

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Agnieszki Rosławieckiej pt.: „*The impact of stent-assisted angioplasty of atherosclerotic renal artery stenosis on renal function and blood pressure*”

(„*Wpływ leczenia miażdżycowych zwężeń tętnic nerkowych metodą przezskórnej angioplastyki na funkcję nerek oraz ciśnienie tętnicze*”)

Zwężenie tętnic nerkowych (RAS) to problem tyleż kontrowersyjny co istotny. Obecność RAS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością jednak w szerokiej populacji chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych leczonych endowaskularnie sukces zabiegowy nie przekłada się w sposób jednoznaczny na oczekiwane wyniki kliniczne zarówno w odniesieniu do funkcji nerek, jak i kontroli ciśnienia tętniczego czy występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w dalszej obserwacji.

Uderzająca rozbieżność pomiędzy przesłankami patofizjologicznymi rewaskularyzacji RAS, a jej zróżnicowanymi wynikami, zarówno w odniesieniu do wpływu na ciśnienie tętnicze, funkcję nerek jak i rokowanie odległe, sugeruje, że problem nadal nie jest wystarczająco zbadany.

Z jednej strony istnieją doniesienia o spektakularnym efekcie rewaskularyzacji z wyleczeniem nadciśnienia tętniczego włącznie, czy poprawą funkcji nerek umożliwiającą zaprzestanie dializ, z drugiej strony efekt kliniczny skutecznego technicznie zabiegu rewaskularyzacji RAS, zwłaszcza o etiologii miażdżycowej, jest trudny do przewidzenia u poszczególnych chorych. Powoduje to, że podejmowanie ryzyka zabiegowego w świetle aktualnych badań kontrolowanych nie znajduje uzasadnienia w szerokiej populacji chorych z rozpoznaniem RAS. Aktualnym problemem pozostaje wyodrębnienie chorych, którzy odnoszą korzyści z rewaskularyzacji i brakuje ewidencji i klinicznie użytecznych kryteriów selekcji tych chorych, u których rewaskularyzacja powinna być leczeniem rozważanym, a nawet preferowanym.

W chwili obecnej nie dysponujemy także wystarczającą wiedzą dotyczącą czynników warunkujących nawrót zwężenia po zabiegu, objawów restenozy, jej konsekwencji oraz optymalnego leczenia.

CELE PRACY

Celem pracy było wyodrębnienie chorych, którzy odnoszą korzyści z rewaskularyzacji w przeciwieństwie do tych, u których bilans korzyści i ryzyka nie usprawiedliwia leczenia zabiegowego. Podjęto próbę szczegółowej analizy wpływu rewaskularyzacji na funkcję nerek, ciśnienie tętnicze i rokowanie sercowo-naczyniowe, z uwzględnieniem szeregu czynników demograficznych, zabiegowych, ultrasonograficznych i klinicznych, zwłaszcza w kontekście wyodrębnienia predyktorów poprawy. Podjęto także próbę analizy czynników warunkujących nawrót zwężenia po zabiegu, objawów restenozy, jej konsekwencji oraz wyników leczenia.

MATERIAŁ I METODYKA

Rozprawę doktorską zaplanowano jako cykl tematycznych publikacji a badania wchodzące w skład niniejszego cyklu zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Protokoły badań zostały ocenione i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną (KBET/392/B/2003). Wszyscy uczestnicy wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Do badania włączono 229 pacjentów, w średnim wieku 65,3 (od 20 do 85) lat, 118 (51,5%) mężczyzn, w tym 211 chorych z istotnym ARAS, oraz 18 chorych z RAS o innej etiologii (dysplazja włóknisto-mięśniowa, vasculitis oraz uraz), u których wykonano zabieg angioplastyki zwężonej tętnicy nerkowej (PTA) w latach 2003 do 2017.

Przed zabiegiem oceniano dane demograficzne, czynniki ryzyka miażdżycy, obraz kliniczny i historię choroby, z uwzględnieniem przebytych incydentów sercowo-naczyniowych i zabiegów rewaskularyzacyjnych, wykonywano badanie ultrasonograficzne tętnic nerkowych i nerek, badania biochemiczne z oceną parametrów funkcji nerek (kreatynina, wartość wskaźnika filtracji eGFR) oraz pomiary wartości ciśnienia tętniczego.

Wskazaniem do rewaskularyzacji była zweryfikowana w badaniu inwazyjnym obecność RAS istotnego anatomicznie (>50% redukcji średnicy światła) i/lub czynnościowo (gradient skurczowego ciśnienia przez zwężenie >20 mmHg w warunkach podstawowych lub wartość cząstkowej rezerwy przepływu FFR <0,8 w warunkach hyperemii) przy obecności objawów nadciśnienia tętniczego i/lub dysfunkcji nerek.

Decyzje co do rewaskularyzacji każdorazowo podejmowane były indywidualnie, w oparciu o całość obrazu klinicznego z uwzględnieniem dynamiki i stopnia kontroli prezentowanych objawów.

