

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO.

Jacek Mariusz Kądziela

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE/ ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.

Lekarz - 1997

Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski, dyplom nr 16061/29180/97 wydany w dniu 5.12.1997r.

Doktor nauk medycznych -2003

Stopień uzyskany w dniu 01.12.2003, nadany uchwałą Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego na podstawie rozprawy doktorskiej:

„Stężenie homocysteiny w osoczu a występowanie miażdżycy tętnic nerkowych i szyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym”

Promotor: Prof.dr hab.med. Witold Rużyłło

Specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych- 2006

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi , Dyplom nr 0705/2006.1/523 z dnia 11.04.2006r

Kierownik specjalizacji: Prof.dr hab.med. Witold Rużyłło

Specjalista w dziedzinie kardiologii – 2010

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi , Dyplom nr 0748/2010.2/64 z dnia 22.11.2010r

Kierownik specjalizacji: Prof.dr hab.med. Witold Rużyłło

Specjalista w dziedzinie hipertensjologii – 2015

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi , Dyplom nr 0788/2015.2/6 z dnia 25.11.2015r

Kierownik specjalizacji: Dr n.med. Hanna Janaszek-Sitkowska

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH/ ARTYSTYCZNYCH.

- 1997-1998, staż podyplomowy, Klinika Kardiologii Ogólnej, Instytut Kardiologii w Warszawie
- 1998-2004, młodszy asystent, Klinika Kardiologii Ogólnej, Instytut Kardiologii w Warszawie
- 2004-2010, asystent, Klinika Kardiologii Ogólnej, Instytut Kardiologii w Warszawie
- 2010-2014, asystent, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii w Warszawie
- od 1.01.2015 adiunkt, Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii w Warszawie

Po zakończeniu studiów na Akademii Medycznej w Warszawie i odbyciu rocznego stażu podyplomowego w Klinice Kardiologii Ogólnej Instytutu Kardiologii w Warszawie kierowanej przez Pana Prof. Witolda Rużyłło, w październiku 1998 roku rozpocząłem pracę na stanowisku młodszego asystenta w tejże klinice.

Od początku pracy, poza pracą kliniczną oraz szkoleniem w zakresie wykonywania zabiegów hemodynamicznych w Pracowni Hemodynamiki, interesowałem się pracą naukową dotyczącą czynników ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych oraz tętnic nerkowych i tętnic obwodowych, a w szczególności występowaniem hiperhomocysteinemii u pacjentów z chorobą wieńcową.

W latach 1999-2000 byłem wykonawcą pracy statutowej Instytutu Kardiologii pt. *„Hiperhomocysteinemia jako czynnik ryzyka miażdżycy”*, a w latach 2001-2002 kierownikiem pracy statutowej pt. *„Ocena częstości występowania mutacji C₆₇₇T genu dla reduktazy kwasu metylenotetrahydrofoliowego w populacji polskiej i jej związek z występowaniem choroby wieńcowej”*.

W latach 2000-2003 byłem wykonawcą grantu Komitetu Badań Naukowych pt. *„Ocena częstości występowania zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i ze zmianami miażdżycowymi w obrębie tętnic wieńcowych”* kierowanego przez dr n.med. Zofię Dzielińską. Praca ta zaowocowała powstaniem rozprawy doktorskiej pt. *„Stężenie homocysteiny w osoczu a występowanie miażdżycy tętnic nerkowych i szyjnych u pacjentów z*

chorobą wieńcową i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym”, która obroniłem 1 grudnia 2003 roku.

Moje dalsze zainteresowania naukowe dotyczyły pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. W szczególności interesowała mnie próba wyodrębnienia czynników prognostycznych poprawy ciśnienia tętniczego u pacjentów po zabiegach implantacji stentu do tętnicy nerkowej. Opublikowane wówczas niewielkie randomizowane badania kliniczne (EMMA, SNRASCG, DRASTIC) nie udowodniły jednoznacznie korzystnego wpływu zabiegu rewaskularyzacji tętnic nerkowych na przebieg nadciśnienia tętniczego. Próba znalezienia czynników rokowniczych wydawała się zatem kluczowa dla właściwej kwalifikacji pacjentów do zabiegu. Jednocześnie w Europie zaczęto wówczas wprowadzać do praktyki klinicznej nową metodę czynnościowej oceny zwężeń w tętnicach wieńcowych za pomocą pomiaru tzw. cząstkowej rezerwy przepływu FFR (*ang. fractional flow reserve*). Po odbyciu szkolenia dotyczącego cząstkowej rezerwy przepływu w European Heart House w Nicei w 2005 roku, wysunąłem hipotezę badawczą, że wynik FFR mierzony w tętnicach nerkowych może być predyktorem poprawy kontroli leczenia nadciśnienia tętniczego po zabiegu implantacji stentu. W 2006 roku uzyskałem grant Komitetu Badań Naukowych pt. *„Wartość prognostyczna pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu nerkowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zwężeniem tętnicy nerkowej poddawanych zabiegowi implantacji stentu do tętnicy nerkowej”*, którego byłem kierownikiem. Było to wówczas jedno z pierwszych w Europie badań podejmujących tę tematykę. Grant został zrealizowany we współpracy z Kliniką Nadciśnienia Tętniczego kierowaną przez Pana Profesora Andrzeja Januszewicza. Jako pierwszy w Polsce zacząłem stosować pomiar cząstkowej rezerwy przepływu w tętnicach nerkowych. Wyniki pracy zostały przedstawione w formie prezentacji ustnej w trakcie Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Paryżu w 2011 roku a następnie opublikowane w czasopiśmie Blood Pressure.

W 2006 roku uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych a w 2010 roku tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii. Jednocześnie w Pracowni Hemodynamiki wykonywałem zabiegi angioplastyki tętnic wieńcowych oraz nerkowych, a w 2008 roku uzyskałem certyfikat samodzielnego operatora wydany przez Asocjacje Interwencji Sercowo-Naczyniowych. Byłem również jednym z czterech kardiologów interwencyjnych wykonujących w Instytucie Kardiologii biopsje mięśnia sercowego.

Moje szczególne zainteresowania wciąż skupiały się na problematyce nadciśnienia, w tym opornego nadciśnienia tętniczego. W 2009 roku razem z Prof. Adamem Witkowskim jako drugi ośrodek w Polsce wprowadziliśmy w Instytucie Kardiologii metodę przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu pacjentów w opornym nadciśnieniem tętniczym. Pierwsze zabiegi wykonałem w ramach badania naukowego Symplicity- HTN 1 i HTN-2, w którym uczestniczyły Klinika Kardiologii Ogólnej i Klinika Nadciśnienia Tętniczego.

Bardzo obiecujące wyniki leczenia były przyczynkiem do wprowadzenia tej metody w innych ośrodkach w Polsce. Byłem jednym z współtwórców oraz koordynatorem Polskiego Rejestru Denerwacji RDN-POL Registry, w którym wzięło udział 11 ośrodków kardiologicznych. Jako proktor wprowadzałem metodę denerwacji nerek w 6 ośrodkach: w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, I Klinice Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego oraz Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Klinice Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Oddziale Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego w Zamościu.

