitalizacji z powodu dekompensacji HF ani zgonów w przebiegu choroby. W grupie 2, pomiędzy 3 i 6 miesiącem (czyli w okresie wolnym od oddychania), dwóch pacjentów hospitalizowano z powodu dekompensacji HF, dwóch chorych zmarło (jeden zgon z powodu dekompensacji HF, drugi zgon z powodu nagłego zatrzymania krążenia związanego z napadem padaczkowym).

Technika SLOWB z wykorzystaniem RESPeRATE była dobrze tolerowana przez wszystkich badanych chorych.

### **6.3. Publikacja 3**

W pracy oryginalnej pt: „*Slow breathing attenuates cardiovascular reactivity to stress and improves health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction*” opublikowanej w *Cardiology Journal* w 2019 r. przedstawiono krótkotrwały i długotrwały wpływ treningu oddechowego

SLOWB na zmiany BP i HR w odpowiedzi na trzy testy prowokacyjne: arytmetyczny, izometryczny i ochłodzeniowy.

Wyjściowe wartości SPB, DBP oraz HR wzrosły w odpowiedzi na zastosowane testy laboratoryjne, jednak odpowiedź układu krążenia na test arytmetyczny była większa niż na test izometryczny i ochłodzeniowy, wskazując, że stres prowadzi do wzrostu BP i HR pomimo znacznego upośledzenia funkcji serca. Jednakże, już krótkotrwały (15 minut) SLOWB powodował mniejszy wzrost BP i HR podczas stresu, i efekt ten uległ dalszemu istotnemu zmniejszeniu (tzn. dalszy mniejszy wzrost BP i HR pod wpływem stresu) po 3 miesiącach treningu SLOWB w warunkach domowych. SLOWB nie modulował zmian BP i HR pod wpływem testu izometrycznego i ochłodzeniowego.

Wyniki niniejszej pracy wykazały, że krótkotrwały SLOWB istotnie zmniejsza odpowiedź układu sercowo-naczyniowego pod wpływem stresu u chorych z ciężką przewlekłą HFrEF. Ponadto, wykazano, że trwający 3-miesięcny trening SLOWB prowadzi do dalszej istotnej redukcji wzrostu BP i HR w odpowiedzi na stres, co może odzwierciedlać zmniejszenie współczulnej składowej autonomicznego układu nerwowego i obserwowany tym samym wzrost HRV (publikacja nr 2). Należy podkreślić, że niezależnie od zmniejszonej odpowiedzi zmian parametrów hemodynamicznych pod wpływem stresu, SLOWB stosowany przez okres 3 miesięcy istotnie prowadził do poprawy QOL w wymiarze globalnym, emocjonalnym, psychicznym i społecznym u chorych z ciężką HFrEF. Biorąc pod uwagę fakt znacznego rozpowszechnienia depresji wśród chorych z przewlekłą HF, spowodowany m. in. częstymi zaostrzeniami choroby, a także jej niekorzystny wpływ na rokowanie, poprawa QOL chorych może przekładać się m. in. na większe stosowanie się do zaleceń lekarskich (poprawa *compliance*). Wyniki niniejszej pracy mogą stanowić podstawę do kontynuacji dalszych badań, których celem będzie określenie, czy osiągnięte za pomocą SLOWB zmniejszenie odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na stres psychiczny przełoży się na poprawę wyników leczenia i odległego rokowania chorych z HFrEF.

## 7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy wyników własnych i przedstawionych w formie publikacji sformułowano następujące wnioski:

1. Krótkotrwały (15-minutowy) trening oddechowy przy użyciu aparatu RESPeRATE poprzez korzystny wpływ na wentylację płuc może zmniejszyć objawy kliniczne i subiektywne odczucie duszności towarzyszące ciężkiej HFrEF.
2. Długotrwały 3-miesięczny trening oddechowy w warunkach domowych zwiększa wydolność fizyczną, pozytywnie wpływa na parametry wydolnościowe sercowo-płucne oraz aktywność nerwu błędnego u pacjentów wysokiego ryzyka z ciężką przewlekłą HFrEF, niezależnie od etiologii leżącej u podłoża choroby (niedokrwiennej i nie-niedokrwiennej).
3. Trening oddechowy nie powoduje epizodów hipotonii ortostatycznej, co sugeruje, że może on być bezpiecznie kontynuowany u chorych z ciężką HFrEF bez ryzyka odstawienia dotychczasowej optymalnej terapii farmakologicznej.
4. Zarówno krótkotrwały jak i długotrwały SLOWB zmniejsza odpowiedź układu krążenia pod wpływem stresu u chorych z ciężką przewlekłą HFrEF. Stosowanie SLOWB przez okres 3 miesięcy prowadzi do dalszej redukcji zmian parametrów hemodynamicznych pod wpływem stresu i poprawy QOL, co może stanowić skuteczne narzędzie w prewencji niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że trening oddechowy z użyciem aparatu RESPeRATE, odpowiednio stosowany (tj. docelowy zakres terapeutycznego oddychania < 10 oddechów/minutę) poprzez korzystny wpływ na regulację układu krążenia może spowolnić progresję choroby i poprawić rokowanie nawet u chorych z ciężką HFrEF, niezależnie od etiologii choroby podstawowej, którzy otrzymują optymalne leczenie farmakologicznie i interwencyjne. Uzyskane wyniki są pierwszym badaniem oceniającym długotrwały wpływ SLOWB u chorych z ciężką HFrEF, stad też mogą posłużyć w przygotowaniu dalszych badań nad zastosowaniem techniki RESPeRATE u chorych z przewlekłą HF.