Dodatkowymi wskazaniami do zabiegu do były: obrzęki płuc u 2,8% chorych, objawy niestabilnej dusznicy bolesnej bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych u 4,7%, RAS współistniejące z pojedynczą czynną nerką u 14,2% chorych, przy czym u znacznego odsetka chorych wskazania nakładały się.

Większość zabiegów została wykonana z dostępu udowego, w przypadku braku tego dostępu lub trudnych warunków anatomicznych z dostępu promieniowego lub ramieniowego. Wobec dominującej etiologii miażdżycowej RAS implantacja stentu była strategią rutynową. Angioplastykę balonową jako leczenie docelowe stosowano w dysplazji włóknisto-mięśniowej. Skuteczny zabieg definiowano jako rezydualne zwężenia $\leq 30\%$ i/lub średni gradient przez zwężenie ≤ 10 mmHg. Do powikłań okołozabiegowych zaliczono powikłania występujące w okresie wewnątrzszpitalnym.

Po zabiegu pacjenci byli kontrolowani po 3-6 i 12 miesiącach, a następnie odstępach rocznych. Średni okres obserwacji wynosił 53 ± 41 miesięcy (od 1 do 163 miesięcy). Kontrola obejmowała wywiad, ocenę kliniczną, badanie ultrasonograficzne tętnic nerkowych (DUS) oraz pomiar ciśnienia tętniczego z odnotowaniem zmian w stosowanej terapii hypotensyjnej, poziom kreatyniny i odpowiadający mu wskaźnik eGFR.

Dokumentowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACCE) takich jak: zawał serca (MI), udar mózgu (IS), zgon sercowy, a także zabiegi rewaskularyzacji w innych obszarach naczyniowych. Przypadki restenozy w miejscu angioplastyki były analizowane w oparciu o całość obrazu klinicznego a w uzasadnionych sytuacjach weryfikowane angiograficznie i poddawane rewaskularyzacji.

Dane gromadzono w formie elektronicznej. Zmienne jakościowe zostały zaprezentowane w formie częstości i odsetków. Zmienne ilościowe zostały przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe dla zmiennych o rozkładzie normalnym, lub jako mediana i rozkład międzykwartyłowy dla zmiennych bez rozkładu normalnego. Ocenę normalności rozkładu zmiennych wykonano przy pomocy testu Shapiro-Wilka.

Analiza przeżycia wolnego od incydentów sercowo-naczyniowych restenozy została wykonana w oparciu o model Kaplana-Meier'a oraz test log-rank celem oceny różnic statystycznych pomiędzy grupami.

Zmienne o potwierdzonym rozkładzie normalnym były analizowane przy pomocy testów parametrycznych (test T-Studenta dla zmiennych zależnych i niezależnych). W przypadku zmiennych bez rozkładu normalnego stosowano testy nieparametryczne (U Manna - Whitney'a, Wilcoxon). Różnice między zmiennymi nominalnymi oceniono przy pomocy testu Chi².

Predyktory zdarzeń sercowo-naczyniowych badano przy użyciu wieloczynnikowej regresji logistycznej oraz wieloczynnikowego modelu proporcjonalnych hazardów wg Cox'a. Celem identyfikacji czynników predykcyjnych występowania MACCE czy poprawy funkcji nerek i kontroli ciśnienia tętniczego w obserwacji odległej wykonywano analizę jednoczynnikową wg modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Zidentyfikowane tym sposobem zmienne, które osiągnęły wartość statystyczną $p < 0.1$, włączono do analizy wieloczynnikowej modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, celem identyfikacji niezależnych parametrów rokowniczych. Wyniki tej analizy zostały przedstawione jako ryzyko hazardu oraz 95% przedział ufności. W przypadku zmiennych ilościowych, takich jak poziom kreatyniny, wartość eGFR, wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, analizowano punkty odcięcia dla wartości najlepiej charakteryzującej rokowanie w oparciu o krzywą ROC z wyliczeniem pola powierzchni pod krzywą oraz punktów optymalnej czułości i swoistości

dla predykcji badanego czynnika. Analiza statystyczna została wykonana w programie Statistica 12.0 oraz 13.0. Istotność statystyczną testów przyjęto na poziomie $p < 0,05$.

UZYSKANE WYNIKI I OMÓWIENIE PRAC

Wyniki przedstawiono w 3 publikacjach.

W pracy pt.: "Determinants of long-term outcome in patients after percutaneous stent-assisted intervention on renal artery steno-occlusive atherosclerotic disease" oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji miażdżycowych zwężeń tętnic nerkowych, oceniono wpływ zabiegu PTA na funkcję nerek i kontrolę ciśnienia tętniczego, oraz dokonano identyfikacji czynników predykcyjnych występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz identyfikacji czynników warunkujących poprawę rokowania u chorych z RAS po zabiegu.