Obecnie, pomimo pewnych kontrowersji związanych z głównymi wynikami randomizowanego badania Symplicity-HTN 3 (w którym zaobserwowano istotną redukcję ciśnienia również w podgrupie zabiegu pozorowanego, zwłaszcza u Afroamerykanów), kolejne jego analizy i wyniki późniejszych innych opublikowanych badań (np. Dener-HTN, Global Symplicity Registry) dostarczają dowodów na możliwość stosowania tej metody w ściśle określonych wskazaniach i przy prawidłowej kwalifikacji do zabiegu.

Wskazują na to również wyniki pilotażowego badania przeprowadzonego w Instytucie Kardiologii, którego jestem współautorem, opisującego potencjalny korzystny wpływ denerwacji nerek na przebieg obturacyjnego bezdechu sennego. To pierwsze na świecie doniesienie dotyczące tej tematyki zostało opublikowane na łamach *Hypertension* i było dotychczas cytowane aż 242 razy. Jego wyniki zostały również potwierdzone w rozszerzonym badaniu randomizowanym z grupą kontrolną, które przygotowywane jest obecnie do publikacji.

W ramach badań naukowych, wspólnie z Prof. Witkowskim i Prof. Januszewiczem wprowadzałem również inne systemy denerwacji nerek (system EnligHTN firmy St Jude

Medical, system One-shot firmy Covidien, zewnętrzną nieinwazyjną denerwację ultradźwiękami firmy Kona-Medical) oraz jako pierwszy w Polsce nową metodę wytwarzania terapeutycznej przetoki tętniczo-żylnej Rox-Coupler w leczeniu pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (*Lobo MD i wsp. Lancet 2015*). Zostałem zaproszony w charakterze eksperta do opracowania stanowiska dotyczącego kwalifikacji i wykonywania zabiegów denerwacji nerek, opublikowanego jako drugie opracowanie w tej dziedzinie w Europie w 2011 roku na łamach Kardiologii Polskiej.

Moje zainteresowania nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym obejmują również chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową. Od stycznia 2015 roku uczestniczę w polsko-francuskim programie ARCADIA-POL prowadzonym w Klinice Nadciśnienia Tętniczego oraz Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii. Jest to projekt badawczy, mający na celu pogłębioną ocenę kliniczną chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową. Włączono do niego już 190 chorych - pod względem liczebności jest to drugi rejestr w Europie. W ramach badania kontynuowana jest współpraca z wybitnym ośrodkiem – Kliniką Nadciśnienia Tętniczego (Prof. PF Plouin) oraz Zakładem Genetyki (Prof. X.Jeunemaitre, Dr J.Albuisson) Szpitala Georges Pompidou w Paryżu celem m.in. poszukiwania rodzinnego podłoża choroby.

Kolejną grupą pacjentów będącą w obszarze moich zainteresowań są chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym z powodu pierwotnego hiperaldosteronizmu. Dzięki współpracy z Kliniką Nadciśnienia Tętniczego, miałem możliwość wyjazdu w 2011 roku do Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu w Nijmegen, kierowanej przez Profesora Jacquesa Lendersa , gdzie pod okiem Kierownika Kliniki Radiologii Prof. Leo Schultze-Koola odbyłem szkolenie w zakresie cewnikowania żył nadnerczowych.

Badanie to jest złotym standardem w diagnostyce pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Niestety z powodu niskiego odsetka skutecznych pobrań próbek krwi z żył nadnerczowych badanie uznawano za bardzo trudne technicznie i wykonywano wówczas jedynie w nielicznych ośrodkach europejskich . Przed laty podejmowano w Polsce próby wykonywania tego badania w pracowniach radiologii, jednakże odstąpiono od tego z powodu trudności technicznych i wynikającego stąd wysokiego odsetka niediagnostycznych badań.

Po odbyciu szkolenia w Nijmegen i przygotowaniu logistycznym (m.in. wprowadzenie możliwości śródzabiegowego oznaczenia kortyzolemii w laboratorium Instytutu Kardiologii), w maju 2012 roku wykonałem pierwsze zabiegi cewnikowania żył nadnerczowych w Instytucie Kardiologii. Dzięki znakomitej współpracy Kliniki Nadciśnienia Tętniczego z ośrodkami w całej Polsce, liczba kierowanych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu wzrastała rokrocznie i jak dotąd wykonałem prawie 150 zabiegów cewnikowania żył nadnerczowych. Na bardzo wysoką skuteczność tego zabiegu miała wpływ znakomita współpraca z Kierownikiem Zakładu Radiologii Dr Ilona Michałowską, z którą przed zabiegiem analizowałem obrazy tomografii komputerowej nadnerczy.

Jestem osoba posiadającą największe doświadczenie w Polsce w wykonywaniu tych zabiegów. Do niedawna byłem jedyną osobą w Polsce wykonującą te zabiegi. W 2015 roku przeprowadziłem szkolenie dotyczące tej metody oraz pierwsze zabiegi w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Za osiągnięcia naukowe oraz wkład w upowszechnianiu nowych metod diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego zostałem nagrodzony nagrodą Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w dniu 21 października 2016 roku w trakcie XV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

W trakcie mojej pracy klinicznej zdobyłem bardzo duże doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów w nadciśnieniu tętniczym. Na co dzień, pracując w Klinice Kardiologii Ogólnej, a następnie po jej reorganizacji, w Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, kierowanej przez Profesora Adama Witkowskiego, jako kardiolog inwazyjny jestem konsultantem hemodynamicznym pacjentów z wtórnymi postaciami i opornym nadciśnieniem tętniczym, hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego. To skłoniło mnie do rozpoczęcia specjalizacji w dziedzinie hipertensjologii w 2012 roku - tytuł specjalisty w dziedzinie hipertensjologii uzyskałem w listopadzie 2015 roku.

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. 2016 R. POZ. 882 ZE ZM. W DZ. U. Z 2016 R. POZ. 1311.):

4.1. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO

Monotematyczny cykl publikacji pod tytułem:

„Zastosowanie nowych metod inwazyjnych w diagnostyce i leczeniu wybranych postaci wtórnego i opornego nadciśnienia tętniczego”

4.2. PUBLIKACJE UJĘTE W CYKLU

W skład cyklu wchodzi 6 publikacji:

