Warszawa, 19.03.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Rosławieckiej pt. „Wpływ leczenia miażdżycowych zwężeń tętnic nerkowych metodą przezskórnej angioplastyki na funkcję nerek oraz ciśnienie tętnicze."

Recenzent: Prof. dr hab. med. Adam Witkowski

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Agnieszki Rosławieckiej jest zbiorczym opracowaniem 3 artykułów (2 opublikowanych, odpowiednio w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019;129 (11): 747-760 i w Postępach w Kardiologii Interwencyjnej 2020; 16, 1 (59) oraz 1 zgłoszonego do pisma Atherosclerosis – praca w recenzji). W dwóch pracach doktorantka jest pierwszą autorką, w trzeciej – drugą. Wszystkie w/w pisma posiadają współczynnik oddziaływania (Impact Factor). Wszystkie artykuły są poświęcone zagadnieniu przezskórnej angioplastyki (PTA) zwężeń tętnic nerkowych. Lista cytowań jest wyczerpująca (240 pozycji), doktorantka załączyła również oświadczenia współautorów prac dokumentujące jej istotny udział w ich powstaniu.

W początkowych rozdziałach pracy doktorskiej autorka dokładnie omawia zagadnienia ogólne, takie jak anatomia tętnic nerkowych, definicję istotnego zwężenia tętnicy nerkowej (RAS) i epidemiologię RAS oraz etiologię, patogenezę i następstwa RAS oraz diagnostykę i leczenie RAS. W/w rozdziały mają duży walor dydaktyczny. Głównym celem pracy jest ocena wpływu PTA na ciśnienie tętnicze i funkcję nerek u chorych z istotnym RAS. Ponadto autorka wymienia 5 celów szczegółowych.

Z rozdziału „Materiał i Metodyka" wynika, że do badań w/w 3 artykułach włączono 229 pacjentów (51.5% mężczyzn), w średnim wieku 65.3 lat, przy czym u większości z nich (211 pacjentów, 92%) zwężenia tętnic nerkowych miały tło miażdżycowe, u pozostałych przyczyną była dysplazja włóknisto-mięśniowa, zapalenie w obrębie ściany tętnicy nerkowej lub uraz.

Użyte metody statystyczne nie budzą zastrzeżeń.

W pierwszym artykule opublikowanym w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej poświęconym zabiegom PTA z użyciem stentów u 211 pacjentów z miażdżycowym RAS autorka dowiodła, że częstość dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych

(MACCE) wyniosła w grupie 206 chorych z co najmniej 6-miesieczmnym okresem obserwacji 30.6%. W modelu wieloczynnikowym proporcjonalnego ryzyka Coxa niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia MACCE były: płeć męska, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, hiperlipidemia i współistniejące zwężenie miażdżycowe w kontralateralnej tętnicy nerkowej > 30%. Doktorantka zidentyfikowała także niezależne czynniki ryzyka dla poszczególnych składowych MACCE, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Ponadto z przeprowadzonej analizy wynika, że czynnikami warunkującymi istotną poprawę rokowania u pacjentów poddanych zabiegom PTA miażdżycowych zwężeń tętnic nerkowych są: poprawa wartości eGFR przekraczająca 11 ml/min/1,73 m2 w kontrolnym badaniu wykonanym 12 miesięcy po zabiegu PTA oraz spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) ≥20 mmHg lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) ≥5 mmHg po 12 miesiącach od skutecznej rewaskularyzacji.

W drugiej pracy opublikowanej w Postępach w Kardiologii Interwencyjnej autorka zajęła się czynnikami wpływającymi na wystąpienie nawrotu zwężenia (restenozy) po zabiegach PTA tętnic nerkowych. Analizie poddano 210 pacjentów z RAS, przy czym główną ich przyczyną była miażdżyca. Restenozę zidentyfikowano w 36 (14,5%) z 248 poszerzanych tętnic nerkowych u 30 (14,3%) chorych. Bardzo istotną informacją jest ustalenie, że częstość występowania restenozy różniła się w zależności od etiologii RAS i wynosiła 0% dla dysplazji włóknisto-mięśniowej, 17% dla etiologii miażdżycowej i 60% dla RAS o etiologii zapalnej. W analizie Kaplana-Meiera przeżycie wolne od restenozy w całej grupie chorych po 1, 3 i 5 latach wynosiło odpowiednio 93,4- 85,2-84,1% i różniło się istotnie w zależności od etiologii zwężenia tętnicy nerkowej.

W obserwacji 1, 2, 3 i 7-letniej wolnych od restenozy pozostało odpowiednio 100-100-100-100% pacjentów leczonych z powodu RAS na tle dysplazji włóknisto-mięśniowej: 95,6- 92-88-83,9% chorych z miażdżycowym RAS, oraz 71,4-39,7-39,7-39,7% chorych z RAS o etiologii zapalnej ($p<0,001$). Doktorantka wykazała również, że przypadki restenozy można skutecznie leczyć przy pomocy kolejnego zabiegi PTA, jednak z ryzykiem ponownego nawrotu zwężenia wynoszącego 20.8%.

