

AUTOREFERAT



Dr n. med. i n. o zdr. Agnieszka Włochacz

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy

Kierownik Kliniki: płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krzesiński

Warszawa 2024

AUTOREFERAT

SPIS TREŚCI

I. DANE OSOBOWE.....	2
II. DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE	3
III. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ	4
IV. PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE).....	5
V. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	6
A. CYKL PRAC STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE	6
B. CEL NAUKOWY WYMIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTE WYNIKI	8
C. MOŻLIWOŚĆ WYKORZYSTANIA WYNIKÓW BADAŃ	14
D. OMÓWIENIE POSZCZEGÓLNYCH PRAC	16
VI. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ I PROJEKTÓW	32
A. OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE I PROJEKTY WIELOOŚRODKOWE.....	32
B. WYSTĄPIENIA NA KONFERENCJACH NAUKOWYCH I OTRZYMANE NAGRODY	61
VII. PRACA DYDAKTYCZNA, DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZATORSKA I POPULARYZUJĄCA NAUKĘ	69

I. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko:

Agnieszka Włochacz

(do 06.07.2024r. posługująca się w publikacjach i w projektach badawczych nazwiskiem
panieńskim **Jurek**)

Tytuł naukowy:

Doktor nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Stanowisko:

Adiunkt

Miejsce pracy:

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Numer ORCID (Open Researcher and Contributor ID):

ID 0000-0001-6881-7525

II. DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE

2011 – **Dyplom lekarza**

I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2019 – **Dyplom specjalisty w dziedzinie kardiologii**

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2019 – **Dyplom akredytacji indywidualnej w zakresie echokardiografii EAI nr 453/2019**

Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Zarząd Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

2021 – **Dyplom i stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne - specjalność kardiologia**

Rada Naukowa Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Tytuł rozprawy doktorskiej: „ Ocena funkcji układu krążenia u chorych na czynne hormonalnie gruczolaki przysadki”

Promotor: gen. broni prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak,

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Żmudka

2022 – **Dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych**

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2022 – Członkostwo **Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego**

XXVI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w

Katowicach

III. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

2005 - 2011 – **student**

I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2011 - 2012 – **lekarz stażysta**

staż podyplomowy w SPCSK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a w Warszawie (obecnie Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego).

2013 – 2019 – **lekarz rezydent kardiologii**

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny

2016 - 2020 – **doktorant**

studia doktoranckie w Wojskowym Instytucie Medycznym

2016 - 2022 – **echokardiografista**

Pracownia Echokardiografii (akredytacja klasy C) – Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny

2019 - 2024 – **starszy asystent**

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

2024 – obecnie – **adiunkt**

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

2024 – **staż naukowo- badawczy**

Centrum Nauk Biologiczno – Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie

IV. PRACA NAUKOWA (PODSUMOWANIE)

Szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego została przedstawiona w załączniku 1.

- Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) – **122.921 pkt.**
- Łączna punktacja według MNiSW – **2982 pkt.**
- Liczba cytowań publikacji naukowych wg bazy *Web of Science™ Core Collection of Science* z dnia 18.11.2024r. – **159**,
bez autocytowań – **140**
- Index Hirscha wg bazy *Web of Science™ Core Collection of Science* z dnia 18.11.2024 – **8**
- Łączny Impact Factor prac składających się na osiągnięcie naukowe w cyklu – **20.200 pkt.**
- Łączna liczba punktów MNiSW prac składających się na osiągnięcie naukowe w cyklu – **620 pkt.**
- Liczba publikacji oryginalnych – **28**
- Liczba publikacji oryginalnych (pierwszy autor) – **9**
- Łączny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) jako pierwszy autor – **32.255 pkt.**
- Liczba publikacji przeglądowych – **5**
- Liczba publikacji przeglądowych (pierwszy autor) – **3**

V. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO:

Zastosowanie kardiografii impedancyjnej w diagnostyce subklinicznej dysfunkcji układu krążenia u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej.

A. CYKL PRAC STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem 5 powiązanych tematycznie publikacji naukowych (5 prac oryginalnych z pierwszym autorstwem) opublikowanych w latach 2022-2024 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, które znajdują się w bazie Journal Citation Reports.

1. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Uziębło-Życzkowska Beata
Tytuł: **Acromegaly: The research and practical value of noninvasive hemodynamic assessments via impedance cardiography.**
Czasopismo: **Frontiers in Endocrinology** 2022 Jan 18;12:793280.
doi: 10.3389/fendo.2021.793280. PMID: 35116005; PMCID: PMC8805171.
Impact Factor: 5.200
Punktacja MNiSW: 100.000
2. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Wierzbowski Robert, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz
Tytuł: **The heart's function as a pump assessed via impedance cardiography and the autonomic system balance in patients with early-stage acromegaly.**
Czasopismo: **Journal of Clinical Medicine** 2024 Jan 11;13(2):395.
doi: 10.3390/jcm13020395. PMID: 38256528; PMCID: PMC10816868.
Impact Factor: 3.000
Punktacja MNiSW: 140.000
3. **Włochacz Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz

Tytuł: Echocardiographic and Impedance Cardiography Analysis of Left Ventricular Diastolic Function in Acromegaly Patients

Czasopismo: **Medical Science Monitor** 2024 Nov 22;30:e946196.

doi: 10.12659/MSM.946196. PMID: 39573826.

Impact Factor: 2.200

Punktacja MNiSW: 140.000

4. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz

Tytuł: The patient's sex determines the hemodynamic profile in patients with Cushing disease.

Czasopismo: **Frontiers in Endocrinology** 2023 Oct 11;14:1270455.

doi: 10.3389/fendo.2023.1270455. PMID: 37886640; PMCID: PMC10598757.

Impact Factor: 3.900

Punktacja MNiSW: 100.000

5. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Uziębło-Życzkowska Beata

Tytuł: Increased thoracic fluid as the most distinctive cardiovascular hemodynamic alteration in men with prolactinoma.

Czasopismo: **Nutrients** 2022 Dec 17;14(24):5369.

doi: 10.3390/nu14245369. PMID: 36558529; PMCID: PMC9785103.

Impact Factor: 5.900

Punktacja MNiSW: 140.000

Łączny Impact Factor prac składających się na osiągnięcie naukowe w cyklu wynosi: 20.200 pkt.

Łączna liczba punktów MNiSW prac składających się na osiągnięcie naukowe w cyklu wynosi: 620 pkt.

W załączeniu:

- szczegółowa analiza bibliometryczna potwierdzona przez Bibliotekę Naukową Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Medycznego w Warszawie (załącznik nr 1);
- wersje elektroniczne i drukowane cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe (załącznik nr 2);
- oświadczenia współautorów każdej z prac o indywidualnym wkładzie autorskim (załącznik nr 3).

B. CEL NAUKOWY WYMIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTE WYNIKI

Celem naukowym przedstawionego osiągnięcia naukowego była ocena przydatności kardiografii impedancyjnej w nieinwazyjnej ocenie funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej.

Kardiografia impedancyjna (ICG, *impedance cardiography*) jest nowoczesną, nieinwazyjną i dobrze zweryfikowaną metodą oceny stanu hemodynamicznego układu sercowo-naczyniowego w oparciu o zjawisko zmienności impedancji (oporności) danego segmentu ciała w odniesieniu do przepływu krwi w dużych naczyniach tętniczych. Krew krążąca w układzie naczyniowym charakteryzuje się stosunkowo niską impedancją w stosunku do otaczających tkanek, wobec czego jej przepływ jest rejestrowany jako krzywa zmiany impedancji, co umożliwia ocenę wielu ważnych parametrów hemodynamicznych. Podczas badania analizuje się zmiany napięcia w odniesieniu do zmian objętości krwi i prędkości w dużych naczyniach podczas skurczu i rozkurczu lewej komory. Godną uwagi zaletą tego podejścia jest możliwość oszacowania parametrów, takich jak objętość wyrzutowa i rzut serca, co może być cenne w procesie diagnostycznym. Metoda ta umożliwia ocenę funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego pod kątem sztywności tętnic, zawartości płynu w klatce piersiowej, objętości łożyska naczyniowego oraz oceny funkcji serca jako pompy. Pozwala to na bardziej szczegółową analizę zaburzeń patofizjologicznych i odrębności w funkcjonowaniu układu krążenia w różnych grupach chorych.