W grupie 211 pacjentów w średnim wieku $66,5 \pm 9,8$ (34-85) lat, poddanych rewaskularyzacji miażdżycowego zwężenia tętnicy potwierdzono wysoką, ponad 99% skuteczność zabiegu PTA i bezpieczeństwo z częstością powikłań 2,84%, przy śmiertelności 0,47%

Po 12 miesiącach od zabiegu PTA stwierdzono istotną redukcję średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) o 12 mmHg ($148,4 \pm 24$ vs 136 ± 19 mmHg, $p < 0,001$), rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) o 5 mmHg (81 ± 14 vs 76 ± 12 mmHg, $p < 0,001$) oraz wykazano poprawę eGFR o 4 ml/min/1,73 m² (54 ± 22 vs 58 ± 23 ml/min/1,73 m², $p = 0,001$). W okresie obserwacji o medianie 47 miesięcy, częstość MACCE wynosiła 30,6%, śmiertelność ogólna u 23,3%, a sercowo-naczyniowa 13,6%. Zawał serca wystąpił u 11,1% chorych a udar niedokrwienny u 7,3%.

Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia MACCE okazały się: płeć męska, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, hiperlipidemia, współistniejące zwężenie miażdżycowe w kontralateralnej tętnicy nerkowej $>30\%$. Natomiast ryzyko wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego (CVD) związane było z: płcią męską, obecnością zmian miażdżycowych $>50\%$ średnicy światła w co najmniej 2 dodatkowych obszarach tętnicznych, wywiadem przebytej uprzednio rewaskularyzacji w zakresie innego terytorium tętniczego, przebytym przełomem nadciśnieniowym, współistniejącym zwężeniem miażdżycowym w kontralateralnej tętnicy nerkowej. Wykazano, że poprawa wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej szacowanego według formuły MDRD przekraczająca 11 ml/min/1,73 m² w kontrolnym badaniu wykonanym 12 miesięcy po zabiegu PTA związana jest z istotną 46% redukcją częstości MACCE oraz 58% redukcją częstości CVD w obserwacji odległej. Spadek wartości SBP o ≥ 20 mmHg lub DBP o ≥ 5 mmHg po 12 miesiącach od skutecznej rewaskularyzacji RAS był niezależnie związany z 90% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w obserwacji.

Punkty progowe związane z redukcją ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych osiągnęło 45,6% pacjentów w odniesieniu do spadku DBP przekraczającego 5 mmHg i 34,9% w odniesieniu do spadku SBP ≥ 20 mmHg oraz 23,8% pacjentów w odniesieniu do wzrostu eGFR ponad 11 ml/min/1,73 m².

W pracy pt.: "Long-term outcomes and determinants of recurrent stenosis after renal artery angioplasty in hypertensive patients with renovascular disease" dokonano oceny częstości, czynników predykcyjnych oraz symptomatologii nawrotu zwężenia po skutecznej PTA RAS. Badaniem objęto 210 pacjentów leczonych zabiegiem przezskórnej angioplastyki z powodu objawowego RAS, których obserwowano następnie przez minimum 6 miesięcy przy medianie czasu obserwacji 48 miesięcy. Nawrót zwężenia zidentyfikowano w 36 (14,5%) z 248 poszerzanych tętnic nerkowych u 30 (14,3%) chorych leczonych zabiegiem PTA. Pacjenci z rozpoznaniem restenozy charakteryzowali się częstszym występowaniem hiperlipidemii ($p=0,007$), etiologią zapalną RAS ($p < 0,001$) i tendencją do częstszego występowania cukrzycy ($p=0,07$) oraz miażdżycy tętnic obwodowych ($p=0,073$). U pacjentów z restenozą podczas zabiegu angioplastyki częściej stosowano predilatację ($p=0,006$) i implantowano stent o niższej średnicy ($p=0,001$) w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono nawrotu zwężenia.

Pacjenci z nawrotem zwężenia charakteryzowali się znamienne słabiej wyrażonym spadkiem lub brakiem spadku ciśnienia tętniczego oraz słabszą poprawą lub wręcz spadkiem wartości wskaźnika eGFR.

W analizie ROC wyznaczono następujące wartości parametrów charakterystycznych dla restenozy: spadek SBP o mniej niż 1 mmHg, spadek DBP o mniej niż 2 mmHg, wzrost stężenia kreatyniny powyżej 22 $\mu\text{mol/l}$, spadek wartości wskaźnika eGFR w stosunku do wartości wyjściowej oraz średnicę implantowanego stentu ≤ 5 mm. Jako niezależne czynniki ryzyka nawrotu zwężenia po PTA zidentyfikowano: brak spadku ciśnienia tętniczego, wzrost wartości wskaźnika eGFR o mniej niż 0,17 ml/min/1,73 m², średnica implantowanego stentu ≤ 5 mm oraz etiologia zapalna RAS. 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.

Wykazano, że udokumentowane przypadki restenozy można skutecznie leczyć ponowną angioplastyką, z ryzykiem ponownego nawrotu zwężenia wynoszącym 20,8%.