W trzecim artykule, powiązanym metodologicznie z pierwszym i dotyczącym wyłącznie RAS na tle miażdżycowym autorka udowodniła, że jest możliwe przewidywanie przed zabiegiem PTA parametrów, na podstawie których można przewidzieć jego długookresową

skuteczność, definiowaną jako wzrost eGFR >11 ml/min/1,73 m2 lub redukcję SBP ≥20 mmHg lub redukcję DBP ≥5 mmHg.

W dalszym ciągu doktorantka wysuwa ważne, oparte o uzyskane wyniki hipotezy, że aby pacjent mógł odnieść istotne korzyści z zabiegu PTA w aspekcie poprawy funkcji nerek muszą być spełnione następujące kryteria: wyjściowo obecna dysfunkcja nerek, ale ze wskaźnikiem eGFR >30 ml/min/1,73 m2, dane z ultrasonografii dopplerowskiej (DUS) na wciąż zachowaną względną elastyczność tętnic nerkowych i wewnątrznerkowych oraz wymiar nerki świadczący o braku jej atrofii (tzw. kryteria żywotności nerki). Im więcej pacjent spełnia kryteriów, tym większa szansa na poprawę funkcji nerek po zabiegu. Szanse na poprawę eGFR maleją w razie konieczności stosowania polifarmakoterapii nadciśnienia tętniczego z użyciem co najmniej 4 leków przed rewaskularyzacją miażdżycowego RAS.

W aspekcie poprawy ciśnienia tętniczego – dla uzyskania poprawy ciśnienia - przed zabiegiem wartości SBP i DBP muszą być nie niższe niż 150 mmHg oraz 85 mmHg, pomimo leczenia farmakologicznego Wartości ciśnienia łatwiej jest zredukować po zabiegu gdy zabieg dotyczy zwężeń obustronnych lub zwężenia tętnicy zaopatrującej jedyną czynną nerkę. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej redukcji SBP maleje gdy mamy do czynienia z progresją zwężenia tętnicy nerkowej w obserwacji przedzabiegowej.

Na podstawie analizy w/w 3 artykułów doktorantka wyciąga 9 wniosków, które logicznie korespondują z celami pracy oraz wynikami przeprowadzonych analiz. Podsumowując stwierdza, że uzyskane wyniki pozwalają wskazać grupę chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych, którzy mają największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z przezskórnej rewaskularyzacji RAS, zarówno w odniesieniu do poprawy ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz rokowania sercowo-naczyniowego jak i uniknięcia nawrotu zwężenia.

Zagadnienia do dyskusji:

1. Strona 43 rozprawy doktorskiej: na podstawie analizy Coxa zdefiniowano jako jeden z czynników ryzyka MACCE kontralateralne zwężenie tętnicy nerkowej > 30%. U ilu pacjentów takie zwężenie było istotne i czy w związku z tym było również poddane zabiegowi PTA?
2. Strona 44 rozprawy doktorskiej: autorka nie podała w rozprawie, jakie techniki PTA stosowano w grupie 210 pacjentów z różną etiologią RAS. Jednak a artykułu oryginalnego opublikowanego w Postępach w Kardiologii Interwencyjnej wynika, że zwężeniach o etiologii miażdżycowej implantowano stenty (wyłącznie metalowe? czy także uwalniające lek?), u pacjentów z FMD wykonywano zabieg przezskórnej angioplastyki balonowej, co jest zgodne z

obecnym stanem wiedzy, a u pacjentów ze zwężeniem o etiologii zapalnej implantowano przede wszystkim (u ilu pacjentów?) stenty uwalniające lek (DES) – przy czym w tej właśnie grupie częstość restenozy była największa – 60%. Brakuje dyskusji dotyczącej relacji wysokiej częstości występowania nawrotu zwężenia w tej grupie chorych do etiologii zwężenia i stentów metalowych versus DES. Z drugiej strony należy zauważyć, że ta grupa była mała – tylko 8 pacjentów.

Podsumowując, uważam że rozprawa doktorska lek. med. Agnieszki Rosławieckiej reprezentuje bardzo wysoki poziom naukowy i przynosi cenne dane, w mojej opinii przede wszystkim te, które dotyczą przewidywania długookresowej skuteczności zabiegów angioplastyki tętnic nerkowych. Praca ma także niewątpliwe walory dydaktyczne. Najlepszą ocenę badaniom naukowym doktorantki wystawia fakt, że zostały one opublikowane w pismach z IF. W związku z tym zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. med. Agniszki Rosławieckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Adam Witkowski
Kierownik Kliniki Kardiologii I Angiologii Interwencyjnej
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie