

**AUTOREFERAT**  
**OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ**  
**NAUKOWYCH**

**dr Marcin Protasiewicz**

Katedra i Klinika Kardiologii

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

1. Imię i Nazwisko.

**Marcin Protasiewicz**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

**dyplom lekarza- 2000**

Wydział Lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Dyplom nr 16431 z dnia 28.07.2000

**doktor nauk medycznych - 2006**

Dyplom nr 16/2007WLKP

Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Akademia Medyczna we Wrocławiu,

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Stężenie wybranych markerów biochemicznych w krwi obwodowej jako wskaźnik odpowiedzi naczynia na zabieg angioplastyki wieńcowej i czynnik rokowniczy restenozy”

Promotor: dr hab. Halina Nowosad prof. nadzw.

**tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych- 2007**

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom nr 0705/2007.2/135 z dnia 03.12.2007

Kierownik specjalizacji: dr n.med. Karol Początek

**tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii- 2011**

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, Dyplom nr 0748/2011.2/4 z dnia 15.11.2011

Kierownik specjalizacji: dr n.med. Monika Przewłocka Kosmała

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2001-2005     Studia doktoranckie,  
                  Katedra i Klinika Chirurgii Serca AM we Wrocławiu

2002-2008     Młodszy Asystent  
                  Klinika Kardiologii  
                  Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu

2008-2009     Asystent,  
                  Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu  
                  Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu

2009-obecnie Adiunkt ,  
Katedra i Klinika Kardiologii UM we Wrocławiu,  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza- Radeckiego we  
Wrocławiu

Po uzyskaniu dyplomu lekarza na Akademii Medycznej we Wrocławiu (od 2012 roku Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu) odbyłem roczny staż (od 2000 do 2001 roku) w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 we Wrocławiu. Następnie od października 2001 roku rozpocząłem Studia Doktoranckie na Oddziale Hemodynamiki w Katedrze i Klinice Chirurgii Serca Akademii Medycznej we Wrocławiu. W tym czasie kierownikiem Oddziału Hemodynamiki była dr hab. Halina Nowosad prof. nadzw., która była również promotorem mojej pracy doktorskiej. W trakcie pracy na Oddziale Hemodynamiki moje zainteresowania skupiały się głównie na diagnostyce i leczeniu inwazyjnej choroby niedokrwiennej serca, oraz na intensywnej pooperacyjnej opiece kardiologicznej.

Moje szczególne zainteresowanie wzbudzało poszukiwanie możliwości zapobiegania restenozie po zabiegach angioplastyki wieńcowej. Trzeba zaznaczyć, że w tym okresie na świecie nie stosowano jeszcze stentów powlekanych lekami (DES) a nawrót zwężenia po implantacji stentów nazywany był „piętą Achillesową” kardiologii inwazyjnej. Efektem zainteresowania restenozą była moja praca doktorska dotycząca czynników rokowniczych nawrotu zwężenia po zabiegach angioplastyki wieńcowej. Od początku pracy na Oddziale bardzo silnie zaangażowałem się wspólnie z dr hab. Arkadiuszem Derkaczem we współpracę z Prof. dr hab. Krzysztofem Abramskim z Instytutu Telekomunikacji i Akustyki Politechniki Wrocławskiej, Prof. dr hab. Danutą Duś z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu jak również z Katedrą Histologii i Embriologii AM we Wrocławiu kierowanej w tym okresie przez Prof. dr hab. Macieja Zabła. Efektem tych szeroko zakrojonych prac prowadzonych m.in. w ramach grantu KBN nr 4 P05C 043 18 oraz grantu nr 547 był cały cykl opracowań naukowych publikowanych w czasopiśmie recenzowanych, przedstawianych na zjazdach krajowych i zagranicznych dotyczący możliwości zapobiegania restenozie za pomocą wewnątrznaczyniowego napromieniowania tętnic wieńcowych światłem laserowym o długości fali 808nm. Były to opracowania unikalne na skalę światową a opracowane metody zabiegowe całkowicie oryginalne. Zwieńczeniem prac było stworzenie urządzenia do wewnątrznaczyniowych naświetlań laserowych jak również przygotowanie dwóch zgłoszeń patentowych. Powstałe oryginalne publikacje dotyczyły rozwiązań

technicznych opracowanego przez nasz zespół urządzenia laserowego do naświetlań wewnątrznaczyniowych, efektów działania promieniowania na komórki śródbłonka naczyniowego *in vitro* a w końcu efektów klinicznych po zastosowaniu naświetlań tętnic wieńcowych u pacjentów poddanych zabiegowi angioplastyki. W większości publikacji dotyczących działania światła laserowego w warunkach *in vitro* oraz wyników jego zastosowania klinicznego byłem drugim lub pierwszym autorem.

Dzięki podjętej tematyce badań rozpocząłem wspólnie z dr hab. Arkadiuszem Derkaczem współpracę z ekspertem w dziedzinie zastosowania światła laserowego w kardiologii inwazyjnej: Prof. Nicolasem Kipshidze z Cardiovascular Research Foundation i Lenox Hill Intitute w Nowym Jorku. Efektem współpracy było zorganizowanie we Wrocławiu, z moim znaczącym udziałem, międzynarodowej konferencji „Promieniowanie laserowe w chorobach serca i naczyń” podczas której gościł we Wrocławiu Prof. Kipshidze a w dalszym okresie wspólna publikacja omawiająca wyniki zastosowania promieniowania laserowego w praktyce klinicznej.

Kontynuacją tematyki dotyczącej zastosowania promieniowania laserowego były prace związane z kolejnym grantem KBN Nr 3 P05C 061 23, którego byłem współwykonawcą.

Po reorganizacji struktury Akademii Medycznej i włączeniu Oddziału Hemodynamiki w strukturę Katedry i Kliniki Kardiologii, której kierownikiem w tym czasie była Prof. dr hab. Walentyna Mazurek, uzyskałem w 2007 r. specjalizację w dziedzinie chorób wewnętrznych. Następnie kontynuując pracę w Katedrze i Klinice Kardiologii, pod nowym kierownictwem Prof. dr hab. Andrzeja Mysiaka, w 2011 r. uzyskałem specjalizację w dziedzinie kardiologii oraz otrzymałem certyfikat samodzielnego diagnosty i terapeuty Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W tym okresie uczestniczyłem w wykonaniu badań statutowych Akademii Medycznej.

Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej na świecie metod czynnościowej oceny zwężzeń naczyń wieńcowych powszechnie znanej jako *Fractional Flow Reserve* (FFR) podjąłem intensywne szkolenie z tego zakresu i byłem jednym z głównych propagatorów wykorzystania nowej metody w Katedrze i Klinice Kardiologii AM. W tym okresie byłem jednym z pomysłodawców i głównym wykonawcą dwóch grantów własnych uczelni dotyczącej tematyki FFR. W 2008 roku odbyłem staż, w Cardiovascular-Center, Aalst w Belgii, kierowanym przez Prof. Bernarda deBruyne, jednego z pomysłodawców i współtwórców metody FFR.