## **8. Streszczenie pracy w języku angielskim**

### **8.1. Introduction**

Despite extensive research on pathophysiology of heart failure (HF), prevention of disease, the use of modern diagnostic and therapeutic approaches (i.e. pharmacological and non-pharmacological), HF remains an increasing health and social problem both in Poland and Europe [1,2]. HF is the only cardiovascular disease entity with an increasing prevalence and the most frequent and the most expensive cause of hospitalization in patients over 65 years of age who are characterized by the highest rate mortality [3-5]. In Poland nearly 60,000 adults each year die due to HF, while 150,000 patients require hospitalization [6]. It is estimated that in Poland, one in four patient requires rehospitalisation within a month after hospital discharge due to exacerbation of HF [7]. Recent advances in the pharmacological and interventional therapies have considerably resulted in prolongation of life, and consequently led to a proportional increase in the number of patients with chronic HF, which occurs mainly in the elderly. Currently, the most frequent causes of HF in Poland and Europe are coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension [1,8-10].

#### **Current state**

HF is a disease with a very poor prognosis, particularly when a causative treatment cannot be implemented. Therefore, given the complex mechanisms underlying the pathophysiology of HF, the presence of associated co-morbidities and differential response to treatment, determining the aetiology of HF is critical [11-16]. Amongst complex pathophysiological mechanisms of HF, augmented activation of the sympathetic nervous system (SNS) and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) play a crucial role in the pathogenesis, progression and complications of the disease [17]. Accordingly, the current treatment of HF is mainly focused on inhibition of increased neurohormonal activation. Results of many clinical trials have demonstrated the clinical benefits of the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I), angiotensin receptor blockers (ARBs), beta-blockers (BB), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and

recently sacubitril in combination with valsartan (ARNI) in patients with HF. This pharmacological therapy has significantly contributed to the reduction of cardiovascular and all-cause mortality, and the number of hospitalizations caused by chronic HF decompensation [18-20]. It should be emphasized that the major clinical problem of HF treatment is the presence of hypotension and coexisting tachycardia, which prevents the use of optimal drug therapy (maximum tolerated doses of drugs from various classes) as per European Society of Cardiology (ESC) guidelines [1]. Pharmacological treatment combined with surgically implanted electrotherapy devices reduce the severity of disease symptoms as well as the risk of death in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) [1]. However, despite the complex therapy, the risk of HF exacerbation and death in patients with chronic HFrEF remains high, therefore there is an unmet need to develop new pharmacological and non-pharmacological treatment options [21,22].

Excessive emotional and psychological stress, anxiety disorders and irritability are important independent risk factors for the development of CAD, sudden cardiac death and stroke, as I summarized in the review article on the role of stress in cardiovascular diseases in 2015 [23]. Chronic stress as a result of long-term of negative emotions, chronically persistent depressed mood and depression exert an adverse effect on function of the cardiovascular and nervous systems. Studies with positron emission tomography showed an increase in sympathetic activity in the heart during arithmetic test in patients with CAD, in whom mental arithmetic stress caused silent myocardial ischemia as indicated by reduced uptake of isotope rubidium-82 [24]. The findings from this study indicate that chronic stress may gradually reduce blood flow to the coronary vessels and increase the risk of silent ischemia irrespective of typical chest pain or electrocardiographic changes, leading with the disease progression to impaired cardiac systolic function and consequently HF. Therefore, it is of utmost importance to search for additional interventions that can inhibit excessive neurohormonal activation characterized HF and hemodynamic responses to stress. Understanding the mechanisms responsible for the development of cardiovascular disease with the simultaneous use of preventive

methods of stress management can significantly reduce the incident of acute cardiovascular events.

HF progression, recurrent symptoms of exacerbation of the disease and associated hospitalisations exert a negative impact on patient quality of life (QOL). Depression is one of the most important factors determining QOL in HF patients, also contributing to social isolation [25]. Depressed mood and life exhaustion are strong predictors of shortened life expectancy, cardiovascular mortality and total mortality, irrespective of classical risk factors [26]. Fatigue often combined with emotional stress is another independent prognostic factor associated with deterioration of clinical parameters in HF patients [27]. Given that the current optimal HF treatment seems to be insufficient to halt the progression of the disease, searching for new treatments including pharmacological, non-pharmacological and surgical approaches seems fully justified.

### **Slow Breathing technique**

Among non-pharmacological methods, it is believed that slowing spontaneous breathing (SLOWB) rate below 10 breaths/minute may positively affect the regulation of the cardiovascular system. Previous studies showed that SLOWB reduces blood pressure (BP) [28,29], symptoms of anxiety and insomnia [30,31], and acute SLOWB decreases muscle sympathetic nerve activity (MSNA) [32].

Studies in HF patients have demonstrated that SLOWB reduces dyspnoea, increases saturation of peripheral blood, improves exercise tolerance and arterial baroreflex sensitivity [28,29]. The results of another pilot study showed that SLOWB with the use of RESPeRATE device (on average 6 breaths/minute) led to improvements in performance in New York Heart Association (NYHA class) in patients with systolic HF, left ventricle ejection fraction (LVEF), and a reduction in incidence of pulmonary pressure [30,31], and the degree of dyspnoea [32]. It has been found that the effect of SLOWB training on BP in chronic HF patients is marginal with low incidence of orthostatic hypotension [33]. The results of another study in patients with chronic HF showed improvements in physical performance, LVEF and a trend towards alleviation of sleep disorders [34]. Although the results of previous studies with the use



of SLOWB training in chronic HF are promising and its applicability seems to be justified, not all patients with chronic HF benefited from the use of breathing control exercise [32]. It should be emphasised that the previous studies of SLOWB therapy in chronic HF had some limitations, among others related to short-term use (on average 4 minutes of control breathing rate at 6 breaths/minute) [28,29] or were limited to 4-12 weeks in patients with chronic HF and included patients at various stages of disease progression without the use of optimal therapy including pharmacological and/or interventional therapies [28,30,32,34]. No previous studies have evaluated the impact of regular respiratory training on prognostic factors in chronic HF in longer observation than three months follow-up. Given that increased sympathetic activity is a major pathophysiological mechanism underlying chronic HF (as detailed in publication No. 1) and associated respiratory instability, which directly leads to exacerbation of HF [35], the aim of the present dissertation was to comprehensively evaluate the effect of SLOWB in home setting on clinical, hemodynamic and prognostic parameters in stable patients with HFrEF, all of whom received optimal medical treatment as per current ESC guidelines [1].

## 8.2. Objectives

Determining the impact of long-term SLOWB using RESPeRATE device on hemodynamic and echocardiographic parameters, functional and clinical symptoms in patients with stable HF optimally treated pharmacologically.

Detailed objectives:

1. To investigate the impact of SLOWB on autonomic regulation of the circulatory system and prognostic parameters: 6-minute walk test (6MWT), functional cardio-pulmonary capacity (*ang. cardiopulmonary exercise test*, CPET), heart rate variability (HRV) and LVEF in patients with HF.
2. To determine the effects of SLOWB on the number of HF decompensation and hospital admission rates.
3. To assess the impact of long-term SLOWB training on patient compliance and QOL in HF patients.
4. To determine the usefulness of SLOWB on autonomic cardiovascular regulation in stable patients with HF.

### **8.3. Material and methods**

#### **Ethics of scientific research**

This project has been approved by the Independent Bioethics Committee for Scientific Research at the Medical University of Gdansk (GUMed), an approval number NKBBN/565/2014–2015 dated on the 12<sup>th</sup> January 2015. A copy of this consent has been attached to this dissertation.

Written informed consent was obtained from all patients before study enrolment. This study was conducted at the 1<sup>st</sup> Department of Cardiology, GUMed. Participants were recruited from Outpatient Cardiology Clinics of University Clinical Centre.

#### **Study group**

This study included a group of 21 stable patients (women and men) aged 20-75 with chronic HFrEF (LVEF < 40%) diagnosed according to the updated definition of HF as per 2016 ESC guidelines. The study group included patients who met the criteria for the diagnosis of the disease and were optimally treated, and for whom treatment has not been modified for at least 6 weeks prior to study recruitment.

#### **Inclusion criteria**

- stable patients with LVEF < 40% without exacerbation of HF within 4-6 weeks,
- optimal medical treatment  $\geq$  6 weeks prior to enrolment,
- informed, written consent for participation in the study.

#### **Exclusion criteria**

- acute coronary syndrome (ACS)  $\leq$  3 months,
- percutaneous coronary intervention (PCI)  $\leq$  3 months,
- coronary artery bypass grafting (CABG)  $\leq$  6 months,