W pracy pt.: "Predictors of the blood pressure and renal function following renal artery stenting for atherosclerotic renal artery disease" poszukiwano predyktorów istotnego spadku ciśnienia skurczowego, rozkurczowego oraz poprawy funkcji nerek po zabiegu PTA RAS, przyjmując za istotne wartości zidentyfikowane w pierwszej publikacji, tj. spadek SBP o co najmniej 20 mmHg i spadek DBP o co najmniej 5 mmHg oraz wzrost filtracji kłębuszkowej o co najmniej 11 ml/min/1,73 m².

Badaną grupę stanowiło 197 chorych w średnim wieku $66,3 \pm 9,7$ lat, u których udało się uzyskać diagnostyczny obraz DUS z pomiarem przepływów nerkowych i śródnerkowych.

Na podstawie analizy jedno i wieloczynnikowej ustalono niezależne czynniki predykcyjne poprawy po zabiegu oraz skonstruowano modele predykcyjne dla responderów zdefiniowanych w 3 kategoriach, mianowicie dla ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i funkcji nerek. Wyznaczone parametry z ich punktami „odcięcia”, włączono następnie do logistycznej wieloczynnikowej analizy wstecznej krokowej a następnie skonstruowano modele predykcyjne dla responderów w następujących 3 kategoriach:

Predyktory zidentyfikowane w odniesieniu do responderów SBP to: wyjściowe SBP przekraczające 145 mmHg pomimo farmakoterapii hipotensyjnej (OR 29,6, $p < 0,001$) oraz przebyty zawał serca (OR 4,2, $p = 0,007$), natomiast udokumentowana progresja ARAS okazała się być negatywnym predyktorem poprawy SBP (OR 0,25, $p = 0,041$) - z czułością na poziomie 86%, ze swoistością 81,7%, z predykcyjną wartością pozytywną 78,2% oraz z predykcyjną wartością negatywną 88,4% dla tak skonstruowanego modelu.

Model predykcyjny skonstruowany dla responderów DBP obejmuje następujące czynniki: wyjściowe SBP > 145 mmHg (OR 3,53, $p < 0,001$), wyjściowe DBP > 82 mmHg (OR 6,35, $p < 0,001$), zabieg angioplastyki jedynej czynnej nerki (OR 3,04, $p = 0,049$) lub obustronna rewaskularyzacja ARAS (OR 2,39, $p = 0,019$) - z czułością na poziomie 75,8%, ze swoistością 81,8%, z predykcyjną wartością pozytywną 84,7% oraz z predykcyjną wartością negatywną 71,7%.

Poprawy funkcji nerek (wzrost eGFR > 11 ml/min/1,73 m²) można oczekiwać u chorych: z wyjściowym stężeniem kreatyniny > 117 $\mu\text{mol/L}$, ale z wartością eGFR > 30 ml/min/1,73 m² (OR 2,36, $p = 0,012$), z łącznie RI $< 0,74$ oraz IRI $< 0,68$ (OR 4,84, $p < 0,001$), z długością nerki > 98 mm (OR 3,63, $p < 0,001$) oraz z wyłączeniem chorych przyjmujących co najmniej 4 leki hipotensyjne przed PTA jako negatywnym predyktorem poprawy eGFR (OR 0,44, $p = 0,023$) - z czułością na poziomie 42,9%, ze swoistością 92,3%, z predykcyjną wartością pozytywną 67,5% oraz z predykcyjną wartością negatywną 81,2%.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Rozprawa doktorska miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów angioplastyki RAS oraz próbę identyfikacji czynników prognostycznych w odniesieniu do kontroli wartości ciśnienia tętniczego, funkcji nerek i chorobowości sercowo-naczyniowej u chorych skutecznie

rewaskularyzowanych, jak również analizę zjawiska restenozy z uwzględnieniem czynników predykcyjnych i objawów tego niekorzystnego zjawiska.

Przeprowadzone badania pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Skuteczność zabiegów przezskórnej rewaskularyzacji RAS wynosi 99,2% przy częstości poważnych powikłań okołozabiegowych 2,84% w tym śmiertelności okołozabiegowej 0,47%, co czyni wewnątrznaczyniową rewaskularyzację tętnicy nerkowej procedurą skuteczną i stosunkowo bezpieczną w populacji wysokiego ryzyka charakteryzującej się m. in. wysokim odsetkiem współwystępowania udokumentowanej choroby wieńcowej (69,2%), miażdżycy wielopoziomowej (47,4%) i obniżonej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² u 61,6%).

2. Po skutecznej PTA obserwuje się zmienną redukcję wartości skurczowego (o średnio 12 mmHg) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (o średnio 5 mmHg) oraz poprawę funkcji nerek ocenianej wskaźnikiem eGFR (wzrost średnio o 4 ml/min/1,73 m²).

