Streszczenie pracy doktorskiej lek. Pawła Kaczmarczyka

Promotor: dr hab. Paweł Maga, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: *„Endothelial function and blood flow parameters in patients undergoing endovascular treatment"*

(„Ocena funkcji śródbłonka oraz parametrów przepływu krwi u pacjentów poddanych zabiegom wewnątrznaczyniowym") – **cykl publikacji**

Wstęp:

Miażdżyca zarostowa dotyka z roku na rok coraz większej liczby pacjentów głównie z powodu ogólnego starzenia się naszej populacji, ale również z powodu zwiększającej się stale liczby pacjentów z cukrzycą czy otyłością. Zaburzenia funkcji śródbłonka mają duże znaczenie w patogenezie rozwoju miażdżycy zarostowej. Dlatego markery dysfunkcji śródbłonka są istotnymi narzędziami, które w udowodniony sposób pomagają w diagnozie i monitorowaniu miażdżycy. Należą do nich FMD (flow-mediated dilatation), RHI (reactive-hyperemia index) i aPWA (arterial pulse-waveform analysis). Inne narzędzia, jak ocena dynamiki przepływu krwi, zostały stworzone głównie do oceny wyników jej leczenia. Aktualnie większość pacjentów z objawową miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych jest leczona przy użyciu technik wewnątrznaczyniowych. Najbardziej zaawansowanym stadium miażdżycy zarostowej, związanej z zaburzeniami mikro- oraz makrokrążenia, jest krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych (CLTI). W oparciu o dokument TASC II (The Inter-Society Consensus for the Management of PAD) wiemy, że 25% pacjentów z krytycznym niedokrwieniem umrze w przeciągu roku, a dodatkowe 30% poddanych zostanie amputacji kończyny. Chorzy z krytycznym niedokrwieniem kończyn są znacząco bardziej obciążeni klinicznie (mają więcej chorób towarzyszących) w porównaniu do chorych z chromaniem przestankowym, wymagają ponadto pilnej rewaskularyzacji z użyciem bardziej zaawansowanych technik leczenia. To wszystko sprawia, że ta grupa chorych jest bardziej narażona na powikłania okołozabiegowe. Pomimo wspomnianych różnic między pacjentami z chromaniem przestankowym a chorymi z krytycznym niedokrwieniem kończyn, obie grupy chorych wspólnie wykazują dysfunkcję śródbłonka.

Cele pracy:

Celem zbioru prac, była ocena potencjalnego związku pomiędzy parametrami funkcji śródbłonka oraz dynamiką przepływu krwi a wynikami leczenia wewnątrznaczyniowego pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych. Rozumiejąc duże zróżnicowanie wśród chorych z PAD, dokonaliśmy ponadto osobnej analizy powyższych wyników u chorych z chromaniem przestankowym oraz u chorych z CLTI w obserwacji 12-miesięcznej.

Materiały i metody:

Badania miały charakter prospektywny, z 12-miesięczną kontrolą pozabiegową. Do badań włączeni zostali pacjenci z chormaniem przestankowym kończyn dolnych oraz pacjenci z objawami krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych, zakwalifikowani do leczenia wewnątrznaczyniowego. Oceniano funkcje śródbłonka głównie na podstawie FMD (flow mediated dilatation) oraz RHI (reactive-hyperemia index), natomiast w ocenie klinicznego zaawansowania choroby pomocne były wskaźniki kostka-ramię (ABI), paluch-ramię (TBI) i skala Rutherford. Po każdym zabiegu rewaskularyzacyjnym oceniano ponadto przy użyciu angiografii subtrakcyjnej przepływ krwi w zakresie tętnic podudzi (FC-frame count). Wyniki były oceniane przed zabiegiem, po zabiegu oraz kontrolowane po 1, 3, 6 i 12 miesiącach.

Wyniki i konkluzje:

W oparciu o pierwszą pracę, zauważono, że wyjściowe wartości FMD, IMT, RHI nie korespondowały z ilością punktów końcowych badania (ilością reinterwencji, zgonów, zawałów serca, amputacji oraz udarów mózgu) u pacjentów z objawową miażdżycą zarostową po leczeniu wewnątrznaczyniowym w obserwacji 12-miesięcznej.