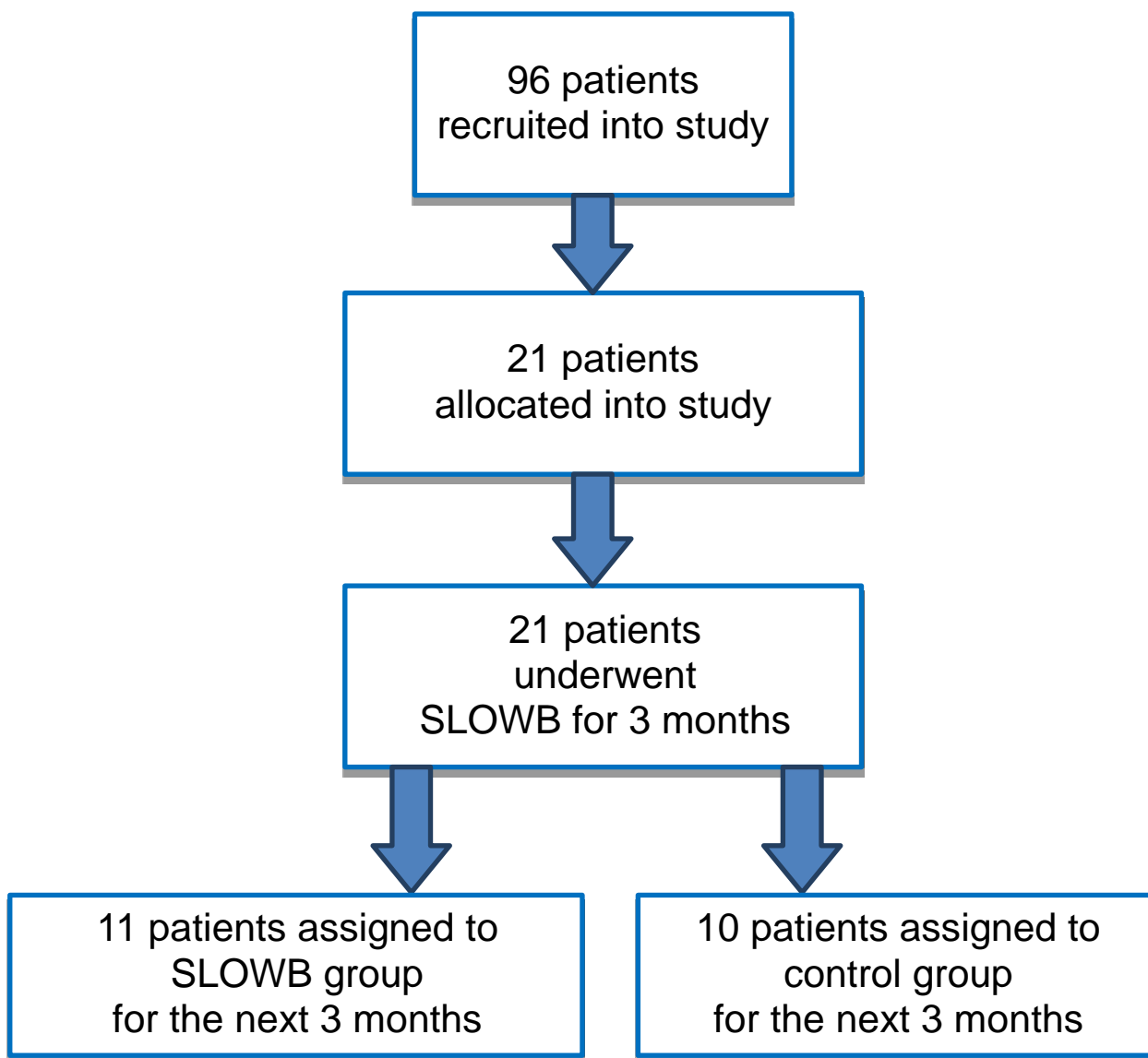
- stroke  $\leq$  6 months,
- lung diseases: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory failure, active respiratory infection,
- active major depression,
- alcoholism,
- non-compliance.

### **Study protocol**

Patient were randomized into the two study groups:

**Group 1** – patients who performed respiratory training in home setting with the use of RESPeRATE device (< 10 breaths/minute for 15 minutes twice daily) for 6 months.

**Group 2** – patients who performed the same respiratory training in home setting for 3 months followed by a 3-month observation period.

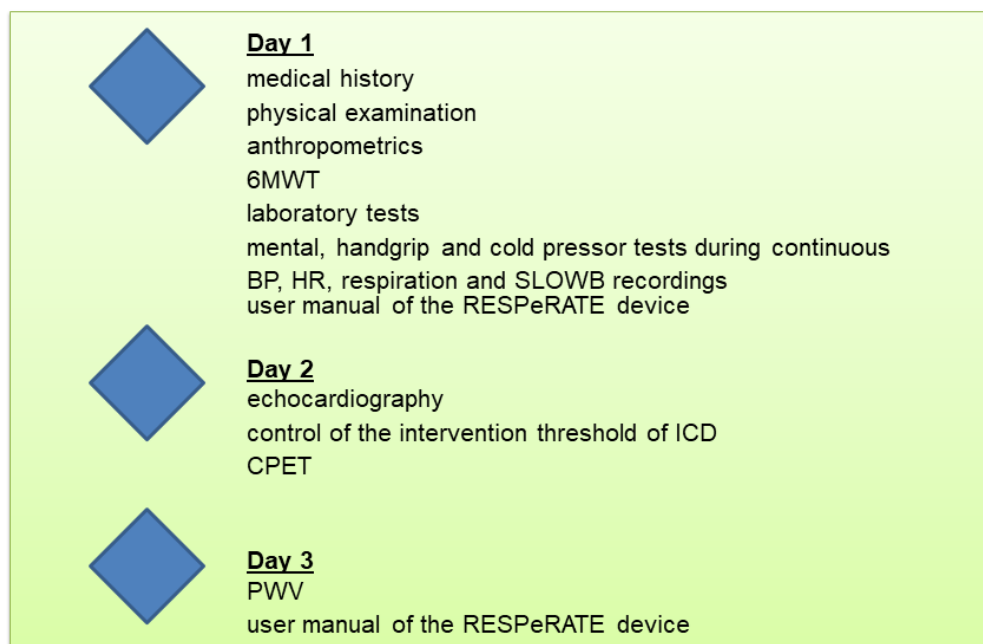


**Figure 2.** Modified scheme of patient recruitment into study (detailed description in publication No. 2).

Each patient was examined during three separate visits, i.e. at baseline, and then at 3- and 6-months follow-up (Figure 3). Each visit took place during a 3-day hospitalisation, during which following tests were performed:

- laboratory plasma biochemical tests (morphology, B-type natriuretic peptide (BNP), electrolytes, creatinine, uric acid, fasting glucose, cardiac enzymes, eGFR),
- echocardiography,
- 24-hour electrocardiogram recording (ECG) using Holter method,

- 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM),
- 6-MWT,
- pulse wave velocity (PWV),
- cardiopulmonary exercise test (CPET),
- MacNew quality of life questionnaire,
- continuous non-invasive measurement of arterial pressure (Finometer Medical System), ECG and respiration (ADInstruments System),
- laboratory tests (isometric, arithmetic, cold pressor tests).