3. Predyktorami poprawy funkcji nerek (wzrost eGFR >11 ml/min/1,73 m²) są: dysfunkcja nerek (stężenie kreatyniny >117 μmol/L), ale z wartością wskaźnika eGFR przekraczającą 30 ml/min/1,73 m², niskie opory w tętnicy nerkowej i śródnerkowej (RI<0,77 oraz IRI<0,68) oraz wymiar nerki świadczący o braku jej atrofii, podczas gdy wysokie nadciśnienie tętnicze wymagające stosowania co najmniej 4 leków hipotensyjnych przed rewaskularyzacją zmniejsza szansę na poprawę eGFR.

4. Predyktorami redukcji ciśnienia tętniczego są: wysokie wartości ciśnienia tętniczego przed zabiegiem pomimo leczenia (>145 mmHg dla skurczowego i >80 mmHg dla rozkurczowego), zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki (dla DBP), przebyty zawał serca (dla SBP), natomiast prawdopodobieństwo uzyskania istotnej redukcji SBP maleje gdy mamy do czynienia z progresją zwężenia tętnicy nerkowej w obserwacji przedzabiegowej.

5. MACCE w odległej obserwacji dotyczy 1/3 chorych, a ich niezależnymi czynnikami ryzyka są płeć męska, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, hiperlipidemia oraz współistniejące zwężenie miażdżycowe w kontralateralnej tętnicy nerkowej > 30%. Czynniki ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego są: płeć męska, obecność zmian miażdżycowych >50% w co najmniej 2 dodatkowych obszarach tętnicznych, wywiad przebytej uprzednio rewaskularyzacji w zakresie innego terytorium tętniczego, przebyty przełom nadciśnieniowy, współistniejące zwężenie w kontralateralnej tętnicy nerkowej.

6. Poprawę rokowania warunkuje wzrost wskaźnika eGFR przekraczający 11 ml/min/1,73 m², redukujący częstość MACCE w odległej obserwacji o 46%, śmiertelność sercowo-naczyniową o 58% a osiągnąony u ¼ chorych oraz spadek wartości SBP □ 20 mmHg lub DBP □ 5 mmHg po 12 miesiącach od PTA, związany z 90% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, osiągnąony odpowiednio u 46 i 35% skutecznie chorych.

7. Nawrót zwężenia obserwowany w całej grupie u 14% chorych jest wybitnie zależny od etiologii zwężenia, praktycznie nie występując u chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową, wynosząc 17% u chorych z miażdżycową i sięgając 60% u chorych z zapalną etiologią zwężenia.

8. Niezależnymi predyktorami restenozy są: etiologia zapalna RAS, hiperlipidemia, mała średnica poszerzanej tętnicy, zaś objawami nawrotu zwężenia są: brak spadku lub wzrost ciśnienia tętniczego i brak poprawy lub pogorszenie funkcji nerek.

9. Nawrót zwężenia można skutecznie i bezpiecznie leczyć ponowną angioplastyką, przy częstości nawrotowej restenozy u 1/5 chorych.

Podsumowując, 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.

Summary

ENGLISH ABSTRACT

Renal artery stenosis (RAS) is a significant yet controversial pathology. Although RAS is linked to an increased mortality and it may be associated with hypertension and renal failure, in general population RAS correction by endovascular revascularization does not clearly translate into improved clinical outcomes in short- or long-term observation. Discrepancy between the RAS role in disease pathology and overall poor results of RAS revascularization calls for a more detailed examination of relationships between RAS and the pathophysiological aspects of its correction in responders and non-responders to revascularization. There are numerous reports of spectacular effects of RAS revascularization, including cure of hypertension or dialysis deferral but the clinical outcome of technically successful revascularization for RAS, particularly in atherosclerotic etiology, is often difficult to predict in individual patients. Thus one fundamental problem is to identify those RAS patients who would benefit from revascularization. In particular, clinically applicable selection criteria are needed to identify the patients in whom revascularization should be regarded as indicated. It is also important to identify the factors associated with recurrence of stenosis after successful PTA, the symptoms of restenosis, its clinical consequences, and optimal management.

AIMS

The primary aim of this work was to identify characteristics of patients who benefit from renal artery revascularization in contrast to those for whom the balance of benefits and risks would not justify interventional treatment. A detailed analysis of the effects of RAS revascularization on kidney function, blood pressure and cardiovascular outcomes was performed, taking into account a range of demographic, procedural, angiographic, ultrasonographic and clinical factors. One primary focus was the search for predictors of improvement. Moreover, search for restenosis factors and restenosis symptoms was performed.