W trakcie badania metodą kardiografii impedancyjnej rejestrowane są parametry hemodynamiczne oraz wartości rytmu serca (HR, *heart rate*), skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*), mierzone mankietem naramiennym w 2-minutowych odstępach czasu podczas 10-minutowej spoczynkowej oceny w pozycji leżącej. Następnie parametry te zostają wykorzystane do dokładnej analizy wskaźników hemodynamicznych funkcji układu sercowo-naczyniowego w celu określenia indywidualnego profilu hemodynamicznego. Zmiany impedancji klatki piersiowej służą do ustalenia parametrów funkcjonowania serca jako pompy związanych z objętościowym natężeniem przepływu podczas skurczu lewej komory, takich jak: objętość wyrzutowa (SV, *stroke volume* [ml]), wskaźnik objętości wyrzutowej (SI, *stroke volume index* [ml/m²]), rzut serca (CO, *cardiac output* [ml/min]) i wskaźnik sercowy (CI, *cardiac index* [ml*m²*min⁻¹]). Krzywa impedancji i elektrokardiogram służą jako podstawa do określenia parametrów kurczliwości mięśnia sercowego, takich jak wskaźnik prędkości (VI, *velocity index* [1000*Z0*s⁻¹]: $VI=1000*dZ_{max}*Z0^{-1}$), odzwierciedlający szczytowy przepływ krwi przez aortę, wskaźnik przyspieszenia (ACI, *acceleration index* [100*Z0*s⁻²]: $ACI=100*dZ_{max}*dt^{-1}$), odzwierciedlający szczytowe przyspieszenie krwi w aorcie oraz wskaźnik Heathera (HI, *Heather index* [Ohm*s²]: $HI=dZ_{max}*TRC$), charakteryzujący funkcję inotropową serca i będący stosunkiem szczytowego przepływu wyrzutowego z komór do czasu od szczytu punktu Q w elektrokardiogramie do punktu Z na krzywej kardiografii impedancyjnej. Ponadto istnieje możliwość obliczenia parametrów hemodynamicznych obciążenia następczego lewej komory związanych z podatnością tętnic na podstawie równoczesnych pomiarów SBP i DBP: ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*), systemowego oporu naczyniowego (SVR, *systemic vascular resistance* [dyn*s*cm⁻⁵]) i wskaźnika systemowego oporu naczyniowego (SVRI, *systemic vascular resistance index* [dyn*s*cm⁻⁵*m²]), całkowitej podatności tętnic (TAC, *total arterial*

compliance [mL/mmHg]) i wskaźnika całkowitej podatności tętnic (TACI, *total arterial compliance index* [mL/mmHg*m2]). Dodatkowo istnieje możliwość oceny parametru obciążenia wstępnego odzwierciedlającego całkowitą zawartość płynu w klatce piersiowej (TFC, *thoracic fluid content* [1/kOhm] = 1000/Z0, gdzie Z0 jest wyjściową impedancją klatki piersiowej). Na podstawie badania PREDICT zidentyfikowano grupy chorych wysokiego ryzyka w rokowaniu krótkoterminowym o niekorzystnym profilu hemodynamicznym charakteryzującym się SI <35 ml/m2 i TFC >35 1/kOhm.

Szybki rozwój w ostatnich latach metody kardiografii impedancyjnej sprawił, że jej zastosowanie staje się coraz szersze. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o przydatności kardiografii impedancyjnej w celu identyfikacji upośledzonej funkcji hemodynamicznej lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca czy ostrym zespołem wieńcowym. Wykazano, że kardiografia impedancyjna może być użyteczną, powtarzalną i — co najważniejsze — nieinwazyjną techniką diagnostyczną w tych grupach pacjentów. Co więcej, dotychczasowe badania wykazały, że jako bardzo czuła metoda, kardiografia impedancyjna pozwala również na wykrywanie niedostępnych dotychczas dla klasycznych metod diagnostycznych subklinicznych zaburzeń funkcji układu krążenia poprzez dokładniejszy wgląd w patofizjologię tych zjawisk i może stanowić cenne uzupełnienie klasycznych metod badawczych. Niezwykle obiecujące okazuje się obecnie badanie użyteczności pomiaru funkcji układu krążenia przy użyciu kardiografii impedancyjnej w kontekście diagnostyki subklinicznych zaburzeń funkcji układu krążenia, gdy nie doszło jeszcze do jawnego uszkodzenia funkcji serca.

Dotychczas brakowało w piśmiennictwie prac naukowych dotyczących oceny przydatności kardiografii impedancyjnej w wykrywaniu zaburzeń funkcji układu krążenia w grupie chorych z zaburzeniami hormonalnymi w przebiegu czynnych hormonalnie guzów neuroendokrynnych przysadki mózgowej, które są już wyjściowo związane z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Zdecydowanie zachęcające do podjęcia tego kierunku badań były doniesienia dotyczące wykorzystania kardiografii impedancyjnej w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, ostrym zespołem wieńcowym).

Guzy neuroendokrynne przysadki mózgowej (akromegalia, prolaktynoma i choroba Cushinga) są rzadkimi chorobami przysadki, których obraz kliniczny wynika z zaburzeń hormonalnych związanych z nadprodukcją hormonów przedniego płata przysadki mózgowej: hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), prolaktyny (PRL, *prolactin*) oraz hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), co w konsekwencji prowadzi do istotnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu całego ustroju.