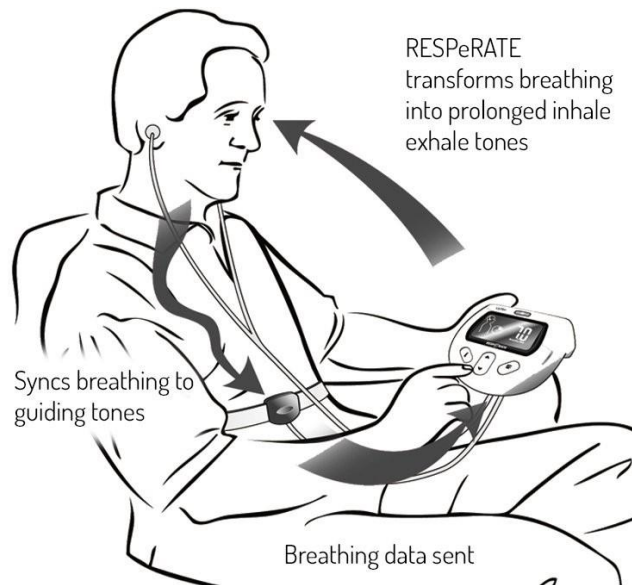
**Figure 3.** Study protocol of performed tests during one of the three visits (at baseline, after 3- and 6-months follow-up).

Detailed methodology of the performed tests such as: 6MWT, CPET, echocardiography, ABPM, holter ECG and PWV have been described in publication No. 2.

The MacNew QOL assessment questionnaire and the laboratory tests such as handgrip test, arithmetic test and cold pressor test have been described in publication No. 3.

## **Slow breathing with the use of RESPeRATE device**

The RESPeRATE (Intercure Ltd., Nothern Industrial Area, Israel) is a device consisting of a main unit with display, headphones and breathing belt, design to learn how to adapt to slow gradual breathing which is synchronised with the rhythm of the hearing sound. After starting, RESPeRATE automatically analyses patient's individual breathing pattern based on the chest (thoracic pattern) or abdomen (abdominal pattern) registered with the respiratory belt. RESPeRATE creates a personalised melody, stimulating patient to breath slowly to achieve a "therapeutic breathing zone" below 10 breaths/minute. Patients participating in this study performed two a 15-minute SLOWB sessions (30 minutes daily). Patients were instructed to breathe effortlessly, in a quiet room and in a convenient position according to instructions manual. A PhD candidate contacted participants once a week to collect information stored in the device memory. Among others number of sessions and therapeutic minutes (< 10 breaths/minute) during the week, the average number of breaths at the beginning and at the end of the session, degree of synchronization of breath with the rhythm of audible sounds and the number of breaths correctly registered by the breathing belt were collected. The SLOWB technique using RESPeRATE device has been described in detail in publication No. 2.



**Figure 4.** RESPeRATE device and demonstration of the use by the patient.



### **Characteristics of the study group (described in detail in publication No. 2 and publication No. 3)**

Among 96 recruited patients with diagnosed chronic HF, after screening according to inclusion and exclusion criteria 21 patients (publication No. 2) with severe HFrEF (Table 1) were enrolled into study protocol. Among the study group, ischemic etiology of chronic HF was confirmed in 9 (43%) patients, and in 12 (57%) patients non-ischemic etiology was confirmed. In the study group, 8 (38%) patients had a history of myocardial infarction, 3 (14%) patients were diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation and 2 (10%) patients with permanent atrial fibrillation. Eight (38%) patients were previously diagnosed with arterial hypertension, 5 (24%) patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD) defined as  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  was diagnosed in 6 (29%) patients. Past interventional therapies included PCI in 6 (29%) patients, CABG was previously performed in 3 (13%) patients, 16 (76%) had implantable cardioverter–defibrillator (ICD), whereas 7 (33%) patients were treated with cardiac resynchronization therapy (CRT).

**Table 1.** Characteristics of the study population including medications.

<b>Parameter</b>	<b>Number (n=21)</b>
Age (years)	52±17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28±4
Waist circumference (cm)	100±16
Hip circumference (cm)	103±13
Gender (males)	16 (76%)
ACEI	18 (86%)
ARB	3 (14%)
BB	100%
MRA	100%
Furosemide	11 (52%)
Torasemide	9 (43%)
Statins	14 (67%)
Aspirin	5 (47%)
Anticoagulants	12 (57%)
Haemoglobin (g/dl)	14.3±1.1
BNP (pg/ml)	409.4±419.6
Potassium (mmol/l)	4.4±0.3
Sodium (mmol/l)	138.5±2.5
Glucose (mmol/l)	108.4±22.8
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.5±31.3

Data are expressed as mean±SD.

## **Statistical analysis**

Data were expressed as the mean arithmetic value and standard deviation (mean±SD). The effects of SLOWB on the studied parameters were evaluated with the use of one-way analysis of variance (ANOVA), which enabled comparison of variables between visits (0, 3, 6 months) within a group. The relationship between the examined parameters was assessed using linear correlation coefficient and methods of multivariate regression analysis. Variables between visits 0 and 3 months were evaluated using the Student's parametric test. The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the distribution. Statistical analysis was performed using SigmaPlot version 13.0.0.83 (Systat Software, Inc. Leadtools, Dundas Software, LTD. Reg. No. 775201235). The P value < 0.05 was considered statistically significant.

#### **8.4. Discussion of publication results included in the dissertation**

Dissertation was presented in the form of three publications in peer-reviewed scientific journals (PubMed list).

The first review article entitled “*Sympathetic activation in chronic heart failure: the potential benefits of interventional therapies*” concerns the HF problem in the light of current data, mechanisms underlying etiopathogenesis and progression of the disease with the crucial role of SNS and potential treatment methods (i.e. pharmacological and non-pharmacological) directed to the pathogenesis and progression of HF.

Publication No. 2 entitled “*Long-term effects of device-guided slow breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction*” presents the acute and long-term effects of SLOWB using the RESPeRATE device on clinical, hemodynamic and prognostic parameters in stable patients with severe HF (goal 1 and goal 2 of the dissertation).

Publication No. 3 entitled “*Slow breathing improves cardiovascular reactivity to mental stress and health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction*” presents the impact of SLOWB on QOL in patients with HFrEF as well as acute and long-term effects of SLOWB training on BP and HR in response to provocative laboratory tests such as arithmetic, isometric and cold pressor tests (goal 3 and goal 4 of the dissertation).

##### **Publication No. 1**

An introduction to the dissertation is the review article entitled “*Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies*” published in the *Current Hypertension Reports* journal in 2016. This review article summarizes the crucial role of augmented neurohormonal activation in HF and justified the purpose of selected therapeutic interventions including invasive treatment methods aimed at restoring disturbed autonomic neural balance. This paper describes in detail therapeutic interventions aimed at reducing increased activation of the SNS including benefits of ivabradine therapy in patients with HF, non-invasive treatment with RESPeRATE device (SLOWB technique) and preliminary results of pilot studies in HF including interventional

approaches such baroreflex activation therapy (BAT), renal denervation (RDN), carotid body removal (CBR), vagal nerve stimulation (VNS) and phrenic nerve stimulation (PNS). Based on the current physiological and pathophysiological knowledge, the findings derived from numerous studies indicate an increase in SNS activity which is a hallmark of chronic HF and demonstrates a direct correlation between MSNA and deterioration of LVEF, which contributes to the progression of the disease and adversely affects patient prognosis. In this context, it seems reasonable that patients with HF may benefit from the use of new therapeutic approaches aimed at inhibiting excessive sympathetic activation and subsequently lead to an increase in parasympathetic activity leading to the restoration of the disturbed balance of the autonomic nervous system.

## **Publication No. 2**

The original research manuscript entitled “*Long-term effects of device-guided slow breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction*” published online in the *Clinical Research in Cardiology journal* in 2018 was first to demonstrate the findings of acute and long-term SLOWB training with the use of RESPeRATE device on clinical, hemodynamic and prognostic parameters in stable patients with severe HFrEF (mean LVEF  $23,9\pm 5,8\%$ , mean $\pm$ SD). This study found that acute (15 minute) SLOWB training ( $18\pm 5$  vs  $8\pm 2$  breaths/minute) had not effects on continuous non-invasive measurement of systolic blood pressure (SBP) ( $113\pm 7$  vs  $112\pm 9$  mm Hg,  $P=0.12$ ), diastolic blood pressure (DBP) ( $88\pm 5$  vs  $88\pm 5$  mm Hg,  $P=0.70$ ) and HR ( $64\pm 8$  vs  $65\pm 7$  bpm,  $P=0.31$ ), but improved oxygen saturation of peripheral blood ( $97\pm 2$  vs  $98\pm 2\%$ ,  $P=0.01$ ). At 3 months follow-up, SLOWB training (30 minutes daily) led to a reduction in office BP ( $P<0.001$ ), but had no impact on central or ambulatory BP measurements. There were no episodes of orthostatic hypotension over the course of the study. Following 3 months of SLOWB with the use of RESPeRATE device, the reduction of the standard deviation of normal to normal intervals (SDNN)/square root of the mean squared differences between successive intervals (RMSSD) ratio was observed ( $P<0.05$ ) indicating improvement of vagus nerve activity (parasympathetic system).

One-way analysis of variance showed improvements in physical

performance parameters such as 6MWT and respiratory exchange ratio (RER) during the 6-month follow-up in Group 1, but not in Group 2. In this study cohort, no unfavorable progression in echocardiographic parameters were observed. In group 1, in patients using SLOWB with the RESPeRATE device for 6 months, no hospitalizations due to HF exacerbation or associated deaths were observed.

In group 2, between 3- and 6-month follow-up (in a non-breathing training period), two patients were hospitalized due to HF decompensation, two patients died (one death due to HF exacerbation, second death due to sudden cardiac arrest associated with epileptic seizure).

SLOWB technique with the use of RESPeRATE device was well tolerated by the entire study group.