METHODS

The PhD dissertation includes a series of three related publications. The research work was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, and the protocols were approved by the Jagiellonian University Bioethical Commission (KBET/392/B/2003). All participants gave informed consent to participate. Two hundred and twenty-nine patients aged 65.3 (20 to 85) years (51.5% men) were enrolled, including 211 patients with a significant atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) and 18 patients with RAS associated with another etiology (fibromuscular dysplasia - FMD, vasculitis or trauma). Revascularization (using, in all cases, the endovascular route) was performed by means of stent-assisted angioplasty between 2003 and 2017. Demographic data, risk factors of atherosclerosis, clinical symptoms and past history including cardiovascular incidents and revascularization procedures, were evaluated prior to the procedure. Other examinations included duplex ultrasound (DUS) evaluation of the renal arteries, systolic and diastolic blood pressure measurements (SBP, DBP), and blood tests with biochemical assessment of renal function parameters (creatinine and estimated glomerular filtration rate - eGFR). A significant RAS, verified anatomically (>50% diameter stenosis by quantitative angiography) and/or functionally (systolic pressure gradient >20 mmHg or hyperemic FFR <0.8), accompanied by symptoms of hypertension and/or renal dysfunction, was considered as an indication to revascularization but the entire clinical scenario, including symptoms dynamics and severity, were also taken into account. Additional pro-revascularization factors included recent pulmonary edema (2.8% patients), unstable angina in absence of significant coronary artery lesions (4.7%), and RAS of the single functioning kidney in 14.2% (note a not infrequent symptoms overlap). Majority of revascularization procedures were performed from the transfemoral access. Transradial or transbrachial access was used in case of

absent or increased-risk femoral access. Stent implantation was a routine strategy. Plain balloon angioplasty was rare and was largely limited to patients with fibromuscular dysplasia. Technical success was defined as residual stenosis $\leq 30\%$ and/or mean residual gradient ≤ 10 mmHg. Perioperative complications were defined as complications occurring during the in-hospital period. Post-revascularization follow-up was performed at 3-6 and 12 months, and was then annual. The average follow-up period was 53 months (range 1 to 163 months). The follow-up visits included clinical interview and examination, renal arteries DUS, blood pressure measurements, verification of hypotensive medications and blood sampling for serum creatinine concentration to estimate GFR. Major adverse cardiovascular events (MACCE) including myocardial infarction (MI), ischemic stroke (IS), cardiovascular death (CVD), and revascularization procedures were documented. In case of recurrent stenosis on noninvasive imaging, angiography was usually performed and, if needed, repeated PTA was performed. The data were collected in electronic database. Qualitative variables were presented in the form of absolute frequency and proportion (%). Quantitative variables were presented as a mean \pm standard deviation (SD) for variables with a normal distribution, or as a median and interquartile distribution for variables without normal distribution. The normality of the variable distribution was performed using the Shapiro Wolf test. Analysis of cardiovascular survival was based on Kaplan-Meier model and log-rank test to evaluate between-group differences. Variables with a confirmed normal distribution were further analyzed by parametric tests (T-Student test for dependent and independent variables). For variables without normal decomposition, non-parametric tests (U Mann - Whitney, Wilcoxon) were used. The differences between nominal variables were assessed by the Chi2 test. Predictors of cardiovascular events were analyzed by stepwise logistic regression and a multivariate proportional Cox model. To identify predictors of MACCE or improvement of kidney function and blood pressure control, univariate analysis was performed according to Cox's proportional model. The identified variables which have reached the statistical value of $p < 0.1$, were further included in multivariate Cox analysis. The results of this analysis were presented as odds ratio and a 95% confidence interval. For quantitative variables such as creatinine level, eGFR, systolic and diastolic blood pressure, cut-off points were determined by means of ROC curve to ensure optimal sensitivity and specificity of predictive value. Statistical analysis was performed in Statistica 13.0. Statistical significance of the tests was assumed at $p < 0.05$.

RESULTS SUMMARY AND PUBLICATIONS OVERVIEW

The results are presented in 3 peer-reviewed publications in PubMed-listed journals.

Determinants of long-term outcome in patients after percutaneous stent-assisted intervention on renal artery steno-occlusive atherosclerotic disease Agnieszka Roslawiecka, Anna Kablak-Ziembicka, Daniel Rzeznik, Piotr Pieniazek. Rafal Badacz, Mariusz Trystula, Tadeusz Przewlocki; Polish Archives of Internal Medicine 2019; 129 (11)

Long-term outcomes and determinants of recurrent stenosis after renal artery angioplasty in hypertensive patients with renovascular disease Agnieszka Roslawiecka, Anna Kablak-Ziembicka, Rafal Badacz, Daniel Rzeznik, Piotr Pieniazek, Mariusz Trystula, Tadeusz Przewlocki; Advances in Interventional Cardiology 2020, 16; 1 (59)

Predictors of the blood pressure and renal function response following renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis Anna Kablak-Ziembicka, Agnieszka Roslawiecka, Rafal Badacz, Andrzej Sokolowski, Daniel Rzeznik, Jacek Legutko, Krzysztof Zmudka, Tadeusz Przewlocki; Atherosclerosis – in review: ATH-D-19-01466

The first article, entitled "Determinants of long-term outcome in patients after percutaneous stent-assisted intervention on renal artery steno-occlusive atherosclerotic disease" assessed the safety and efficacy of PTA for RAS regarding kidney function and blood pressure control, as well as predictors of cardiovascular events. Predictors of improved outcome after RAS revascularization were searched for.