Wśród wskaźników sztywności naczyń, wysokie przedzabiegowe wartości SEVR (the subendocardial viability ratio) związane były pozytywnie z wystąpieniem większej ilości reinterwencji, zgonów, zawałów serca, amputacji czy udarów mózgu. Ponadto większa liczba punktów końcowych występowała u pacjentów z hypercholesterolemią, paleniem tytoniu, niższym ciśnieniem rozkurczowym krwi czy niższymi wyjściowymi wartościami TBI. Pacjenci z wyjściowo występującymi objawami krytycznego niedokrwienia kończyn doświadczali większej ilości punktów końcowych badania w porównaniu do chorych z chromaniem.

Na podstawie wyników drugiej pracy udowodniono, że pacjenci z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych odnieśli większe korzyści z zabiegów rewaskularyzacyjnych w porównaniu do tych z chromaniem w kontekście wzrostu wskaźnika TBI czy gojenia ran. Pomimo to nie odnotowano trwałej poprawy w zakresie parametrów śródbłonka w żadnej z grup chorych.

W oparciu o trzecie badanie odnotowano, że szybszy przepływ krwi (mniesza ilość klatek) w zakresie naczyń podudzia predysponował do gorszych efektów klinicznych w obserwacji rocznej oraz większej liczby reinterwencji. Wolniejszy przepływ krwi w zakresie naczyń podudzi (wyższy wskaźnik FC) po zabiegach wewnątrznaczyniowych miał miejsce u chorych młodszych oraz prezentujących mniej zaawansowaną klinicznie chorobę.

Summary

Introduction:

The incidence of peripheral artery disease (PAD) increases are due to the aging population. Early diagnosis and adequate treatment could improve clinical outcomes. Several tools have been proven to accurately indicate peripheral atherosclerosis, like markers of endothelial dysfunction expressed as flow-mediated dilatation (FMD), reactive-hyperemia index (RHI) or arterial pulse-waveform analysis (aPWA) indices. Other markers like dynamics of blood flow were created to evaluate rate of progression of peripheral arterial disease and predict its treatment outcomes. Nowadays, most patients with clinically symptomatic lower limb atherosclerosis are treated with percutaneous transluminal angioplasty (PTA). The most advanced stage of PAD associated with macro- and microcirculatory, as well as rheological disorders is called critical limb ischemia (CLI). The Inter-Society Consensus for the Management of PAD estimates that 25% of patients diagnosed with CLI will die within 1 year and an additional 30% will undergo limb amputation. CLI patients typically present a spectrum of symptoms including pain during rest, non-healing ulcers, and tissue necrosis with gangrene. Comorbidities are more frequent in CLI patients, who require faster treatment access and more advanced procedural strategies. These facts make them more vulnerable to procedural complications. Despite clinical differences between patients with CLI and those with limb claudication (non-CLI), they both exhibit endothelial dysfunction.

Objective:

The aim of the current study was to assess the relationships between endothelial function indices, dynamics of blood flow and clinical outcomes in patients with PAD. Understanding the heterogeneity of patients with PAD, we compared also endothelial function, dynamics of blood flow and clinical outcomes distinguishing CLI from non-CLI patients after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) during a 12-month follow-up period.

Material and methods:

In these prospective, follow-up studies we enrolled CLI and non-CLI patients who underwent PTA. Endothelial function was assessed based on flow mediated dilatation (FMD), reactive-hyperemia index (RHI), while the ankle-brachial index, toe-brachial index and the Rutherford scale were used for peripheral artery disease progression evaluation. After the procedure, blood flow of all patent BTK arteries was assessed using frame count (FC). The results were assessed before PTA, as well as 1, 3, 6 and 12 months after the procedure.

Results and conclusions:

Based on the first study, we noted that baseline FMD, IMT and RHI values were not related to the number of study endpoints in patients with PAD after PTA during 12 months of follow-up. Among aPWA indices, higher baseline SEVR (the subendocardial viability ratio) values corresponded with an increased number of study endpoints such as the number of reinterventions, death, myocardial infarction, amputation or stroke. Furthermore, the larger number of study endpoints was related to history of hypercholesterolemia, longer history of smoking, lower diastolic blood pressure and lower baseline TBI. Patients with CLI at baseline had larger number of study endpoints during the one-year follow-up period compared to patients with claudication.

Second study proved, that patients with critical limb ischemia had better clinical response to revascularization than non-CLI patients (larger drop in the Rutherford scale, better increase in toe-brachial index), however, there was no persistent improvement in endothelial function after revascularization in either group.

In the third study we noted that patients with slower blood flow within below-the-knee arteries (higher FC) experienced significantly better clinical improvement within the follow-up period. Lower FC (faster blood flow) predisposed to worse clinical outcomes after angioplasty. The results suggest better clinical outcomes during the follow-up in patients with slower blood flow assessed by FC after endovascular interventions of the infrainguinal arteries.