Dzięki zdobytej wiedzy zainteresowała mnie możliwość wykorzystania nowej metody do oceny czynnościowej zwężeń tętnic nerkowych. Po powrocie do Kliniki Kardiologii rozpocząłem prace nad tym tematem wykonując pierwsze w kraju zabiegi angioplastyki tętnic nerkowych pod kontrolą FFR. Nawiązana wcześniej współpraca z belgijskim ośrodkiem Prof. DeBruyne zaowocowała rozpoczęciem prospektywnego projektu badawczego, zakończonego wspólnymi publikacjami. Co szczególnie warte podkreślenia wyniki projektu znalazły się wśród prac cytowanych przez najnowsze wytyczne amerykańskiego The Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use z 2014 r. wskazujących na rolę oceny czynnościowej zwężeń tętnic nerkowych.

W latach 2007-2009 zostałem Kierownikiem grantu naukowego pt. „Wpływ zmian w ścianie naczyń krwionośnych na patogenezę i przebieg chorób nerek”, realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka - prace naukowo-badawcze projektu WROVASC. W ramach projektu rozpocząłem współpracę z dr hab. Rafałem Porębą i dr Maciejem Podgórskim z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu, czego efektem były prowadzone przez nasz zespół prace dotyczące oceny reaktywności mikrokrążenia nerkowego po zastosowaniu czynników farmakologicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętnic nerkowych. Wyniki prac wydawały się na tyle intrygujące, że postanowiłem zainteresować nimi Prof. dr hab. Adama Witkowskiego z Instytutu Kardiologii w Aninie. W rezultacie podjętej współpracy przeprowadziłem przy współudziale dr Jacka Kądzieli z Instytutu Kardiologii, pierwsze w Polsce prospektywne badanie dotyczące oceny zwężeń naczyń nerkowych poddawanych zabiegowi angioplastyki z wszczepieniem stentu za pomocą metody FFR. W badaniu oprócz Katedry i Kliniki Kardiologii UM we Wrocławiu oraz Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej w Aninie brała udział Klinika Nadciśnienia Tętniczego kierowana przez Prof. dr hab. Andrzeja Januszewicza. Opracowane w trakcie badań metody diagnostyczne były podstawą publikacji i opracowania, wykorzystywanego aktualnie w Klinice, całkowicie nowego algorytmu postępowania oraz kwalifikacji do zabiegów angioplastyki tętnic nerkowych.

Kontakt z Prof. Andrzejem Januszewiczem oraz wcześniejsza współpraca z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego UM we Wrocławiu były dla mnie zachętą do wprowadzenia przy współpracy z dr Donaldem Drożdżem w 2013 r. w macierzystej Klinice metody denerwacji tętnic nerkowych w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego. Dzięki mojemu zaangażowaniu Klinika, jako jedna z pierwszych w kraju wprowadziła

tą nową metodę leczniczą do stałego użytku klinicznego. Kontynuacją działań klinicznych było współorganizowanie przeze mnie dwóch konferencji z udziałem Prof. dr hab. Andrzeja Januszewicza (2013, 2014) dotyczących zastosowania denerwacji tętnic nerkowych.

Nowa metoda lecznicza spotkała się od samego początku z dużym zainteresowaniem w Katedrze i Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej UM we Wrocławiu kierowanej przez Prof. dr hab. Mariana Klingera. Zaintrygowała nas szczególnie możliwość wykorzystania denerwacji w leczeniu chorych po przeszczepie nerki z opornym, ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Dzięki współpracy z Prof. dr hab. Marią Boratyńską oraz dr hab. Mirosławem Banasikiem rozpoczęliśmy kierowane przez mnie badanie własne uczelni nr BW89, w ramach którego przeprowadziłem pierwszy na świecie zabieg denerwacji natywnych tętnic nerkowych u pacjenta po przeszczepie nerki. Udany efekt długookresowy zabiegu i opis sposobu leczenia znalazły zwieńczenie we wspólnej publikacji. Do tej pory, w trakcie nadal trwającego programu naukowego, wykonano takie zabiegi u dwóch kolejnych pacjentów.

W okresie 2007-2015 byłem Głównym Badaczem „Badania hemostazy płytkowej u chorych leczonych angioplastyką z użyciem stentu oraz klopidogrelem z powodu ostrego zespołu wieńcowego” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka - prace naukowo-badawcze projektu WROVASC. W trakcie projektu opracowano autorski sposób oznaczania stężenia bardzo labilnej aktywnej formy klopidogrelu we krwi z użyciem chromatografu cieczowego i spektrofotometru masowego HPLC oraz multipleksowy sposób oznaczania polimorfizmu genów związanych z absorpcją i metabolizmem klopidogrelu. Najważniejszymi rezultatami pozytywnie rozliczonego projektu oprócz zakończonego przewodu doktorskiego lek. Pawła Szymkiewicza pt. „Ocena wpływu mutacji genów CYP2C19 i ABCB1 na wybrane parametry reaktywności płytek krwi u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym”, było opracowanie dwóch w/w rozwiązań zgłoszonych do Urzędu Patentowego w 2015r.

W 2012 roku byłem wraz z dr Donaldem Drożdżem organizatorem wprowadzenia do praktyki Katedry i Kliniki Kardiologii metody przezskórnej implantacji zastawek aortalnych. Dzięki tej inicjatywie Katedra i Klinika Kardiologii jest jednym z niewielu ośrodków kardiologicznych w Polsce, która wykorzystuje tę nowoczesną metodę leczenia zwężenia zastawki aortalnej u pacjentów z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym. W chwili obecnej z doświadczeniem przeprowadzonych kilkudziesięciu zabiegów jestem jedynym operatorem TAVI w Klinice. Dodatkowo w tym samym roku wprowadziliśmy do stałego użytku Pracowni Hemodynamiki zabiegi rotablacji tętnic wieńcowych. W 2013 roku rozpocząłem jako jedyny w Klinice przeprowadzanie zabiegów udroznienia przewlekle zamkniętych naczyń wieńcowych

(CTO). W 2014 roku współorganizowałem z dr hab. Wiktorem Kuliczkowskim, obecnym Kierownikiem Pracowni Hemodynamiki Katedry i Kliniki Kardiologii rozpoczęcie zabiegów przezskórnego zamknięcia ubytków w przegrodzie międzyprzedsionkowej, a w 2015 roku zabiegów przezskórnego zamknięcia uszka lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków i przeciwwskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego lub nieskutecznym leczeniem przeciwzakrzepowym. W dużym stopniu, dzięki powyższej działalności, Pracownia Hemodynamiki Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu uzyskała najwyższy stopień referencyjności Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego :

**Metoda czynnościowej oceny zwężenia tętnicy nerkowej i jej zastosowanie w kwalifikacji do zabiegu przezskórnej angioplastyki z wszczepieniem stentu.**

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),  
Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny:

Rozprawa habilitacyjna obejmuje jednotematyczny cykl 4 publikacji o łącznej punktacji:

**Impact factor IF<sub>(2014)</sub>=12,203;**

**Liczba punktów MNiSW=112**

1)

**Marcin Protasiewicz, Karol Początek, Rafał Poręba, Arkadiusz Derkacz, Maciej Podgórski, Katarzyna Gośławska, Anna Szymańska-Chabowska, Grzegorz Mazur, Andrzej Mysiak, Adam Witkowski.**: Comparison of the renal hyperemic effects of papaverine and dopamine in patients with renal artery stenosis.