### **Publication No. 3**

In the original research manuscript entitled “*Slow breathing attenuates cardiovascular reactivity to stress and improves health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction*” published in the *Cardiology Journal* in 2019, the effects of acute and long-term SLOWB training on BP and HR in response to the three provocation tests including arithmetic, isometric and cold pressor test were discussed. This study found that the initial values of SBP, DBP and HR increased in response to these laboratory tests, however the response of the circulatory system to the arithmetic test was more pronounced when compared to isometric and cold pressor tests, indicating that the stress alone leads to an increase in BP and HR levels despite significant impairment of cardiac function. Short-term (15 minutes) SLOWB produced a smaller increase in BP and HR during mental stress, however this effect was further attenuated (i.e. reduced BP and HR responses to mental stress) following 3 months of home SLOWB training. SLOWB had no effects on BP and HR changes during isometric or cold pressor tests.

The results of this study revealed that acute SLOWB significantly reduces cardiovascular response to mental stress in patients with severe HFrEF. Moreover, this study found that 3 months SLOWB home training leads to a further, significant attenuation of cardiovascular responses to mental stress which can

reflect a reduction of sympathetic component of the autonomic nervous system as indicated by an increase in HRV (publication No. 2). It should be emphasized that 3 months SLOWB training significantly improves QOL in the global function as well as in physical, emotional and social functions in patients with severe HFrEF that was independent of reduced hemodynamic responses during mental stress test. Considering the widespread distribution of depression in patients with severe HF, frequent decompensation of HF and poor patient prognosis, an improvement of QOL achieved with SLOWB may translate for better compliance and patient's better self-care. These results may help to plan future clinical research studies which will determine whether the reduction of the cardiovascular response to mental stress following SLOWB home training would improve outcomes of patients with HFrEF.

## **8.5. Conclusions**

Based on the analysis of own results presented in the form of publications the following conclusions were formulated:

1. Short-term (15 minutes) respiratory training using the RESPeRATE device by improvements in lung ventilation may reduce clinical symptoms and a subjective feeling of dyspnea associated with severe HF.
2. Long-term 3 months SLOWB home training improves functional capacity and positively affects the activity of vagus nerve in high risk patients with severe HFrEF, irrespective of the underlying etiology of disease (ischemic or non-ischemic)
3. SLOWB home training is not associated with episodes of orthostatic hypotension suggesting that it can be safely implemented in patients with severe HFrEF without the risk of discontinuation of the lifesaving, optimal pharmacotherapy.
4. Both short-term and long-term SLOWB reduces cardiovascular response to mental stress in patients with severe HFrEF. SLOWB further attenuates cardiovascular responses to mental stress over time and improves health-related QOL which can be an effective tool in the prevention of adverse cardiovascular events.

In conclusion, the present findings indicate that SLOWB home training using the RESPeRATE device, when appropriately used (target goal of therapeutic breathing < 10 breaths/minute) through the beneficial effects on cardiovascular regulation may slow the progression of HF and improve patient prognosis even in severe HFrEF patients who received all available treatment options, irrespective of the underlying etiology. These results are the first to determine the long-term effects of SLOWB home training in patients with severe HFrEF, and can help to plan further studies on SLOWB technique in chronic HF patients.



## 9. Piśmiennictwo

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol* 2016; 74 (10):1037-1147.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137 (12):e67-e492.
3. Riedel O, Ohlmeier C, Enders D, Elsasser A, Vizcaya D, Michel A, et al. The contribution of comorbidities to mortality in hospitalized patients with heart failure. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (6):487-497.
4. Krone M, Dufner V, Wagner M, Gelbrich G, Ertl G, Heuschmann PU. Public funding for medical research in relation to the burden of disease caused by cardiovascular diseases and neoplasms in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (9):737-744.
5. Kirchhof G, Lindner JF, Achenbach S, Berger K, Blankenberg S, Fangerau H, et al. Stratified prevention: opportunities and limitations. Report on the 1st interdisciplinary cardiovascular workshop in Augsburg. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (3):193-200.
6. Gierczyński J, Wróblewski T, Gilewski M. Priorytety zdrowotne w kontekście demograficznego i gospodarczego rozwoju Polski. Wnioski i rekomendacje na przykładzie niewydolności serca. 2018.
7. Opolski G, Ozieranski K, Lelonek M, Balsam P, Wilkins A, Ponikowski P. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127 (10):657-665.
8. Schrotten NF, Damman K, Valente MA, Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al. Long-term changes in renal function and perfusion in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2016; 105 (1):10-16.
9. Khoury S, Carmon S, Margolis G, Keren G, Shacham Y. Incidence and outcomes of early left ventricular thrombus following ST-elevation

- myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2017; 106 (9):695-701.
10. Baumann S, Werner N, Ibrahim K, Westenfeld R, Al-Rashid F, Sinning JM, et al. Indication and short-term clinical outcomes of high-risk percutaneous coronary intervention with microaxial Impella(R) pump: results from the German Impella(R) registry. *Clin Res Cardiol* 2018; 107 (8):653-657.
  11. Escher F, Kuhl U, Lassner D, Poller W, Westermann D, Pieske B, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol* 2016; 105 (12):1011-1020.
  12. Miro O, Gil VI, Martin-Sanchez FJ, Jacob J, Herrero P, Alquezar A, et al. Short-term outcomes of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction after acute decompensation according to the final destination after emergency department care. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107 (8):698-710.
  13. Aggarwal R, Mirzan H, Chiu N, Steinkamp J. Heart failure and the discrepancy between trials of intensive blood pressure management: an analysis of individual patient data. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107 (7):565-569.
  14. Rauch G, Kieser M, Binder H, Bayes-Genis A, Jahn-Eimermacher A. Time-to-first-event versus recurrent-event analysis: points to consider for selecting a meaningful analysis strategy in clinical trials with composite endpoints. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107 (5):437-443.
  15. Stiermaier T, Santoro F, Graf T, Guastafierro F, Tarantino N, De Gennaro L, et al. Prognostic value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Takotsubo syndrome. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107 (7):597-606.
  16. Morbach C, Buck T, Rost C, Peter S, Gunther S, Stork S, et al. Point-of-care B-type natriuretic peptide and portable echocardiography for assessment of patients with suspected heart failure in primary care: rationale and design of the three-part Handheld-BNP program and results of the training study. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107 (2):95-107.
  17. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14 (5):385-392.

18. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 243:133-165.
19. Frohlich H, Torres L, Tager T, Schellberg D, Corletto A, Kazmi S, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2017; 106 (9):711-721.
20. Ishihara S, Gayat E, Sato N, Arrigo M, Laribi S, Legrand M, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016; 105 (12):971-980.
21. Bornheimer R, Shea KM, Sato R, Weycker D, Pelton SI. Risk of exacerbation following pneumonia in adults with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2017; 12 (10):e0184877.
22. Riegel B, Lee S, Hill J, Daus M, Baah FO, Wald JW, et al. Patterns of adherence to diuretics, dietary sodium and fluid intake recommendations in adults with heart failure. *Heart Lung* 2019.
23. Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17 (10).
24. Deanfield JE, Kensett M, Wilson RA, Shea M, Horlock P, Delandsheere CM, et al. Silent Myocardial Ischemia Due to Mental Stress. *Lancet* 1984; 2 (8410):1001-1005.
25. Freedland KE, Carney RM, Rich MW. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin* 2011; 7 (1):11-21.
26. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, Lukaschek K, Johar H, Fang XY, et al. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis* 2017; 257:224-231.
27. Perez-Moreno AC, Jhund PS, Macdonald MR, Petrie MC, Cleland JGF, Bohm M, et al. Fatigue as a Predictor of Outcome in Patients With Heart Failure. *Jacc-Heart Fail* 2014; 2 (2):187-197.
28. Grossman E, Grossman A, Schein MH, Zimlichman R, Gavish B. Breathing-control lowers blood pressure. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (4):263-269.

29. Meles E, Giannattasio C, Failla M, Gentile G, Capra A, Mancina G. Nonpharmacologic treatment of hypertension by respiratory exercise in the home setting. *Am J Hypertens* 2004; 17 (4):370-374.
30. Meuret AE, Wilhelm FH, Roth WT. Respiratory biofeedback-assisted therapy in panic disorder. *Behav Modif* 2001; 25 (4):584-605.
31. Khalsa SB. Treatment of chronic insomnia with yoga: a preliminary study with sleep-wake diaries. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2004; 29 (4):269-278.
32. Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Parati G, Narkiewicz K. Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (4):739-746.
33. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J, Hajric R, Roskamm H, Frey AW. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1998; 351 (9112):1308-1311.
34. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105 (2):143-145.
35. Parati G, Malfatto G, Boarin S, Branzi G, Caldara G, Giglio A, et al. Device-guided paced breathing in the home setting: effects on exercise capacity, pulmonary and ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Circ Heart Fail* 2008; 1 (3):178-183.
36. Kawauchi TS, Umeda IK, Braga LM, Mansur AD, Rossi-Neto JM, Sousa AGDR, et al. Is there any benefit using low-intensity inspiratory and peripheral muscle training in heart failure? A randomized clinical trial (vol 106, pg 676, 2017). *Clinical Research in Cardiology* 2017; 106 (9):764-765.
37. Ekman I, Kjellstrom B, Falk K, Norman J, Swedberg K. Impact of device-guided slow breathing on symptoms of chronic heart failure: a randomized, controlled feasibility study. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13 (9):1000-1005.
38. Drozd T, Bilo G, Debicka-Dabrowska D, Klocek M, Malfatto G, Kielbasa G, et al. Blood pressure changes in patients with chronic heart failure undergoing slow breathing training. *Blood Pressure* 2016; 25 (1):4-10.

39. Kawecka-Jaszcz K, Bilo G, Drozd T, Debicka--Dabrowska D, Kielbasa G, Malfatto G, et al. Effects of device-guided slow breathing training on exercise capacity, cardiac function, and respiratory patterns during sleep in male and female patients with chronic heart failure. *Polish Archives of Internal Medicine-Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2017; 127 (1):8-15.
40. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, et al. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104 (4):418-423.

## 10. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Lachowska K, Gruchała M, Narkiewicz K, Hering D. Sympathetic activation in chronic heart failure: potential benefits of interventional therapies. *Current Hypertension Reports* 2016; 18: 51.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-016-0660-7>

Lachowska K, Bellwon J, Narkiewicz K, Gruchała M, Hering D. Long-term effects of device-guided slow breathing in stable heart failure patients with reduced ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology* 2019;108(1):48-60.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-018-1310-7>

Lachowska K, Bellwon J, Moryś J, Gruchała M, Hering D. Slow breathing improves cardiovascular reactivity to mental stress and health-related quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Cardiology Journal* 2019.

[https://journals.viamedica.pl/cardiology\\_journal/article/view/61859](https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/61859)

## **11. Źródła finansowania pracy**

Praca została sfinansowana ze środków statutowych (ST-85/2015) Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i częściowo z Grantu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (01/2007).