The work involved 211 patients aged 66.5 ± 9.8 (34-85) years, who underwent PTA for atherosclerotic RAS. Technical success was high ($>99\%$), with an overall complication rate of 2.84%, including

mortality rate of 0.47%. At 12 months a significant reduction in mean systolic blood pressure (SBP) values by 12 mm Hg (148.4 \pm 24 vs. 136 \pm 19 mmHg, $p < 0.001$), mean diastolic blood pressure (DBP) values by 5 mm Hg (81 \pm 14 vs. 76 \pm 12 mmHg, $p < 0.001$) and improvement of eGFR by 4 ml / min / 1.73 m² (54 \pm 22 vs, 58 \pm 23 ml / min / 1.73 m², $p = 0.001$) were noted.

During the median follow-up of 47-month MACCE rate was 30.6%, including an overall mortality of 23.3%, and cardiovascular death (CVD) in 13.6%. Myocardial infarction (MI) occurred in 11.1% of patients whereas ischemic stroke (IS) in 7.3%. The independent risk factors for MACCE were male gender, multivessel coronary artery disease, hyperlipidemia, concomitant atherosclerotic stenosis in contralateral renal artery $>30\%$. The prevalence of CVD was associated with male gender, any previous revascularization or concomitant atherosclerotic lesions $>50\%$ in at least 2 additional arterial territories (multilevel atherosclerosis) as well as presence of atherosclerotic stenosis in contralateral renal artery $>30\%$.

The improvement in the glomerular filtration rate estimated by MDRD formula (eGFR) exceeding 11 ml / min / 1.73 m² at 12 months after PTA was associated with a significant reduction in MACCE by 46% and a reduction in CVD by 58%. SBP reduction by ≥ 20 mmHg or DBP by ≥ 5 mmHg 12 months after PTA was independently associated with 90% reduction in the risk of ischemic stroke in long-term observation. The cut-off values associated with MACCE risk reduction were determined for 45.6% of patients with regard to DBP decrease exceeding 5 mmHg and 34.9% of patients with regard to SBP decrease by ≥ 20 mmHg while increase in eGFR of more than 11 ml / min / 1.73 m² predictive of MACCE reduction was documented in 23.8% of patients successfully revascularized for RAS.

The principal aim of investigations described in the second paper, entitled "Long-term outcomes and determinants of recurrent stenosis after renal artery angioplasty in hypertensive patients with renovascular disease" was to determine the incidence, predictors and symptoms of recurrent renal artery stenosis following technically successful PTA for RAS. The study included 210 patients treated with stent-assisted PTA for symptomatic RAS. Median follow-up was 48 months (minimal – 6 months).

Restenosis occurred in 36 of 248 revascularized renal arteries (per vessel rate 14.5%) in 30 patients (per patient rate 14.3%). Patients with RAS restenosis were more likely to have hyperlipidemia ($p=0.007$) and inflammatory etiology of RAS ($p < 0.001$). The RAS restenosis cohort showed a trend to more frequent diabetes ($p=0.070$) and peripheral artery atherosclerotic disease ($p=0.073$). Patients with restenosis were also characterized by more frequent predilatation(s) during index PTA ($p=0.006$) and smaller diameter of implanted stents ($p=0.001$) as compared to those without restenosis. Importantly, patients with restenosis showed a significantly lower (or absent) reduction of blood pressure values as well as a poorer improvement (or even decrease) of baseline eGFR. The cut-off points identified by ROC curve analysis, predictive of recurrent stenosis, were decrease of SBP by less than 1 mmHg, decrease of DBP by less than 2 mmHg, increase in serum creatinine concentration above 22 $\mu\text{mol/l}$ and decrease of eGFR value as compared to baseline values; as well as the diameter of the implanted stent ≤ 5 mm. Independent predictors of stenosis recurrence were the following: lack of decrease in initial blood pressure values, increase of the eGFR by less than 0.17 ml / min / 1.73 m² following PTA, diameter of the implanted stent ≤ 5 mm and the inflammatory etiology of RAS.

The incidence of restenosis was strongly associated with RAS etiology and was 0% for fibromuscular dysplasia, 17% for atherosclerotic RAS and 60% for RAS conditioned by inflammatory etiology. The study showed that restenosis can be effectively treated with re-angioplasty, with the risk of a further stenosis recurrence (re-restenosis) of 20.8%.

The third paper entitled "Predictors of the blood pressure and renal function following renal artery stenting for atherosclerotic renal artery disease" was focused on predictors of significant reduction of systolic and diastolic blood pressure, and improvement of kidney function after stent-assisted PTA for atherosclerotic RAS in relation to other cardiovascular outcome benefits. The cut-off values identified in the first publication were used (SBP decrease of at least 20 mmHg and DBP by at least 5 mmHg and an increase in glomerular filtration by at least 11 ml / min / 1.73 m²).

The study group included 197 patients aged 66.3 ± 9 years, with diagnostic DUS images that included an optimal reading of renal and intrarenal flows.

Based on univariate and multivariate analysis, independent predictors of improvement after PTA were identified. This was followed by construction of predictive models in 3 categories of pre-defined responders, in relation to with systolic and diastolic blood pressure and renal function.