J.Am.Soc.Hypertens. 2015 Vol.9 no.1; s.9-14

**IF 2014: 2.606**

**Pkt. MNiSW/KBN: 25.000**

2)

**Marcin Protasiewicz, Karol Początek, Maciej Podgórski, Rafał Poręba, Arkadiusz Derkacz,**

Katarzyna Gosławska, Wiesława Kwiatkowska, Grzegorz Mazur, Andrzej Mysiak, Andrzej Januszewicz.: Kidney microcirculation response to adenosine stimulation in renal artery stenosis.

Blood Pressure 2015 Vol.24 no.5; s.293-297

**IF 2014: 1.808**

**Pkt. MNiSW/KBN: 20.000**

3)

**Marcin Protasiewicz**, Jacek Kądziała, Karol Początek, Rafał Poręba, Maciej Podgórski, Arkadiusz Derkacz, Aleksander Prejbisz, Andrzej Mysiak, Andrzej Januszewicz, Adam Witkowski.: Renal artery stenosis in patients with resistant hypertension.

Am.J.Cardiol. 2013 Vol.112 no.9; s.1417-1420

**IF: 3.425**

**Pkt. MNiSW/KBN: 30.000**

4)

Fabio Mangiacapra, Catalina Trana, Giovanna Sarno, Giedrius Davidavicius, **Marcin Protasiewicz**, Olivier Muller, Argyrios Ntalianis, Nerijus Misonis, Bruno Van Vlem, Guy R. Heyndrickx, Bernard De Bruyne.: Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension

Circ.Cardiovasc.Interv. 2010 Vol.3 no.6; s.537-542

**IF: 4.364**

**Pkt. MNiSW/KBN: 32.000**

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

### **Metoda czynnościowej oceny zwężenia tętnicy nerkowej i jej zastosowanie w kwalifikacji do zabiegu przezskórnej angioplastyki z wszczepieniem stentu.**

#### **Wprowadzenie**

Zwężenie tętnic nerkowych (RAS) na tle miażdżycowym spotykane jest stosunkowo powszechnie, szczególnie w przypadku osób w wieku podeszłym. Częstość tego zjawiska



zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. U części chorych zwężenie tętnic nerkowych może skutkować rozwojem wtórnego nadciśnienia tętniczego lub niewydolności nerek oraz związanymi z nimi zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością w obserwacji długookresowej. Należy jednocześnie podkreślić, że obecność zwężenia tętnic nerkowych wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością niezależnie od wystąpienia nadciśnienia lub nieprawidłowej funkcji nerek.

Wciąż aktualne są dyskusje, na temat korzyści z leczenia inwazyjnego, szczególnie z przezskórnej angioplastyki z implantacją stentu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym RAS. Pomimo względnej prostoty zabiegu angioplastyki i jego niskiego ryzyka długookresowa skuteczność tego rodzaju terapii pozostaje kwestią sporną, nie bez znaczenie pozostaje fakty pogorszenie się parametrów filtracyjnych nerek obserwowany u niektórych pacjentów. Wobec powyższego szczególnym istotnym problemem pozostaje sposób kwalifikacji do zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji i określenie grupy pacjentów odnoszących długookresową korzyść pod postacią skutecznej kontroli nadciśnienia tętniczego lub zachowanej funkcji nerek.

Wyrazem istniejących wątpliwości są obecnie obowiązujące wspólne Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2013 roku, oraz Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych z 2012 r., które mówią o wykonaniu interwencji przez skórną tylko u pacjentów z ponad 60% zwężeniem tętnic nerkowych w przypadku współistniejącej zaburzonej funkcji nerek, nawracającej, zastoinowej niewydolnością serca o nieustalonej etiologii lub z nagłym obrzękiem płuc i zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Wszystkie te zalecenia mają jedynie wskazanie klasy IIb. Szereg wątpliwości pojawia się w wytycznych dotyczących leczenia tętnic obwodowych American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) z roku 2005, 2011 i 2013. Wszystkie te wytyczne powstały jako wyraz wspólnej pracy i konsultacji z towarzystwami Chirurgii Naczyniowej i Radiologii Zabiegowej. O ile w przypadku pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowych i nawracającą niewydolnością serca o nieznanym przyczynie lub obrzęku płuc niejasnego pochodzenia zalecenie wykonanie angioplastyki z wszczepieniem stentu uzyskało zalecenia klasy I to wszystkie inne wskazania (>70% zwężenie tętnic nerkowych u pacjentów ze współistniejącym opornym nadciśnieniem tętniczym, nietolerancją leczenia farmakologicznego, postępującą niewydolnością nerek, dławicą niestabilną oraz u niektórych

chorych ze zwężeniem bezobjawowym) mają siłę tylko klasy IIa lub IIb. Co szczególnie warte podkreślenia wytyczne ACCF/AHA wskazują na konieczności stwierdzenia istotności hemodynamicznej zwężenia poddawanego leczeniu. Niestety zarówno w wytycznych amerykańskich i europejskich nie znajdujemy zalecanego sposobu oceny istotności hemodynamicznych zwężeń tętnic nerkowych, a tym samym właściwej metody selekcji chorych poddawanych zabiegowi angioplastyki tętnic nerkowych. Nie odnajdujemy w wytycznych odpowiedzi na pytanie, czy hemodynamiczna ocena zwężenia tętnic nerkowych powinna dotyczyć wartości spoczynkowych czy, jak ma to w przypadku rewaskularyzacji mięśnia serca, wartości rejestrowanych w stanie hiperemii powodowanej zastosowaniem czynników farmakologicznych.

We wszystkich dotychczas przeprowadzanych badaniach klinicznych głównym sposobem oceny istotności zwężeń tętnic nerkowych była angiografia. Metodę tą zastosowano pomimo powszechnie znanej niskiej korelacji istotności zmian metodą angiograficzną z ich faktycznym wpływem na hemodynamikę przepływu. Fakt ten jest szczególnie istotny w przypadku wielośrodkowych, randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych (ASTRAL, CORAL), których wyniki były istotnym głosem przy formułowaniu obecnie obowiązujących zaleceń. W obu badaniach nie wykazano różnicy w skuteczności leczenia pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowych za pomocą optymalnej terapii farmakologiczną w stosunku do optymalnej terapii farmakologicznej połączonej z angioplastyką z wszczepieniem stentu. Nie wykazano wyraźnych różnic zarówno w skuteczności leczenia hipotensyjnego (niewielka przewaga angioplastyki w badaniu CORAL), zmianie parametrów funkcji nerek oraz częstości występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zgonu. Odmienne i znacznie korzystniejsze wyniki przyniosły jednak mniejsze badania kliniczne. Wieku krytyków obu dużych randomizowanych badań podkreśla fakt braku oceny istotności hemodynamicznej zwężeń poddawanych zabiegowi angioplastyki. Pomimo początkowych planów takiej oceny w badaniu CORAL trudności w randomizacji chorych skłoniły badaczy do zmiany protokołu badania. Ponadto w przypadku obu badań do terapii nie byli kwalifikowani pacjenci, którzy w ocenie prowadzących klinicystów mogli z dużym prawdopodobieństwem skorzystać z wykonania zabiegu angioplastyki (np. zwężenie krytyczne, ciężkie, oporne nadciśnienie tętnicze itp.). Tym samym oba badania nie wykorzystwały pełnej szansy na porównanie skuteczności leczenia inwazyjnego i zachowawczego u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i nadciśnieniem tętniczym. Trzeba też zaznaczyć, że poszukiwanie odpowiedzi na rodzące się pytania jest kłopotliwe,