1. **Kadziela J**, Witkowski A, Januszewicz A, Cedro K, Michałowska I, Januszewicz M, Kabat M, Prejbisz A, Kalińczuk Ł , Zieleń P, Michel-Rowicka K, Warchoł W, Rużyłło W.: Assessment of renal artery stenosis using both resting pressures ratio and fractional flow reserve – relationship to angiography and ultrasonography. Blood Pressure 2011 Aug;20(4):211-7. **IF=1,426 ; MNiSW=20**
2. **Kadziela J**, Januszewicz A, Prejbisz A, Michałowska I, Januszewicz M, Florczak E, Kalińczuk Ł, Norwa-Otto B, Warchoł E, Witkowski A. Prognostic value of renal fractional flow reserve in blood pressure response after renal artery stenting (PREFER study). Cardiology Journal 2013;20(4):418–422. **IF=1,215 ; MNiSW=20**
3. **Kadziela J**, Prejbisz A, Michałowska I, Adamczak M, Warchoł-Celińska E, Pregowska-Chwała B, Januszewicz M, Więcek A, Januszewicz A, Witkowski A. Relationship between hemodynamic parameters of renal artery stenosis and the changes of kidney function after renal artery stenting in patients with hypertension and preserved renal

function. Blood Press. 2015 Feb; 24(1): 30-4. **IF=1,808 ; MNiSW=15**

4. **Kądziała J**, Prejbisz A, Kostka-Jeziorny K, Dudek D, Narkiewicz K, Sadowski J, Lekston A, Gziut A, Więcek A, Buszman P, Kleinrok A, Kochman J, Czarnecka D, Januszewicz A, Witkowski A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycaemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry). Kardiol Pol. 2016;74(9):961-968. **IF=0,878 ; MNiSW=15**
5. Dekkers T, Prejbisz A, Schultze-Kool LJ, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, Arntz M, **Kądziała J**, Langenhuijsen JF, Kerstens MN, van den Meiracker AH, van den Born BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Januszewicz A, Ligthart-Naber AF, Makai P, Van der Wilt GJ, Lenders JWM, Deinum J: Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. Lancet, Diabetes and Endocrinology. 2016; 4(9): 739-746. **IF=16,320 ; MNiSW=45**
6. **Kądziała J**, Prejbisz A, Michałowska I, Kołodziejczyk-Kruk S, Schultze Kool L, Kabat M, Janaszek-Sitkowska H, Toutounchi S, Gałązka Z, Ambroziak U, Bednarczuk T, Januszewicz M, Ptasińska-Wnuk D, Hoffmann M, Januszewicz A, Witkowski A. A single center experience of the implementation of adrenal vein sampling procedure: impact on the diagnostic work-up in primary aldosteronism. Kardiol Pol. 2017;75 (1),: 28-34. **IF=0,878 ; MNiSW=15**

Sumaryczny **IF= 22.525**

Sumaryczna ilość punktów **MNISW= 130**

4.3. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WYŻEJ WYMIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

CEL NAUKOWY PRACY

Ocena zastosowania nowych metod inwazyjnych w diagnostyce i leczeniu pacjentów z wybranymi postaciami wtórnego i opornego nadciśnienia tętniczego.

Cele szczegółowe dotyczyły następujących podgrup pacjentów:

1. Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym spowodowanym zwężeniem tętnicy nerkowej o etiologii miażdżycowej– ocena przydatności pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu nerkowego (rFFR) jako czynnościowej oceny zwężenia tętnicy nerkowej.
2. Pacjenci z opornym nadciśnieniem tętniczym- ocena skuteczności metody przezskórnej denerwacji nerek w leczeniu pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym.
3. Pacjenci z wtórnym nadciśnieniem tętniczym w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu- ocena skuteczności cewnikowania żył nadnerczowych w schemacie diagnostycznym pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

4.3.1. PACJENCI Z NADCIŚNIENIEM NACZYNIOWO-NERKOWYM Z POWODU MIAŻDŻYCOWEGO ZWĘŻENIA TĘTNICY NERKOWEJ

Powyższego zagadnienia dotyczą 3 prace cyklu :

1. *Kadziela J, Witkowski A, Januszewicz A, Cedro K, Michałowska I, Januszewicz M, Kabat M, Prejbisz A, Kalińczuk Ł, Zieleń P, Michel-Rowicka K, Warchoń W, Rużyłło W.: Assessment of renal artery stenosis using both resting pressures ratio and fractional flow reserve – relationship to angiography and ultrasonography. Blood Pressure 2011 Aug;20(4):211-7. IF=1,426 ; MNiSW=20*
2. *Kadziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, Michałowska I, Januszewicz M, Florczak E,*

Kalińczuk Ł, Norwa-Otto B, Warchoń E, Witkowski A. Prognostic value of renal fractional flow reserve in blood pressure response after renal artery stenting (PREFER study). Cardiology Journal 2013;20(4):418–422 IF=1,215 ; MNiSW=20

- 3. Kądziała J, Prejbisz A, Michałowska I, Adamczak M, Warchoń-Celińska E, Pregowska-Chwała B, Januszewicz M, Więcek A, Januszewicz A, Witkowski A. Relationship between hemodynamic parameters of renal artery stenosis and the changes of kidney function after renal artery stenting in patients with hypertension and preserved renal function. Blood Press. 2015 Feb; 24(1): 30-4. IF=1,808 ; MNiSW=15*

WSTĘP

Zwężenie tętnicy nerkowej (ZTN) o etiologii miażdżycowej jest jedną z najczęstszych potencjalnie usuwalnych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego. Jest również przyczyną nefropatii niedokrwiennej, jak również czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Wzrost wykrywalności zwężenia tętnicy nerkowej oraz wprowadzenie pod koniec ubiegłego wieku stentów do leczenia inwazyjnego spowodowały bardziej agresywne podejście do leczenia tej choroby ukierunkowane przede wszystkim na redukcję nadciśnienia tętniczego i poprawę funkcji nerek. Niestety pomimo rozwoju technologicznego efekty leczenia wciąż nie były doskonałe. Wyleczenie lub poprawę kontroli ciśnienia tętniczego po zabiegu udawało się uzyskać u 70% pacjentów, zaś tylko średnio u co trzeciego chorego obserwowano poprawę wydolności nerek. Mając zatem na uwadze ograniczoną skuteczność leczenia interwencyjnego, najważniejszą kwestią wydawała się właściwa kwalifikacja chorych do zabiegu i próba wyodrębnienia czynników rokujących uzyskanie poprawy po leczeniu. Jednym z takich czynników mogła być dynamiczna ocena zwężenia tętnicy nerkowej za pomocą pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu (FFR- ang. *fractional flow reserve*).

FFR po raz pierwszy zaczęto stosować w badaniu tętnic wieńcowych. Jest to inwazyjna metoda fizjologicznej oceny istotności zwężenia tętnicy, określająca stosunek maksymalnego przepływu krwi przez zwężoną tętnicę do przepływu przez prawidłową tętnicę bez zwężenia. W praktyce pomiar wykonuje się wprowadzając prowadnik ciśnieniowy dystalnie do zwężenia, obliczając FFR jako iloraz średniego ciśnienia wewnątrznacyniowego za zwężeniem do średniego ciśnienia przed zwężeniem w trakcie maksymalnego przekrwienia (hiperemii) mięśnia sercowego. Spoczynkowy FFR (bez hiperemii) określono jako współczynnik Pd/Pa.

Przydatność pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu w tętnicach nerkowych nie została dobrze poznana. W momencie tworzenia hipotezy badawczej oraz aplikowania o grant Komitetu Badań Naukowych, opublikowane było jedynie jedno doniesienie zjazdowe na zjeździe Transcatheter Cardiovascular Therapeutics w 2004 roku, w którym przedstawiono wyniki pracy dotyczącej relacji pomiędzy nerkową cząstkową rezerwą przepływu (rFFR) a wynikami angioplastyki nerkowej w niewielkiej grupie 17 pacjentów. Postanowiłem zatem w ramach grantu naukowego ocenić potencjalną przydatność tej metody w kwalifikacji pacjentów do angioplastyki tętnicy nerkowej, jak również jej wartość prognostyczną w aspekcie poprawy nadciśnienia tętniczego i funkcji nerek po zabiegu.