SBP responder predictors were the following: baseline SBP > 145 mmHg (OR 0.29, $p < 0.001$), history of MI (OR 4.2, $p = 0.007$) while documented ARAS progression (OR 0.25, $p = 0.041$) was negative predictor of SBP improvement, with 86% sensitivity, 81.7% specificity and positive predictive value of 78.2% and negative predictive value of 88.4%.

DBP responder predictors included baseline SBP > 145 mmHg (OR 3.53, $p < 0.001$), baseline DBP > 82 mmHg (OR 6.35, $p < 0.001$), angioplasty of the single functioning kidney (OR 3.04, $p = 0.049$) and bilateral revascularization of ARAS (OR 2.39, $p = 0.019$), with 75.8% sensitivity, 81.8% specificity, positive predictive value of 84.7% and negative predictive value of 71.7%.

Renal function improvement (eGFR increase > 11 ml / min / 1.73 m²) was associated with baseline creatinine > 117 μ mol / L but with eGFR > 30 ml / min / 1.73 m² (OR 2.36, $p = 0.012$), RI < 0.74 and IRI < 0.68 (OR 4.84, $p < 0.001$), index kidney length > 98 mm (OR 3.63, $p < 0.001$) while requirement of at least 4 antihypertensive drugs before PTA (OR 0.44, $p = 0.023$) was negative predictor of eGFR improvement, with sensitivity 42.9%, specificity 92.3%, positive predictive value 67.5% and negative predictive value 81.2%.

CONCLUSIONS

On the basis of investigations series reported in the dissertation, the following conclusions were drawn:

1. Stent-assisted renal artery angioplasty is a highly effective and mostly safe method of RAS management, with technical success 99.2% and incidence of serious periprocedural complications 2.84%, including in-hospital mortality 0.47%. This is despite the high-risk patient profile including documented significant CAD (69.2%), multilevel atherosclerosis (47.4%) and renal dysfunction (eGFR < 60 ml / min / 1.73 m² in 61.6%).
2. Successful PTA is associated with a significant reduction in systolic (12 mmHg on average) and diastolic (5 mmHg on average) blood pressure and an improvement in renal function (average eGFR increase by 4 ml / min / 1.73 m²).
3. Renal function improvement (defined as eGFR increase > 11 ml / min / 1.73 m²) predictors are baseline kidney dysfunction (creatinine concentration > 117 μ mol / L) but with an eGFR value exceeding 30 ml / min / 1.73 m², low resistive index both in the renal artery and intra-renal (RI < 0.77 and IRI < 0.68), as well as index kidney length > 98 mm; while history of poor blood pressure control with documented multidrug regimen of at least 4 antihypertensive drugs reduces the chances of eGFR improvement.
4. Blood pressure reduction predictors are high blood pressure values prior to revascularization (> 145 mm Hg for systolic and > 80 mmHg for diastolic blood pressure despite maximized medical treatment), stenosis of the single functioning kidney (for DBP improvement), history of myocardial infarction (for SBP improvement), while documented history of ARAS progression reduces the chances of SBP improvement after PTA.
5. Long-term MACCE affects a large proportion (1 in 3) patients, most likely as a result of the baseline risk burden. Independent predictors of MACCE identified in the present work are the following: male gender, multivessel CAD, hyperlipidemia and concomitant atherosclerosis in the contralateral renal artery. CVD predictors include male gender, history of any previous revascularization or atherosclerotic lesions $> 50\%$ in at least 2 additional arterial territories, history of hypertensive crisis and concomitant atherosclerosis in the contralateral renal artery.

6. Improvement of outcome after PTA for RAS, manifested as a reduction of long-term MACCE (by 46%) and in CVD (by 58%) is associated with an increase in eGFR exceeding 11 ml / min / 1.73 m²; this can be achieved in a significant proportion (ie, one in every four) patients. Decrease in SBP by \square 20 mmHg or DBP by \square 5 mmHg 12 months after PTA is associated with a 90% reduction in the risk of ischemic stroke and can be achieved in, respectively, 46% and 35% of the successfully revascularized patients.

7. Restenosis rate is 14% and it is highly dependent on the etiology of RAS. In particular, in fibromuscular dysplasia patients the restenosis is practically absent, in patients with atherosclerosis patients the restenosis rate is 17% and in patients with inflammatory etiology it reaches 60%.

8. Independent predictors of restenosis are the following: inflammatory etiology of RAS, hyperlipidemia, small diameter of treated renal artery, and diabetes. The symptoms of stenosis recurrence are lack of decrease or an increase in blood pressure and lack of improvement (or worsening) kidney function.

9. Restenosis can be successfully (and safely) treated with repeated angioplasty, regarding subsequent stenosis recurrence in 1/5 patients.

To summarize: our investigation provide characteristics of potential responders to RAS revascularization and define the group of patients who most likely benefit in relation with improvement of renal function, blood pressure and cardiovascular outcome as well as long term patency of revascularized renal artery.