głównie z powodu trudności w randomizacji pacjentów poddawanych zabiegowi angioplastyki, co obserwowano w trakcie wielu poprzednich badań.

Wyjaśnienie sposobu właściwej selekcji chorych poddawanych zabiegowi angioplastyki w przypadku zwężenia tętnic nerkowych i wprowadzenie tych metod do praktyki klinicznej stanowi nadal aktualne wyzwanie.

Powyższe wątpliwości, mimo świadomości jakie kłopoty może sprawić wyodrębnienie właściwej populacji, skłoniły mnie do poszukiwania odpowiedzi na nasuwające się pytania dotyczące właściwego postępowania u pacjentami z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym zwężeniem tętnicy nerkowej.

#### **Cele szczegółowe badania:**

1. Analiza zdolności wasodylatacji mikrokrążenia nerkowego po zastosowaniu czynników farmakologicznych u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej i nadciśnieniem tętniczym
2. Ocena zdolności do wasokonstrykcji mikrokrążenia nerkowego po zastosowaniu czynników farmakologicznych u chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych i nadciśnieniem tętniczym
3. Znaczenie predycyjne oceny istotności hemodynamicznej zwężenia tętnic nerkowych na skuteczności leczenia hipotensyjnego po zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji z wszczepieniem stentu.

#### **Ad. 1**

Mając na uwadze podnoszoną przez wielu badaczy oraz przez wytyczne ACCF/AHA konieczność oceny istotności hemodynamicznej zmian miażdżycowych tętnic nerkowych poddawanych rewaskularyzacji pierwszym nasuwającym się wnioskiem jest fakt, że teoretycznie ocenę taką możemy przeprowadzić w warunkach spoczynkowych lub w stanie hiperemii. Dodatkowo rodzi się jednak pytanie czy mikrokrążenie nerki o zwężonej tętnicy doprowadzającej, a tym samym narażonej na niedokrwienie zachowuje zdolność reaktywności na czynniki farmakologiczne jak ma to miejsce w przypadku mikrokrążenia nerek zdrowych.

W pracy „*Comparison of the renal hyperemic effects of papaverine and dopamine in patients with renal artery stenosis*” postanowiłem zastosować metodę FFR, powszechnie wykorzystywaną w ocenie istotności zmian w naczyniach wieńcowych, do analizy istotności hemodynamicznej zwężenia tętnic nerkowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do badania włączono 14 pacjentów w wieku ( $66 \pm 11,2$ ) z opornym nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym (50-70%) jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U wszystkich pacjentów metodą Judkinsa, zacewnikowano zwężoną tętnicę nerkową. Poprzez cewnik do tętnicy wprowadzono prowadnik do analizy ciśnień PressureWire umiejscawiając czujnik ciśnieniowy dystalnie za zwężeniem. Jednocześnie monitorowano ciśnienie tętnicze w aorcie jako odpowiadające ciśnieniu przed zwężeniem (Pa) oraz ciśnienie dystalnie za zwężeniem (Pd). Pomiarów wartości ciśnień ich gradientu (skurczowego (SG), rozkurczowego (DG) i średniego (MG)) i stosunku Pd/Pa dokonano w warunkach spoczynkowych a następnie po dotętnicznym podaniu 40 mg papaweryny oraz 50ug/kg dopaminy. Oba leki znane są ze swych zdolności poszerzania mikrokrążenia w nerkach zdrowych, szczególnie tętniczek doprowadzających kłębuszków nerkowych. W badaniu zanotowano spadek wartości ciśnienia skurczowego Pd w stosunku do wartości wyjściowych po podaniu papaweryny i dopaminy (odpowiednio:  $119 \pm 34$  mmHg vs  $104 \pm 26$  vs  $101 \text{ mmHg} \pm 22$  mmHg). Spadek skurczowego Pd był większy i znamieny statystycznie ( $P < 0,05$ ) po zastosowaniu dopaminy. Jednocześnie leki nie wpływały na ciśnienie systemowe a tym samym ciśnienie przed miejscem zwężenia ( $161 \pm 31$  mmHg vs  $160 \pm 28$  mmHg vs  $163 \pm 32$  mmHg, NS). Zmiany skurczowego Pd wpłynęły na istotny wzrost wartości SG ( $40 \pm 29$  mmHg vs  $63 \pm 22$  mmHg;  $P < 0,05$ ), MG ( $17 \pm 12$  mmHg vs  $27 \pm 10$  mmHg;  $P < 0,05$ ) oraz spadek Pd/Pa ( $0,85 \pm 17$  vs  $0,77 \pm 16$ ;  $P < 0,05$ ) po podaniu dopaminy w stosunku do wartości spoczynkowych. Wartości po podaniu papaweryny były również niższe jednak różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej w porównaniu z parametrami spoczynkowymi.

Wyniki badania wykazały, że mikrokrążenie naczyń nerkowych po podaniu czynników farmakologicznych, pomimo obecności zwężenia głównej tętnicy doprowadzającej, zachowuje zdolność relaksacji, podobnie jak w przypadku nerek zdrowych. Tym samym możliwym i zasadnym staje się analiza wpływu oceny reaktywności naczyń nerkowych w predykcji skuteczności zabiegu angioplastyki. Ponadto wykazano, że, podobnie jak u zdrowych pacjentów, czynnikiem o silniejszym działaniu naczyniowo-rozkurczającym jest dopamina w stosunku do papaweryny. Podczas badania nie zanotowano powikłań związanych z pomiarem FFR.

Przeprowadzone badanie, którego byłem pomysłodawcą jest do tej pory jedną z niewielu publikacji tego typu na świecie. Odpowiada na pytanie czy możliwym i bezpiecznym jest pomiar hemodynamiczny zwężeń tętnic nerkowych oraz jakie środki farmakologiczne powinny być stosowane w wywoływaniu stanu hiperemii w nerce. Jego rezultaty znalazły zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Aktualnie w Katedrze i Klinice Kardiologii UM we Wrocławiu w celu oceny reaktywności mikrokrazenia nerkowego i wywołania hiperemii stosowana jest dopamina w miejsce słabiej działającej papaweryny.