CELE BADAŃ

- Określenie związku pomiędzy istotnością zwężenia tętnicy nerkowej ocenianą angiograficznie a dynamiczną oceną zwężenia za pomocą pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu nerkowego (współczynnik Pd/Pa , rFFR).
- Ocena związku pomiędzy współczynnikiem Pd/Pa i rFFR a wysokością ciśnienia tętniczego w okresie 6-miesięcznej obserwacji.
- Ocena związku pomiędzy współczynnikiem Pd/Pa i rFFR a funkcją nerek (ocenianą m.in. stężeniem kreatyniny i cystatyny C, wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego oraz wydalaniem albumin z moczem) w okresie 6-miesięcznej obserwacji.

Do badania włączono 44 pacjentów z co najmniej umiarkowanym zwężeniem tętnicy nerkowej u których wykonano m.in. następujące pomiary parametrów hemodynamicznych: Pd/Pa - iloraz średniego ciśnienia dystalnego (za zwężeniem) do średniego ciśnienia proksymalnego (przed zwężeniem) w warunkach spoczynkowych ; rFFR - cząstkowa rezerwa przepływu nerkowego ; TSPG (translesional systolic pressure gradient) - skurczowy gradient przezzwężeniowy; oraz oceniono parametry angiograficzne : MLD (minimal lumen diameter)- minimalną średnicę tętnicy w najwęższym punkcie zwężenia, DS (diameter stenosis)- stopień zwężenia.

WYNIKI PRACY NR 1

- Współczynnik Pd/Pa wyniósł w całej grupie 0.86 ± 0.12 i silnie korelował ze skurczowym gradientem przezzwężeniowym, minimalną średnicą tętnicy oraz stopniem zwężenia (współczynniki korelacji odpowiednio -0.92, 0.62 i -0.63; $p < 0.0001$)
- W całej grupie chorych średni rFFR wyniósł 0.79 ± 0.13 i również istotnie korelował z ze skurczowym gradientem przezzwężeniowym, minimalną średnicą tętnicy oraz stopniem zwężenia (współczynniki korelacji odpowiednio -0.88, 0.66 i -0.70; $p < 0.0001$)
- W analizie *Receiver Operating Characteristic*, największą czułość i specyficzność w identyfikacji istotnego angiograficznie (tj. powyżej 70%) zwężenia tętnicy nerkowej miały następujące punkty odcięcia: Pd/Pa < 0.93 i rFFR < 0.8 .

Zabieg implantacji stentu wykonano u 35 pacjentów z istotnym angiograficznie (powyżej 70%) zwężeniem tętnicy nerkowej. Przeprowadzono 6-miesięczną obserwację z oceną całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego.

WYNIKI PRACY NR 2

- W całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego, po 6 miesiącach od zabiegu nie zaobserwowano związku pomiędzy zmianą ciśnienia tętniczego (skurczowego / rozkurczowego) a wyjściową wartością współczynnika Pd/Pa ($-4/-3$ mmHg vs. $0/2$ mmHg, u pacjentów z nieprawidłowym vs prawidłowym współczynnikiem Pd/Pa), jak również wyjściowym pomiarem rFFR ($-2/-1$ mmHg vs. $-2/-0.5$ mmHg, u chorych z nieprawidłowym vs prawidłowym rFFR).

Przedstawione powyżej wyniki pracy dotyczące 6 miesięcznego okresu obserwacji zostały opublikowane w czasopiśmie *Cardiology Journal* (2.praca w cyklu publikacji).

Jednocześnie w trakcie 6 miesięcznej obserwacji pobrano próbki krwi i 24-godzinną zbiórkę moczu celem oznaczenia parametrów funkcji nerek. Wskutek braku możliwości oznaczenia w Instytucie Kardiologii w Warszawie stężenia cystatyny C w pobranych próbkach krwi, próbki zabezpieczono i w/w publikacja nie zawierała wyników dotyczących relacji pomiędzy

parametrami hemodynamicznymi a funkcją nerek. Wyniki te zostały przedstawione w odrębnej późniejszej publikacji po nawiązaniu współpracy z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierowaną przez Pana Profesora Andrzeja Więcka i wykonaniu oznaczeń w Laboratorium tamtejszego Szpitala. Praca została publikowana w czasopiśmie Blood Pressure (3.praca w cyklu):

WYNIKI PRACY NR 3

- Pacjenci z nieprawidłowym Pd/Pa mieli znamienne wyższe wyjściowe stężenie kreatyniny w porównaniu z osobami z prawidłowym Pd/Pa oraz wyższe stężenie cystatyny C.
- W okresie 6 miesięcznej obserwacji poprawę lub stabilizację parametrów nerkowych uzyskano u 88.5% pacjentów z nieprawidłowym Pd/Pa w porównaniu z 75% chorych z prawidłowym Pd/Pa oraz odpowiednio u 94.7% vs 73.3% chorych z nieprawidłowym vs prawidłowym wynikiem rFFR.
- Nie zaobserwowano bezpośredniego związku pomiędzy wyjściowymi parametrami hemodynamicznymi a funkcją nerek ocenianą przy pomocy klirensu przesączania kłębuszkowego, stężenia cystatyny C i wielkości albuminurii w dobowej zbiorce moczu w okresie 6-miesięcznej obserwacji.

WNIOSKI

- Istnieje istotna korelacja pomiędzy parametrami hemodynamicznymi (Pd/Pa, rFFR) a angiograficznymi (stopień zwężenia, MLD) zwężenia tętnicy nerkowej.
- W badanej grupie pacjentów najwyższą wartość predycyjną w identyfikacji istotnego angiograficznie zwężenia tętnicy nerkowej posiadał wskaźnik Pd/Pa<0.93 oraz rFFR<0.8.
- Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy wyjściowymi parametrami hemodynamicznymi a przebiegiem nadciśnienia tętniczego oraz funkcją nerek po zabiegu implantacji stentu do tętnicy nerkowej. Ocena cząstkowej rezerwy przepływu nerkowego nie pozwoliła na identyfikację pacjentów, u których

można byłoby przewidzieć poprawę nadciśnienia tętniczego i/lub funkcji nerek po zabiegu rewaskularyzacji tętnicy nerkowej.

4.3.2. PACJENCI Z OPORNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Kądziała J, Prejbisz A, Kostka-Jeziorny K, Dudek D, Narkiewicz K, Sadowski J, Lekston A, Gziut A, Więcek A, Buszman P, Kleinrok A, Kochman J, Czarnecka D, Januszewicz A, Witkowski A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycaemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry). Kardiologia Pol. 2016;74(9):961-968. IF=0,878 ; MNiSW=15

WSTĘP

Przezskórna denerwacja nerek polega na zniszczeniu włókien układu współczulnego biegnących w ścianie tętnic nerkowych, przy użyciu specjalnego cewnika wprowadzanego przez tętnicę udową do światła tętnic nerkowych i podłączonego do generatora energii o częstotliwości radiowej. Pierwsze opublikowane badania kliniczne: Symplicity HTN-1 (badanie "first in man") i randomizowane badanie Symplicity HTN- 2 wykazały znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych po zabiegu. Mniejsza redukcja ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym- nie wymaganym przez protokół u wszystkich chorych- wzbudziła wątpliwości odnośnie możliwości włączenia do w/w badań pacjentów z rzekomo-opornym nadciśnieniem tętniczym i obawy o potencjalnym wpływie tego faktu na uzyskane wyniki. Mając na uwadze powyższe ograniczenia opublikowanych prac, zaplanowano Polski Rejestr Denerwacji RDN-POL Registry , do którego zakwalifikowano pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym potwierdzonym w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego, u których w 11 ośrodkach kardiologicznych wykonano zabieg przezskórnej denerwacji nerek systemem Symplicity.

CELE BADANIA

- Ocena wpływu denerwacji nerek na wysokość ciśnienia tętniczego u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym.
- Ocena bezpieczeństwa procedury wykonywanej w wybranych referencyjnych ośrodkach kardiologii inwazyjnej i jej wpływ na funkcję nerek.

- Próba wyodrębnienia czynników prognostycznych poprawy ciśnienia tętniczego po wykonanym zabiegu.

WYNIKI

- W badaniu uczestniczyło 44 pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym ze skurczowym ciśnieniem tętniczym (systolic blood pressure-SBP) w 24-godzinnym pomiarze ambulatoryjnego ciśnienia tętniczego (ABPM) ≥ 135 mmHg, leczonych co najmniej 3 lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem, u których wykonano zabieg przezskórnej denerwacji nerek.
- Zaobserwowano średnią redukcję ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych o -23.8/-10.0, -12.5/-4.6 i -12.6/-6.1 mmHg mmHg po odpowiednio 3, 6 i 12 miesiącach obserwacji
- Obecność cukrzycy była jedynym predyktorem obniżenia się SBP w pomiarach gabinetowych po 6 miesiącach (iloraz szans: 9.6, $p < 0.05$).
- Średnia redukcja SBP w ciągu doby w pomiarze ABPM wyniosła -8.3 mmHg po 6 miesiącach oraz -4.6 mmHg po 12 miesiącach od zabiegu.
- Zwiększone stężenie glukozy w doustnym teście obciążenia glukozą okazało się predyktorem redukcji SBP w ABPM po 6 miesiącach (iloraz szans: 1.24 na każdy wzrost glikemii o 10 mg/dL, $p < 0.05$). Po 12 miesiącach, predyktorami zmiany SBP w pomiarze ABPM były: wyjściowe SBP w pomiarach gabinetowych przed zabiegiem (iloraz szans: 4.93 na każdy wzrost SBP o 10 mmHg, $p < 0.05$) i stężenie glukozy w teście obciążenia (iloraz szans: 1.47, $p < 0.05$).
- U osób z uzyskaną co najmniej 5 mmHg redukcją SBP w pomiarach ABPM (tzw. „respondersi”), zaobserwowano istotne zmniejszenie glikemii w teście obciążenia glukozą w porównaniu z pacjentami bez spadku SBP w pomiarach ABPM (-45.8 vs -7.7 mg/dL, $p < 0.005$).
- Zaobserwowano również istotne statystycznie zmniejszenie częstości serca po 6 i 12 miesiącach od zabiegu (odpowiednio o 17 i 12 uderzeń/minutę) u pacjentów z wyjściową częstością powyżej 80 uderzeń/minutę.
- Procedura denerwacji nerek była bezpieczna. Nie odnotowano żadnych poważnych powikłań naczyniowych.

- Średnia zmiana wskaźnika przesączania kłębuszkowego po 6 i 12 miesiącach wyniosła odpowiednio 6.4 i 1.2 mL/min/1.73m² powierzchni ciała.

WNIOSKI

Z omawianej pracy (nr 4 w cyklu publikacji) wysunięto następujące wnioski:

- Denerwacja nerek spowodowała umiarkowaną redukcję ciśnienia tętniczego u pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym.
- Procedura denerwacji nerek jest zabiegiem bezpiecznym, nie wpływającym na funkcję nerek.
- Wskaźnikami poprawy kontroli ciśnienia tętniczego są: obecność cukrzycy, poziom glikemii w teście obciążenia glukozą oraz wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego przed zabiegiem.
- Analiza osób z istotną redukcją ciśnienia skurczowego z pomiarach ABPM wskazuje na potencjalny korzystny wpływ denerwacji nerek na poprawę profilu glikemicznego.

4.3.3. PACJENCI Z WTÓRNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM W PRZEBIEGU PIERWOTNEGO HIPERALDOSTERONIZMU

- *Dekkers T, Prejbisz A, Schultze-Kool LJ, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, Kołodziejczyk-Kruk S, Arntz M, Kądziała J, Langenhuijsen JF, Kerstens MN, van den Meiracker AH, van den Born BJ, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Januszewicz A, Ligthart-Naber AF, Makai P, Van der Wilt GJ, Lenders JWM, Deinum J: Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. Lancet, Diabetes and Endocrinology. 2016; 4(9): 739-746. IF=16,320 ; MNiSW=45*
- *Kądziała J, Prejbisz A, Michałowska I, Kołodziejczyk-Kruk S, Schultze Kool L, Kabat M, Janaszek-Sitkowska H, Toutouchi S, Gałązka Z, Ambroziak U, Bednarczuk T, Januszewicz M, Ptasieńska-Wnuk D, Hoffmann M, Januszewicz A, Witkowski A. A single center experience of the implementation of adrenal vein sampling procedure: impact on the diagnostic work-up in primary aldosteronism. Kardiologia Pol. 2017;75 (1): 28-34. IF=0,878 ; MNiSW=15*

WSTĘP

Pierwotny hiperaldosteronizm jest jedną z najczęstszych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego. W większości przypadków, hiperaldosteronizm jest spowodowany istnieniem gruczolaka nadnerczy autonomicznie produkującego aldosteron lub obustronnym przerostem kory nadnerczy. Rozróżnienie postaci jednostronnej od obustronnej ma kluczowe implikacje kliniczne, ponieważ pacjenci z gruczolakiem nadnerczy mogą być skutecznie leczeni operacyjnie, co znacząco poprawia terapię nadciśnienia tętniczego. Leczeniem z wyboru pacjentów z obustronną postacią choroby jest stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego. Mikrogluczolaki nadnerczy, podobnie jak obustronne małe guzki, mogą być niewidoczne w badaniu tomografii komputerowej, co może prowadzić do postawienia błędnej diagnozy, a co za tym idzie do wdrożenia niewłaściwego sposobu terapii. Dlatego też obecne zalecenia wskazują na cewnikowanie żył nadnerczowych jako procedurę „złotego standardu” w rozróżnianiu postaci choroby. Cewnikowanie żył nadnerczowych jest procedurą trudną technicznie, z powodu bardzo trudnej kaniulacji prawej żyły nadnerczowej. Nawet w doświadczonych rękach skuteczność procedury rzadko przekracza 90-95%. Pomocnym badaniem może być tomografia komputerowa nadnerczy z dokładną oceną topografii i anatomii prawej żyły nadnerczowej. W Polsce jak dotąd nie wprowadzono tej procedury do praktyki klinicznej.

Wyniki prac dotyczących tego zagadnienia zostały przedstawione w dwóch omówionych poniżej publikacjach.

Praca nr 5 :

Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet, Diabetes and Endocrinology*. 2016; 4(9): 739-746.

CEL BADANIA

- Celem tego randomizowanego badania klinicznego o akronimie Spartacus była ocena skuteczności dwóch sposobów postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z

pierwotnym hiperaldosteronizmem: w oparciu o wynik badania tomografii komputerowej nadnerczy (grupa CT) lub w oparciu o wynik cewnikowania żył nadnerczowych (grupa AVS).

W badaniu o wzięto udział 200 pacjentów losowo przydzielonych do jednego z dwóch wyżej wymienionych sposobów postępowania. W przypadku stwierdzenia choroby jednego nadnercza (gruczolak w badaniu tomografii komputerowej w grupie CT lub lateralizacja w cewnikowaniu żył nadnerczowych w grupie AVS) pacjent był leczony chirurgicznie za pomocą adrenalektomii. W przypadku obustronnego przerostu guzkowego nadnerczy lub braku lateralizacji w cewnikowaniu stosowano leczenie farmakologiczne blokerem receptora mineralokortykosteroidowego.

- 184 pacjentów ukończyło 12 miesięczny okres obserwacji (po 92 chorych w każdej grupie, z czego połowa była leczona chirurgicznie).
- Nie zaobserwowano istotnych różnic w skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego- docelowe wartości ciśnienia uzyskano u 42% pacjentów z grupy CT i 45% z grupy AVS.
- Jednakże u chorych po adrenalektomii, w badaniach laboratoryjnych wykonanych po roku pełne wyleczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu uzyskano u 80% pacjentów z grupy CT i u 89% z grupy AVS.

WNOSKI

- Nie zaobserwowano różnic w skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu w zależności od stosowanej metody diagnostycznej (CT vs AVS).
- Wyniki badania sugerują możliwą modyfikację dotychczas obowiązujących zaleceń i niewykonywanie cewnikowania żył nadnerczowych u wszystkich pacjentów a wyodrębnienie osób u których leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu może być prowadzone w oparciu o wynik tomografii komputerowej .

Praca nr 6:

A single center experience of the implementation of adrenal vein sampling procedure: impact on the diagnostic work-up in primary aldosteronism. *Kardiologia Polska*. 2017;75 (1),: 28-34.

CEL PRACY

Ocena skuteczności wprowadzenia cewnikowania żył nadnerczowych do algorytmu diagnostycznego pierwotnego hiperaldosteronizmu.

W okresie od maja 2012 do maja 2016 roku cewnikowanie żył nadnerczowych wykonano w Instytucie Kardiologii u 124 pacjentów (69% mężczyzn w wieku $55,3 \pm 10,3$ roku) z potwierdzonym w badaniach biochemicznych pierwotnym hiperaldosteronizmem. U pierwszych 50 pacjentów wymagane było uprzednio wykonanie badania tomografii komputerowej nadnerczy celem oceny topografii żył nadnerczowych. W przypadku kolejnych pacjentów dopuszczono możliwość wykonania cewnikowania bez uprzedniego badania tomografii komputerowej, jeśli nie było ono wcześniej wykonane z różnych przyczyn. Łącznie wynik tomografii komputerowej był dostępny przed cewnikowaniem u 110 pacjentów.

WYNIKI

- Cewnikowanie było skuteczne u 120 (96,8%) osób. Przyczyną czterech nieskutecznych procedur było niepowodzenie kaniulacji prawej żyły nadnerczowej.
- Odsetek skutecznych procedur w pierwszej próbie cewnikowania wyniósł 94,3% i zwiększał się z 83,9% u pierwszych 31 pacjentów do 100% u ostatnich 31 chorych. Podobnie, całkowita skuteczność wzrosła odpowiednio z 93,5% do 100%.
- Współczynnik selektywności próbek (stężenie kortyzolu w próbce krwi nadnerczowej do kortyzolu we krwi obwodowej) był wyższy po stronie prawej niż lewej (26,4 vs. 11,0; $p < 0,0001$). Oba współczynniki nie zmieniały się w poszczególnych kwartylach pacjentów.
- Nie wystąpiły żadne powikłania związane z procedurą cewnikowania.

WNIOSEK

Cewnikowanie żył nadnerczowych, poprzedzone badaniem CT nadnerczy, jest procedurą bezpieczną, możliwą do wprowadzenia do praktyki klinicznej z wysokim odsetkiem skuteczności.

OMÓWIENIE WYKORZYSTANIA UZYSKANYCH WYNIKÓW

Częstkowa rezerwa przepływu nerkowego w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

W pierwszych trzech pracach cyklu dotyczących zastosowania pomiarów cząstkowej rezerwy przepływu u pacjentów ze zwężoną tętnicą nerkową wykazałem, że pomiar rFFR istotnie koreluje z parametrami angiograficznymi zwężenia i może być stosowany np. w ocenie zwężeń o granicznym stopniu istotności. Na podstawie analizy ROC wyznaczyłem punkty odcięcia świadczące o istotności zwężenia. Zagadnienie pomiaru rFFR w przypadkach granicznych zwężeń tętnic nerkowych znalazło swoje miejsce w stanowisku Grupy Ekspertów dotyczących diagnostyki obrazowej i wskazań do wykonywania zabiegów przezskórnej angioplastyki zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjętym przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Polskie Towarzystwo Nefrologiczne którego byłem współautorem (*Andziak P i wsp. Nadciśnienie Tętnicze 2009 i Kardiologia Polska 2010*). We wspomnianych pracach nie potwierdziłem natomiast hipotezy badawczej, że wynik pomiaru FFR w tętnicach nerkowych może mieć wartość predykcyjną w aspekcie przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek u chorych po implantacji stentu do tętnicy nerkowej. Wyniki mojej pracy są zbieżne z opublikowanymi kilka lat później rezultatami dodatkowej analizy 199 pacjentów uczestniczących w badaniu CORAL (*Cardiovascular Outcomes with Renal Artery Lesions*), u których wykonano pomiar gradientu przezzwężeniowego z powodu granicznego zwężenia tętnicy nerkowej i w oparciu o wynik tego pomiaru podjęto decyzje o zabiegu implantacji stentu. Wysokość gradientu przezzwężeniowego nie była czynnikiem prognostycznym i nie wiązała się z rokowaniem pacjentów po zabiegu (*Murphy TP i wsp. J Am Coll Cardiol. 2015*). Wydaje się zatem, że w odróżnieniu od pomiaru FFR w tętnicach wieńcowych (I klasa zaleceń w wielu sytuacjach klinicznych wg zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego), pomiar FFR w tętnicach nerkowych ma ograniczoną przydatność predykcyjną.

Przezskórna denerwacja nerek w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego.

W pracy nr 4 dotyczącej zastosowania denerwacji nerek u pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym wykazałem, że zabieg prowadzi do umiarkowanej redukcji ciśnienia tętniczego. Redukcja ta była mniejsza aniżeli w poprzednio opublikowanych pierwszych badaniach z denerwacji nerek (Symplicity HTN-1 i HTN-2), ale zbliżona do opublikowanych w ostatnich miesiącach wyników innych narodowych rejestrów: brytyjskiego (*Sharp AS i wsp., Clin Res Cardiol 2016*) i austriackiego (*Zweiker D i wsp., PLoS One 2016*). Odsetek pacjentów u których uzyskano co najmniej 10mmHg obniżenie skurczowego ciśnienia w naszej pracy (64%) był porównywalny do wyżej cytowanych rejestrów (65 i 69%). Można zatem postulować, że denerwacja nerek może być wskazana u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać poprawy leczenia nadciśnienia tętniczego przy użyciu dostępnych metod farmakologicznych pod warunkiem przeprowadzenia starannego procesu kwalifikacji do zabiegu i wykonania go w ośrodku o dużym doświadczeniu w przeprowadzaniu tego typu zabiegów.

Cewnikowanie żył nadnerczowych w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu.

W pracy nr 5 potwierdziliśmy porównywalną skuteczność leczenia hipotensyjnego niezależnie od tego, czy decyzję o sposobie leczenia (operacja lub farmakoterapia) podejmowano w oparciu o wynik badania tomografii komputerowej czy cewnikowanie żył nadnerczowych. Wydaje się zatem, że uzasadnione może być dokonanie rewizji dotychczasowych zaleceń i podjęcie próby wyodrębnienia dodatkowych wskazań, w których można pominąć wykonanie cewnikowania żył nadnerczowych. Należy zaznaczyć jednak, że w omawianej pracy, pomimo wykonanej adrenalektomii do pełnego wyleczenia zaburzeń hormonalnych nie doszło u 20% pacjentów u których decyzję o operacji podjęto w oparciu o wynik badania tomograficznego. W grupie AVS ten odsetek wyniósł 11%. Po drugie, istotne jest również, że obie metody były stosowane w tym badaniu pojedynczo. Wydaje się, że optymalnym schematem byłoby wykonanie obu badań i podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o obie metody.

W pracy nr 6 wykazałem, iż możliwe jest skuteczne wprowadzenie cewnikowania żył nadnerczowych do schematu diagnostycznego pierwotnego hiperaldosteronizmu pod warunkiem spełnienia kilku warunków. Po pierwsze, wskazane jest aby diagnostyka

hormonalna (testy potwierdzające rozpoznanie) odbywała się w klinice o profilu hipertensjologicznym o najwyższym stopniu referencyjności zapewniającym dużą liczbę diagnozowanych pacjentów. Po drugie, konieczne jest aby zabiegi były wykonywane przez jednego operatora, co skraca czas krzywej uczenia się i nabycia doświadczenia w wykonywaniu tego typu badań. Po trzecie, bardzo istotna jest stała współpraca z radiologiem, umożliwiająca dokładną analizę anatomii i topografii żył nadnerczowych co znacząco wpływa na odsetek skutecznie wykonanych badań. Obecnie, po wprowadzeniu tej metody na dużą skalę w Instytucie Kardiologii w Warszawie (jako pierwszym ośrodku w Polsce), wskazane jest wprowadzenie tej metody do algorytmu postępowania z pacjentami w pierwotnym hiperaldosteronizmem również w innych ośrodkach hipertensjologicznych w Polsce.

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH).

5.1. PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO.

A. Dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie 60 publikacji, z których 36 zostało opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor. Na 60 publikacji składają się: 33 prace oryginalne, 12 prac kazuistycznych, 14 prac poglądowych, 1 publikacja pełnotekstowa w suplemencie czasopisma. Pełną analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie przedstawiono w załączniku nr 5

Prace w czasopismach z Impact Factor:

- 21 publikacji oryginalnych, w tym 20 po doktoracie, 6 jako pierwszy autor, łączny IF - 59.005
- 7 prac kazuistycznych, wszystkie po doktoracie, 2 jako pierwszy autor, łączny IF - 7.483
- 6 prac poglądowych, wszystkie po doktoracie, łączny IF – 1.956

Prace w czasopismach bez IF:

- 12 prac oryginalnych, w tym 4 po uzyskaniu doktoratu , 3 jako pierwszy autor
- 5 prac kazuistycznych, w tym 4 po doktoracie, 1 jako pierwszy autor
- 8 prac poglądowych, wszystkie po doktoracie, 6 jako pierwszy autor

Ponadto:

- 1 publikacja pełnotekstowa w suplementach czasopism z Impact Factor
- autorstwo rozdziałów w podręcznikach: zagranicznych- 1, krajowych – 15

Łączny IF publikacji wynosi 68.444, sumaryczna punktacja MNiSW - 757 , liczba cytowań - 504, index Hirscha – 8.

5.2. TEMATYKA POZOSTAŁYCH BADAŃ NAUKOWYCH

5.2.1. Przydatność tomografii komputerowej tętnic nerkowych w planowaniu zabiegu przezskórnej angioplastyki z implantacją stentu do tętnicy nerkowej.

W kolejnej pracy dotyczącej pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo- nerkowym oceniłem przydatność badania tomografii komputerowej tętnic nerkowych w doborze stentu do tętnicy nerkowej.

W retrospektywnej analizie 41 pacjentów, wykazałem, że średnica tętnicy zmierzona w tomografii komputerowej była średnio o 0.5mm większa aniżeli w inwazyjnej angiografii nerkowej. Średnica proponowanego stentu w oparciu o obraz tomografii komputerowej była również o 0.5mm większa aniżeli w oparciu o konwencjonalną angiografię. Należy zatem podkreślić konieczność starannej ewaluacji rozmiaru tętnicy za pomocą badania tomografii komputerowej (jeśli jest dostępne) i dobór rozmiarów stentu w oparciu o obraz tomograficzny a nie angiografii inwazyjnej, zwłaszcza że większość miażdżycowych zwężeń tętnic nerkowych dotyczy ujść i początkowych segmentów tętnicy, trudnych do dokładnej oceny w angiografii.

(Kadziela J, Michalowska I, Pregowski J i wsp. Stent sizing strategies in renal artery stenting:

the comparison of conventional invasive renal angiography with renal computed tomographic angiography. Postępy Kardiologii Interwencyjnej 2016).

5.2.2. Wpływ denerwacji nerek na wysokość ciśnienia tętniczego i przebieg kliniczny obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym.

Kolejnym kierunkiem badań związanych z denerwacją nerek była ocena wpływu zabiegu przezskórnej denerwacji nerek na wysokość ciśnienia tętniczego oraz na kliniczny przebieg obturacyjnego bezdechu sennego. (*Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J i wsp. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycaemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011).*

W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym w polisomnografii świeżo rozpoznanym obturacyjnym bezdechem sennym w stopniu łagodnym (5 chorych) lub umiarkowanym i ciężkim (5 chorych). Wykazaliśmy istotną redukcję ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego jak i rozkurczowego po 6 miesiącach od wykonanego zabiegu. W 6-miesięcznej obserwacji zaobserwowano również istotne obniżenia wskaźnika bezdechów i oddechów sptyconych (apnea/hypopnea index, AHI).

Wyniki pracy były podstawą do zaprojektowania w ramach grantu naukowego, randomizowanego badania klinicznego oceniającego wpływ denerwacji nerek na przebieg kliniczny obturacyjnego bezdechu sennego (grant nr N N402 491140, kierownik dr hab. Aleksander Prejbisz). W badaniu wzięło udział 60 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i obturacyjnym bezdechem sennym w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. Po 3 miesiącach odnotowano istotne obniżenie ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych i całodobowej rejestracji jak również poprawę wskaźnika AHI w grupie denerwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki grantu, którego jestem wykonawcą, zostały przedstawione na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Rzymie w 2016 roku a manuskrypt znajduje się w opracowaniu.

5.2.3. Charakterystyka kliniczna chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową oraz ocena częstości współistnienia zmian o charakterze dysplazji włóknisto-mięśniowej w różnych obszarach układu tętniczego – badanie ARCADIA-POL.

Badanie ARCADIA-POL jest pierwszym badaniem oceniającym tak dużą grupę pacjentów z dysplazją włóknisto-mięśniową (FMD) w Polsce, będąc jednocześnie drugim takim rejestrem w Europie. Projekt, w którym jestem wykonawcą, prowadzony jest w Klinice Nadciśnienia Tętniczego oraz Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii. Jak dotychczas włączono do niego 190 pacjentów. Wstępne wyniki wskazują, że chorzy z FMD tętnic nerkowych charakteryzują się bogatą i zróżnicowaną symptomatologią kliniczną oraz częstym współistnieniem zmian dysplastycznych w innych ocenianych łożyskach naczyniowych. Obserwowano również rodzinne występowanie choroby, jak również duży odsetek powikłań naczyniowych, jak rozwarstwienie tętnicy czy tworzenie tętniaków. Wstępne wyniki rejestru ARCADIA-POL zostały przedstawione na Sympozjum Satelitarnym 25. Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego „3.Sympozjum - Diagnostyka i leczenie wtórnego i opornego nadciśnienia tętniczego”.

5.2.4. Ocena wpływu rewaskularyzacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych (badanie OAT-Occluded Artery Trial).

Wspomniana praca była realizowana jako grant Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi (National Heart, Lung, and Blood Institute). Celem badania było określenie wpływu udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał w ciągu 3-28 dni od przebytego zawału serca na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu wzięło udział 2201 pacjentów zrandomizowanych do strategii leczenia inwazyjnego vs farmakoterapii, a główne wyniki opublikowano na łamach New England Journal of Medicine (*Hochman JS, New Engl J Med., 2006*).

W dodatkowej analizie populacji pacjentów uczestniczących w badaniu OAT zbadaliśmy wpływ leczenia interwencyjnego na występowanie głównych incydentów w

zależności od wyjściowego stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego. (Kruk M, **Kądziała J**, Reynolds i wsp. *Predictors of outcome and the lack of effect of percutaneous coronary intervention across the risk strata in patients with persistent total occlusion after myocardial infarction: results from the OAT [Occluded Artery Trial] Study. JACC-Cardiovasc Interv. 2008*). Nie zaobserwowano korzystnego wpływu zabiegu rewaskularyzacyjnego na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych we wszystkich tercylach, w tym u osób z grupy największego ryzyka. Niezależnymi predyktorami wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych była niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych, cukrzyca, trzeszczenia w badaniu przedmiotowym, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, czas od wystąpienia zawału serca i wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

Tematem kolejnej pracy był związek pomiędzy udrożnieniem tętnicy dozawałowej a stężeniem NT-proBNP oraz biomarkerów związanych z remodelingiem lewej komory serca, włóknieniem i angiogenezą (metaloproteinazy-2 i 9, tkankowy inhibitor metaloproteinaz-2, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu , galektyna-3) w toku 12 miesięcznej obserwacji . Odnotowaliśmy istotną redukcję NT-proBNP i MMP-9 oraz wzrost MMP-2 i TIMP-2 w całej grupie pacjentów. Jakkolwiek wykonanie zabiegu udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał nie wpłynęło na dynamikę badanych biomarkerów. (Kruk M, Menon V, **Kądziała J** i wsp. *Impact of percutaneous coronary intervention on biomarker levels in patients in the subacute phase following myocardial infarction: the Occluded Artery Trial (OAT) biomarker ancillary study. BMC Cardiovasc Disord. 2013.*)

5.2.5. Ocena częstości występowania i czynników ryzyka zwężenia tętnicy nerkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową.

W latach 2000-2003 byłem wykonawcą grantu Komitetu Badań Naukowych pt „*Ocena częstości występowania zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i ze zmianami miażdżycowymi w obrębie tętnic wieńcowych*” (kierownik: dr n. med. Zofia Dzielińska) prowadzonego w Klinice Kardiologii Ogólnej przy współudziale Kliniki Nadciśnienia Tętniczego, które zaowocowało kilkoma znaczącymi publikacjami. Do badania włączono 333 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą wieńcową- u 12% chorych wykryto zwężenie tętnicy nerkowej (ZTN). Niezależnymi czynnikami ZTN okazały się : grubość

blony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (cIMT- carotid intima-media thickness, liczba zwężonych tętnic wieńcowych, stężenie kreatyniny w osoczu, wskaźnik masy ciała oraz liczba stosowanych leków hipotensyjnych. (Dzielińska Z, Januszewicz A, Demkow M, Makowiecka-Cieśla M, Prejbisz A, Naruszewicz M, Nowicka G, **Kądziała J** i wsp. *Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. J Hypertens.* 2007). W toku 3,5-letniej obserwacji wykazaliśmy również, że zwiększona cIMT jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w tej populacji pacjentów. (Zieliński T, Dzielińska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka-Cieśla M, Tyczyński P, Prejbisz A, Demkow M, **Kądziała J** i wsp. *Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. Am J Hypertens.* 2007). W innej analizie wykazaliśmy również potencjalny związek pomiędzy polimorfizmem genu enzymu konwertującego angiotensynę a występowaniem zwężenia tętnicy nerkowej. (Szperl M, Dzielińska Z, Roszczyńko M, Małek Ł, Makowiecka-Cieśla M, Demkow M, **Kądziała J** i wsp. *Genetic variants in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting atheromatous renal artery stenosis. Med Sci Monit.* 2008; 14(12): CR611-CR616).

5.3. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA, ORGANIZACYJNA I POPULARYZUJĄCA NAUKĘ.

Od 2015 roku jestem adiunktem Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie. Aktywnie uczestniczę w szkoleniu lekarzy specjalizujących się z kardiologii i z hipertensjologii, prowadząc wykłady na kursach Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego.

Jestem autorem 59 doniesień na kongresach zagranicznych i krajowych. Wielokrotnie wygłaszałem wykłady w charakterze eksperta na zaproszenie komitetu organizacyjnego konferencji. Jestem członkiem Rady Naukowej Instytutu Kardiologii VIII kadencji.

Od stycznia 2015 roku pełnię również funkcję Zastępcy Redaktora Naczelnego czasopisma „*Advances in Interventional Cardiology*” (dawniej „*Postępy w Kardiologii*”

Interwencyjnej") – najważniejszego polskiego czasopisma w dziedzinie kardiologii interwencyjnej .

W załączniku numer 4 przedstawiono wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

6.03.2017