Ad2.

Zabiegi angioplastyki tętnic nerkowych mają w założeniu prowadzić do poprawy perfuzji organu, a tym samym przyczynić się do zachowania lub poprawy jego funkcji filtracyjnej. Istotnym aspektem właściwej funkcji filtracyjnej nerek jest zachowanie zdolności autoregulacji przepływu tkankowego, na które wpływa nie tylko badana zdolność wasodylatacji ale również wasokonstrykcji, w tym zachowana zdolności skurczu tętniczek doprowadzających.

Badanie "*Kidney microcirculation response to adenosine stimulation in renal artery stenosis*" miało na celu ocenę zdolności skurczu tętniczek doprowadzających kłębuszków nerkowych u pacjentów ze zwężoną tętnicą nerkową. Do badania włączono 12 pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym (50-70%) jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Przy użyciu metod FFR opisanych powyżej analizowano wpływ czynnika naczyniowo-skurczowego – adenozyiny na wartości ciśnień Pa, Pd i ich gradienty SG, DG, MG oraz stosunek Pd/Pa. Zastosowanie bolusu 400mg adenozyiny skutkowało istotnym zwężeniem mikrokrazenia nerkowego co przejawiało się we wzroście ciśnienia skurczowego Pd ( $117 \pm 22 \text{ mmHg}$  vs  $129 \pm 22 \text{ mmHg}$ ,  $P < 0,05$ ). Jednocześnie znaczący wzrost skurczowego Pd powodował istotną redukcję MG powodowanego zwężeniem tętnicy nerkowej ( $19 \pm 7 \text{ mmHg}$  vs  $11 \pm 6 \text{ mmHg}$ ,  $P < 0,05$ ). Wykazano, że obserwowane zmiany nie są powodowane zmianami ciśnienia systemowego, które podczas całej obserwacji pozostawało na podobnym poziomie ( $161 \pm 29 \text{ mmHg}$  vs  $157 \pm 27 \text{ mmHg}$ ). Wartości SG, DG oraz Pd/Pa nie uległy istotnej zmianie w stosunku do wartości wyjściowych.

Wyniki badania wykazały, że pomimo zwężenia tętnicy nerkowej a tym samym redukcji perfuzji tkankowej zachowana jest zdolność mikrokrazenia, głównie tętniczek doprowadzających kłębuszka nerkowego, do skurczu. Przemawia to istotnie za zachowaniem

tej zdolności i możliwością, koniecznej dla właściwej funkcji organu, autoregulacji przepływu w nerce po przeprowadzeniu zabiegu angioplastyki zwężonego naczynia doprowadzającego.

Pracę uważam za całkowicie nowatorską i, po analizie dostępnych danych, jako pierwszą tego rodzaju na świecie. Choć pojawiają się w literaturze publikacje dotyczące wpływu adenozyiny na przepływ nerkowy to są to głównie opracowania opisujące rezultaty badań *in vitro* lub prowadzonych na materiale zwierzęcym. W dostępnych literaturze znalazłem tylko jedną badanie (rok 1998) przeprowadzone u ludzi, w którym u pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowych oceniono wpływ adenozyiny na przepływ nerkowy. *Nota bene* również w tym opracowaniu grupa pacjentów z RAS liczyła 12 osób. W moje analizie po raz pierwszy jednak użyto metody FFR, analizowano wartości ciśnień i ich gradienty a nie przepływy naczyniowe. Metodologia i tematyka obu publikacji były odmienne, szczególnie istotne różnice dotyczyły sposobu i czasu podawania adenozyiny (bolus vs wlew dożylny) co znamienne wpływa na typ pobudzanych receptorów dla adenozyiny a tym samym na obszar oddziaływania leku (rdzeń vs kora nerki). Trudno więc o bezpośrednie porównanie obu publikacji.

### Ad.3

Właściwa selekcja pacjentów, którzy mogą korzystać z zabiegów angioplastyki tętnic nerkowej przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym do tej pory pozostaje, jak zaznaczono we wstępie, dużym problemem klinicznym. W dwóch badaniach: „*Translesional Pressure Gradients to Predict Blood Pressure Response After Renal Artery Stenting in Patients With Renovascular Hypertension*” i „*Renal Artery Stenosis in Patients With Resistant Hypertension*” wspólnie ze współautorami podjąłem próbę oceny wartości predykcyjnej czynnościowych pomiarów istotności hemodynamicznej zwężenia tętnicy nerkowej w rokowaniu skuteczności zabiegu angioplastyki.

Badanie „*Translesional Pressure Gradients to Predict Blood Pressure Response After Renal Artery Stenting in Patients With Renovascular Hypertension*” przeprowadzono w 3 europejskich ośrodkach kardiologicznych: Cardiovascular Center w Aalst w Belgii, Centrum Kardiologii i Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Wilnie oraz w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, gdzie byłem koordynatorem programu i jego głównym wykonawcą.

W prospektywnej analizie wzięło udział 53 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym zwężeniem tętnic nerkowych w wieku  $69 \pm 11$  lat. Wszyscy pacjenci poddani

zostali zabiegowi angioplastyki zwężonej tętnicy, następnie u wszystkich analizowano odpowiedź hipotensyjną (24 godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM)) na zastosowane leczenie po 3 miesiącach obserwacji. Przed wykonaniem angioplastyki zmiany miażdżycowe tętnic nerkowych poddane zostały ocenie hemodynamicznej metodą FFR z użyciem cewnika PressureWire w warunkach spoczynkowych oraz po stymulacji 30 mg papaweryny a następnie 50ug/kg dopaminy.

W całej populacji w obserwacji ciśnienia tętniczego krwi metodą ABPM po 3 miesiącach od zabiegu zanotowano istotny spadek ciśnienia skurczowego (SBP) ( $162 \pm 24$  vs  $143 \pm 32$  mm Hg,  $P < 0,001$ ) oraz ciśnienia rozkurczowego (DBP) ( $81 \pm 12$  vs  $78 \pm 13$ ,  $P < 0,05$ ) w stosunku do wartości wyjściowych.

Wyniki badania wykazały, po raz kolejny, silniejsze działanie naczynioruchowe dopaminy w porównaniu do papaweryny poprzez istotnie większe zmniejszenie DG i MG (dla obu  $P < 0,05$ ). Analiza jednoczynnikowa wykazała korelację SG, DG i MG oraz wartości Pa/Pd zarówno spoczynkowych jak i hyperemicznych, jak również stopnia zwężenia naczynia (korelacja słaba) ze zmianą wartości SBP i DBP. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi hipotensyjnej po zastosowanym leczeniu zarówno dla SBP (*regression coefficient* =4.03, *standard error* =1.11;  $P < 0.001$ ) jak i DBP (*regression coefficient* =3.11, *standard error* =1.20;  $P = 0.009$ ) był MG po indukcji dopaminą. U 25 chorych zanotowano spadek SBP powyżej wartości średniej ( $-20 \pm 30$  mm Hg) dla całej grupy badanej („responders”). W analizie „*Receiver-operating characteristics*” (ROC) SG, DG oraz MG jak i wartość Pd/Pa oraz stopień zwężenia naczynia w istotny sposób pozwalały rozróżnić grupę „responders” jednak MG po stymulacji dopaminą osiągnął największe pole pod krzywą (AUC 0.77; 95% CI, 0.64- 0.90;  $P < 0.001$ ) Wartość MG po stymulacji dopaminą powyżej 20mmHg była najlepszym punktem odcięcia (czułość 72% , specyficzność 82%) dla wyodrębnienia grupy „responders”, MG po indukcji papaweryną (AUC 0.74; 95% CI, 0.60–0.87;  $P = 0.003$ ) oraz MG w warunkach spoczynkowych (AUC 0.71; 95% CI 0.57–0.86;  $P = 0.008$ ) były prawie tak samo dobrymi czynnikami predykcyjnymi pożądanej odpowiedzi hipotensyjnej po zabiegu, co szczególnie ważne podkreślenia biorąc pod uwagę wyniki kolejnego opracowania. Funkcji filtracyjnej nerek nie uległa zmianom w trakcie obserwacji pacjentów.

Kontynuacją powyższych prac było przeprowadzone na gruncie polskim badanie „*Renal Artery Stenosis in Patients With Resistant Hypertension*”. Zainicjowana przeze mnie współpraca Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz

Instytutu Kardiologii w Aninie zaowocowała przeprowadzeniem prospektywnej analizy, do której włączono 37 pacjentów w wieku  $67 \pm 12$  lat z nadciśnieniem tętniczym oraz umiarkowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U wszystkich chorych za pomocą metody FFR wykonano pomiary wartości ciśnień oraz ich gradientu w tętnicy nerkowej w warunkach spoczynkowych oraz po stymulacji 50 ug/kg dopaminy. Następnie chorzy poddani byli zabiegowi angioplastyki zwężonej tętnicy nerkowej oraz 3 miesięcznej obserwacji ABPM, analizowano zmiany wartości ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości przed zabiegiem.

Badanie wykazało, że w całej grupie pacjentów średni spadek wartości ciśnienia w monitorowaniu ABPM po zabiegu angioplastyki wynosił 5mmHg dla SBP ( $P < 0,001$  vs wartość wyjściowa) i 2 mmHg dla DBP ( $P < 0,05$  vs wartość wyjściowa). Analiza gradientów ciśnień wskazywała na istotny spadek SG, DG i MG po podaniu dopaminy (odpowiednio:  $40 \pm 27$  mmHg vs  $56 \pm 25$ mmHg;  $6 \pm 8$  mmHg vs  $9 \pm 10$ mmHg;  $17 \pm 16$ mmHg vs  $23 \pm 17$ mmHg;  $P < 0,001$  dla wszystkich). W analizie jednoczynnikowej wartość Pd/Pa oraz MG warunkach spoczynkowych oraz MG po stymulacji dopaminą korelowały istotnie ze spadkiem SBP w obserwacji długookresowej (*correlation coefficient* odpowiednio: 0,41; 0,41; 0,35;  $P < 0,05$  dla wszystkich). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono że jedynie MG spoczynkowy był niezależnym czynnikiem rokowniczym spadku SBP po 3 miesiącach (*regression coefficient* = 0.292, *standard error* = 0.11;  $P = 0.014$ ). MG spoczynkowy pozwalały w analizie ROC na dobre zróżnicowanie grupy pacjentów, u których spadek SBP przewyższał średnią w całej grupie (AUC, 0.71, 95% CI 0.53-0.84,  $P < 0,05$ ). U pacjentów z MG spoczynkowym  $> 22$ mmHg spadek wartości SBP wynosił 12mmHg w porównaniu do jedynie 3mmHg u pacjentów z MGB  $< 22$ mmHg ( $P < 0,01$ ). Ponadto u aż 89% pacjentów z MGB  $> 22$ mmHg zanotowano spadek ciśnienia wyższy niż wartość średnia. Parametry funkcji filtracyjnej nerek pozostawała bez zmian w trakcie obserwacji.

Co warte podkreślenia stopień zwężenia tętnicy nerkowej nie korelował ze spadkiem wartości ciśnienia krwi o 3 miesiącach (*correlation coefficient* 0,51,  $P = 0,13$ ).

Wyniki obu omawianych badań wykazały, że pomiary istotności hemodynamicznej za pomocą metody FFR mogą w skuteczny sposób wyodrębnić grupę pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, którzy odnoszą istotną korzyść z przeprowadzonego zabiegu angioplastyki. Rezultaty obu prac nie są identyczne jednak bardzo zbliżone. O ile w pierwszym badaniu najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym okazał się MG indukowany dopaminą, to drugie badanie wykazało takie właściwości dla MG



spoczynkowego. Trzeba jednak zaznaczyć, że MG indukowany dopaminą w badaniu „*Translesional Pressure Gradients...*” miał tylko nieznacznie wyższą wartość predykcyjną w porównaniu do MG spoczynkowego. W obu pracach wykazano również, że stopień zwężenia zmiany miażdżycowej ocenianej w angiografii nie jest dobrym parametrem predykcyjnym odpowiedzi hipotensyjnej po zabiegu, oraz słabo lub wcale koreluje z istotnością hemodynamiczną zmian miażdżycowych. Obserwowane drobne różnice wyników mogą po części wynikać z odrębności badanej populacji. W badaniu „*Renal Artery Stenosis in Patients With Resistant Hypertension*” aż 40% pacjentów chorowało na cukrzycę. Przy znanej niskiej, w porównaniu do naczyń wieńcowych, rezerwie przepływu nerkowego (przepływ w warunkach maksymalnej hiperemii tylko dwukrotnie wyższy niż w warunkach spoczynkowych) zaburzenia mikrokrążenia powodowane cukrzycą mogły przyczynić się do takich rezultatów. Nie bez znaczenia dla niższych spadków wartości ciśnienia tętniczego notowanych po 3 miesiącach w badaniu „*Renal Artery Stenosis in Patients With Resistant Hypertension*” były nieco niższe jego wartości wyjściowe (dla cukrzyków granicą rozpoznania nadciśnienia i włączenia do badania była wartość  $>130/80$  mmHg) oraz fakt stosowania co najmniej 3 leków hipotensyjnych w stosunku do 2 leków w badaniu powstałym we współpracy z kolegami z Belgii i Litwy.

Obie prace są jednymi z unikatowych na świecie opracowań omawiających znaczenie pomiarów hemodynamicznych zwężeń tętnic nerkowych w rokowaniu skuteczności leczenia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego za pomocą angioplastyki z wszczepieniem stentu. Opracowania wyznaczają parametry pomiarów hemodynamicznych służące właściwemu wyodrębnieniu pacjentów, u których przeprowadzenie zabiegu angioplastyki tętnic nerkowych może przynosić korzyść pod postacią lepszej kontroli nadciśnienia tętniczego przy jednoczesnym braku pogorszenia funkcji filtracyjnej narządu. Co szczególnie warto podkreślić i wspomniane wcześniej, wyniki badania „*Translesional Pressure Gradients to Predict Blood Pressure Response After Renal Artery Stenting in Patients With Renovascular Hypertension*” znalazły się wśród prac cytowanych przez najnowsze wytyczne amerykańskiego The Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) Expert Consensus Statement for Renal Artery Stenting Appropriate Use z 2014 r. wskazujących na rolę oceny czynnościowej zwężeń tętnic nerkowych.

### **Wykorzystanie osiągniętych wyników:**

Przeprowadzone badania przedstawiają prosty i bezpieczny sposób (w żadnym przypadku pomiary nie wiązały się z jakimikolwiek powikłaniami) wykonania pomiarów istotności hemodynamicznej zwężenia tętnicy nerkowej.

Przeprowadzane analizy wykazały ponadto, że pomimo redukcji przepływu w zwężonej tętnicy nerkowej mikrokrążenie nerki zachowuje zdolność odpowiedzi naczynioruchowej po zastosowaniu czynników farmakologicznych. Zastosowanie adenozyyny skutkuje zwężeniem naczyń mikrokrążenia nerkowego. Udowodniono, że podobnie jak u zdrowych pacjentów dopamina charakteryzuje się istotnie większą zdolnością wywołania hiperemii w mikrokrążeniu nerkowym w stosunku do papaweryny zarówno w dawce 30mg i 40mg.

Zdolność odpowiedzi naczyń nerkowych na stymulację farmakologiczną papaweryną a w szczególności dopaminą może pozwalać na wyodrębnienie pacjentów z zachowaną żywotnością narządu przewlekle narażonego na uszkodzenie niedokrwienne na tle zwężenia tętnicy nerkowej. Założenie to wydaje się być słuszne wobec wysokiej wartości predykcyjnej odpowiedzi hipotensyjnej po angioplastyce z wszczepieniem stentu dla MG po stymulacji dopaminą. Jak wykazano kwalifikacja do wykonania zabiegu endowaskularnego w oparciu o ocenę angiograficzną nie pozwala uzyskać tak dobrych rezultatów leczenia. Badania pokazały również, że pomiary hemodynamiczne istotności zwężenia, nawet bez stymulacji farmakologicznej, w szczególności pomiar spoczynkowego MG, pozwalają w zdecydowanym lepszym stopniu niż angiografia wyodrębnić grupę chorych korzystających z angioplastyki. W końcu udowodniona u chorych ze zwężeniem tętnic nerkowych zdolność mikrokrążenia nerkowego do skurczu po zastosowaniu adenozyyny staje się punktem wyjścia do dalszych badań nad metodami poszukiwania chorych korzystających z angioplastyki nerkowej w aspekcie poprawy lub zachowania funkcji wydalniczej. Według teorii Loutzenhisera\* brak właściwej regulacji przepływu nerkowego i ciśnienia w kłębuszku nerkowym tuż po usunięciu zwężenia tętnicy nerkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może narazić miąższ nerki na uszkodzenie hipertensyjne. Ma to szczególne znaczenie w okresie tuż po zabiegu, kiedy efekt hipotensyjny angioplastyki nie został jeszcze osiągnięty. Zdolność tętniczek doprowadzających do skurczu, a tym samym zmniejszenie obciążenia ciśnieniowego kłębuszków nerkowych, może mieć w okresie „oczekiwania” na efekt leczniczy angioplastyki wpływ ochronny na miąższ nerki.

Wyniki badań mogą być zachętą i podstawą dla wykonywania analiz istotności hemodynamicznej zwężeń tętnic nerkowych przy kwalifikacji chorych do zabiegów angioplastyki a pomiary te zastąpią powszechnie stosowaną, jednak mało skuteczną, kwalifikację do zabiegów w oparciu ocenę angiograficzną zmian miażdżycowych. Mam nadzieję, że nowa metoda diagnostyczna z jednej strony pozwoli uchronić pacjentów, którzy nie wymagają rewaskularyzacji, od niepotrzebnie wykonywanego zabiegu i związanych z nim niebezpieczeństw, z drugiej pomoże wskazać grupę pacjentów, u których zabieg inwazyjny może przynieść wymierne korzyści i poprawę efektów leczniczych.

\*Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. Circ Res 2002; 90: 1316-1324.

#### 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie **54** publikacje, z których **20** opublikowanych zostało w czasopismach posiadających „impact factor”. Sumaryczny impact factor (IF) publikacji wynosi **31.366** przy punktacji **KBN/MNiSW 488**. Wśród tych publikacji w 19 jestem pierwszym lub drugim autorem

Liczba cytowań:

-według bazy **Web of Science Core Collection** wynosi 61, indeks Hirscha 4.

Publikacje, które nie wchodziły w skład osiągnięcia naukowego zostały wymienione w oddzielnym wykazie. Po wyłączeniu 4 prac stanowiących podstawę rozprawy habilitacyjnej mój dorobek naukowy uzyskuje sumaryczny IF = 19.163 i obejmuje:

- **25** prac oryginalnych, pełnotekstowych w tym 11 w czasopismach posiadających impact factor publikowanych w języku angielskim, łączny IF = 15,631
- **8** opisów przypadków, łączny IF= 3,199
- **2** prace poglądowe, łączny IF=0,333
- **1** komentarz naukowy
- **13** pełnotekstowych referatów
- **1** pełnotekstowa publikacja w suplemencie czasopisma

Jestem pierwszym autorem lub współautorem licznych streszczeń przedstawianych jako prezentacje ustne lub plakatowe, **28** razy podczas zjazdów międzynarodowych oraz **6** razy podczas zjazdów krajowych (wykaz w załączeniu). Prezentowałem streszczenia podczas

międzynarodowych spotkań min. w Waszyngtonie, San Francisco, Rzymie, Florencji, czy Stambule.

**Jestem współautorem 3 zgłoszeń patentowych**

- Cewnik balonowy do naświetlań wewnątrznaczyniowych. Nr P-354276 z 5.06.2002
- Zestaw oligonukleotydowych starterów do oznaczania polimorfizmów typu SNP dla genów CYP2C19\*17(-3402C>T), CYP2C19\*3, ABCB1(C3435C>T) i CYP2C19\*2 oraz sposób wykrywania zaburzeń działania klopidogrelu z użyciem zestawu oligonukleotydowych starterów. Nr P411835 z 14.04.2015
- Naczynie do przygotowania próbek chromatograficznych. Nr P411495 z 17.03.2015

Udział w wykonaniu grantów KBN, własnych uczelni oraz finansowanych z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego:

- **Kierownik** grantu w latach 2007-2009 zadania „Wpływ zmian w ścianie naczyń krwionośnych na patogenezę i przebieg chorób nerek” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka - prace naukowo-badawcze projektu WROVASC. Grant opiewający na kwotę ponad 450.000 zł rozliczony pozytywnie.
- **Kierownik** badania własnego uczelni „Zastosowanie denerwacji tętnic nerkowych jako uzupełniającej metody leczenia opornego nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepie nerki”. Grant Nr BW 89
- **Główny badacz** zadania „Badania hemostazy płytkowej u chorych leczonych angioplastyką z użyciem stentu oraz klopidogrelem z powodu ostrego zespołu wieńcowego” realizowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka - prace naukowo-badawcze projektu WROVASC. Grant opiewający na kwotę ponad 1.200.000 zł rozliczony pozytywnie.
- „Zastosowanie promieniowania laserowego w połączeniu z fotouczulaczami jako metody diagnostyki i terapii zmian miażdżycowych w naczyniach tętnicznych” Grant KBN Nr 3 P05C 061 23
- „Przydatność inwazyjnych, czynnościowych metod oceny przepływu nerkowego w aspekcie wskazań do zabiegu przezskórnej angioplastyki tętnic nerkowych.” Grant Nr 1639

- „Ocena aktywności tkankowych mediatorów zapalnych u chorych poddanych zabiegowi angioplastyki wieńcowej połączonej z naświetlaniem tętnicy niskoenergetycznym promieniowaniem laserowym”. Grant Nr 547
- „Wpływ niskoenergetycznego promieniowania laserowego na odpowiedź prozapalną komórek ludzkiego śródbłonna naczyńowego in vitro” Grant Nr 1061

Recenzowałem artykuły w czasopismach zagranicznych:

- American Journal of Cardiology
- American Journal of Hypertension
- BMC Hematology

Za działalność naukową otrzymałem następujące nagrody i wyróżnienia:

- Nagroda I stopnia Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, za cykl publikacji na temat zastosowania światła laserowego w kardiologii inwazyjnej, 2014r.

Uczestniczyłem w stażach i szkoleniach zagranicznych oraz krajowych:

- Staż w I Katedrze i Klinice Kardiologii UM w Warszawie, 2003, Warszawa, Polska
- Coronary Pressure Measurement Training Course 2008, Bruksela, Belgia
- Staż w Cardiovascular Centre, OLV Clinic 2008, Aalst, Belgia
- International Course on Carotid Angioplasty and Other Cerebrovascular Interventions 2008, Frankfurt, Niemcy
- Endovascular Interventions 2008, Frankfurt, Niemcy
- Edwards SAPIENT XT THV Training Program 2012, Nyon, Francja
- Rotablator Training Program, 2012, Białystok, Polska
- International Expert to Expert CTO 2014, Lublin, Polska

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

- Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- Europejska Asocjacja Przewodnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych
- Sekcja Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji

### **Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę**

Od 2009 roku jestem adiunktem Katedry i Kliniki Kardiologii UM we Wrocławiu, od tego czasu prowadziłem zajęcia dydaktyczne ze studentami III i V roku Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, w grupach zarówno polsko- oraz anglojęzycznych.

Współopiekowałem się studentami programu ERASMUS odbywającymi staże w UM we Wrocławiu.

Od 2010 roku do chwili obecnej jestem członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W trakcie trwania kadencji uczestniczyłem w komisjach ds. nadania tytułu profesora nadzwyczajnego.

W 2012 roku na zaproszenie Prorektora ds. Nauki UM we Wrocławiu, Prof. dr hab. Zygmunta Grzebieniaka zostałem wybrany do grona ekspertów opiniujących wybór dofinansowania dla programów naukowych prowadzonych w ramach Centrum Innowacji i Transferu Technologii.

Od października 2015 roku jestem Członkiem Zarządu Dolnośląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w kadencji 2015- 2017

W kadencji 2011-2013 byłem członkiem Komisji Rewizyjnej Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji

W 2009 zostałem zaproszony do wygłoszenia wykładu „Renal angioplasty – a big controversy?” podczas międzynarodowego zjazdu “New Frontiers in Invasive Cardiology – NFIC”.

W 2014 oraz 2015 roku zostałem wybrany na członka Rady Naukowej międzynarodowej konferencji „Warsaw Course of Cardiovascular Interventions”.

W 2014 i 2015 roku podczas „Warsaw Course of Cardiovascular Interventions” zostałem zaproszony w roli eksperta do sesji:

- „Functional coronary angioplasty: Integrated use of IVUS?OCT and FFR” - 2014

- “Peripheral interventions for treatment of limb ischaemia, stroke/TIA and venous thromboembolism” - 2014
- „Stabile angina: How new ESC guidelines on myocardial revascularisation impacts daily practise in Central and Eastern Europe?” – 2015

W 2015 roku zaproszono mnie na XIX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa kardiologicznego do wygłoszenia wykładu podczas sesji:

- Perspektywy przeszskórnej denerwacji nerek i angioplastyki tętnic nerkowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. WykładPro: Przeszkórna angioplastyka tętnic nerkowych jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia nadciśnienia tętniczego u wybranych chorych

W 2015 roku zostałem wybrany do Komitetu Naukowego międzynarodowej sesji studenckiej „V International Student’s conference of young medical researchers” organizowanej przez Studenckie Towarzystwo Naukowe UM we Wrocławiu.

Aktywnie uczestniczę w szkoleniu podyplomowym lekarzy prowadząc wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych w dziedzinie kardiologii oraz medycyny rodzinnej.

Jestem opiekunem dwóch lekarzy podczas specjalizacji w dziedzinie kardiologii i chorób wewnętrznych.

Jestem tłumaczem rozdziałów w „Internia Harrisona”, tom III, Części X „Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego”, Wydawnictwo Czelej 2002r.

Prezentowałem prace o tematyce dotyczącej zastosowania światła laserowego w kardiologii, leczenia interwencyjnego tętnic wieńcowych i obwodowych, powikłań zabiegów endowaskularnych na zjazdach i konferencjach krajowych i międzynarodowych, w tym:

- Transcatheter Cardiovascular Therapeutics
- EuroPCR
- World Congress of Cardiology
- International Congress on Coronary Artery Disease
- New Frontiers in Invasive Cardiology
- Peripheral Interventions in Cracow
- Międzynarodowy Kongres PTK
- Symposium Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

W 2005 roku byłem współorganizatorem przyjazdu Prof. Nicolasa Kipshidze do AM we Wrocławiu oraz konferencji z jego udziałem.

Dwukrotnie, bo w 2013 i 2014 r. organizowałem konferencję dotyczącą zastosowania denerwacji tętnic nerkowych, które odbyły się we Wrocławiu z udziałem Prof. dr hab. Andrzeja Januszewicza.

- Nadciśnienie tętnicze oporne: innowacyjne możliwości leczenia farmakologicznego i zabiegowego – 2013
- Oporne nadciśnienie tętnicze (ONT) – możliwości leczenia farmakologicznego i zabiegowego – 2014

Na osobiste zaproszenie Redaktora Naczelnego „Medycyny po Dyplomie” , Prof. dr hab. Waldemara Banasiaka komentowałem w 2012 roku artykuł D. Lao et al. "Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej - rozpoznawanie i leczenie".

Od 2012 roku jestem członkiem Komisji ds. Leków w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu z ramienia Katedry i Kliniki Kardiologii.

Protasiewicz 2018.12.08



---