Do najczęstszych powikłań wskutek długotrwałego narażenia tkanek na nadmierne stężenia hormonów przysadkowych należą zaburzenia ze strony układu krążenia, które zbyt późno rozpoznane lub nieleczone zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe oraz znacznie pogarszają jakość życia i rokowanie pacjentów. Dysfunkcja struktury i funkcji mięśnia sercowego oraz śródbłónka naczyniowego to główne determinanty zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia, przyczyniające się do zwiększonej przedwczesnej śmiertelności w tej grupie chorych. Wykazano, że śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z guzami przysadki mózgowej jest kilkakrotnie wyższa niż w populacji ogólnej, a co jest szczególnie istotne - choroby te dotyczą głównie osoby młode i w

średnim wieku. W tej grupie chorych wczesne rozpoznanie powikłań układu krążenia oraz dokładna ocena funkcji układu krążenia wydają się być konieczne w celu optymalizacji terapii i zapobiegania rozwojowi powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Diagnostyka subklinicznych powikłań układu krążenia w grupie chorych z chorobami przysadki, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, wydaje się mieć istotne znaczenie w kontekście stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i indywidualizacji terapii, co może skutkować redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo – naczyniowych.

W szczególnej grupie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej, konwencjonalnie stosowane metody diagnostyczne w ocenie funkcji hemodynamicznej układu krążenia, np.: standardowe badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i holterowskie, mogą być niewystarczające do zobrazowania wielokierunkowych, patofizjologicznych zmian zachodzących pod wpływem nadmiaru hormonów przysadkowych. W kontekście najnowszych doniesień o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym u chorych z guzami przysadki mózgowej, kluczowe wydaje się wczesne wykrycie zaburzeń jeszcze na etapie subklinicznym, umożliwienie indywidualizacji terapii i zastosowanie nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych w tej rzadkiej, specyficznej grupie pacjentów. Nieprawidłowości hormonalne u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej mają znaczący wpływ na czynność układu sercowo-naczyniowego, prowadząc do zmiany profilu hemodynamicznego pacjentów i zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wprowadzenie bardziej spersonalizowanego leczenia może być ułatwione poprzez poszukiwanie nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych, które byłyby prostym sposobem uzyskania cennych danych o znaczeniu terapeutycznym na wczesnym etapie choroby. Niebagatelnym jest więc znalezienie nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które w chorobach przysadki mózgowej pozwolą wykrywać nieprawidłowości układu krążenia na etapie subklinicznym oraz zwiększą tą drogą szansę na ich celowaną, optymalną terapię, a w efekcie redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kompleksowa diagnostyka kardiologiczna oraz wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego powinny być składową interdyscyplinarnej opieki w wielospecjalistycznych ośrodkach endokrynologicznych i neurochirurgicznych zajmujących się pacjentami z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej w całej Polsce, niestety problem ten jest wciąż mało rozpowszechniony wśród specjalistów i lekarzy pierwszego kontaktu.

Dlatego też za uzasadnione uznałam wraz z wielodyscyplinarnym zespołem badaczy podjęcie badań nad oceną funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej z wykorzystaniem kardiografii impedancyjnej w celu dokładniejszej oceny złożonych patomechanizmów wpływających na zaburzenia funkcjonowania układu krążenia i uzupełnienia dotychczas stosowanych metod diagnostycznych w tej grupie chorych.

Na podstawie powyższych przesłanek postawiłam **hipotezę badawczą**, że zastosowanie kardiografii impedancyjnej w diagnostyce pacjentów z rzadkimi guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej może być przydatne w wykrywaniu zaburzeń układu krążenia na etapie subklinicznym, jeszcze przed kliniczną manifestacją objawów oraz w określaniu indywidualnego profilu hemodynamicznego pacjentów, co może wpłynąć na poprawę zrozumienia patofizjologii zaburzeń układu krążenia w przebiegu zaburzeń hormonalnych.

Wydaje się, że metoda ta może być przydatna w wykrywaniu wczesnych subklinicznych zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia u pacjentów z akromegalią, prolaktynoma i chorobą Cushinga.

Celem naukowym przedstawionego jednotematycznego cyklu pięciu oryginalnych publikacji naukowych była ocena przydatności kardiografii impedancyjnej w diagnostyce subklinicznej dysfunkcji układu krążenia w specyficznej, rzadkiej grupie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej (akromegalia, choroba Cushinga, prolaktynoma) w kontekście stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i indywidualizacji terapii.

Badania przeprowadziłam w wielospecjalistycznym, multidyscyplinarnym zespole kardiologów, endokrynologów, neurochirurgów i okulistów w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Klinice Neurochirurgii oraz Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej i Klinice Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie we współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W powyższych pracach udowodniłam wysoką przydatność nieinwazyjnej oceny układu krążenia za pomocą kardiografii impedancyjnej, wykazując istotną jej rolę we wczesnym wykrywaniu zaburzeń układu krążenia na etapie subklinicznym, umożliwieniu indywidualizacji terapii oraz nowatorskim zastosowaniu w tej rzadkiej, specyficznej grupie chorych. Wyniki badań zostały opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu światowym z wysoką punktacją IF i punktacją MNiSW oraz stały się podstawą do dyskusji naukowej na ten temat, będąc pierwszymi tego typu doniesieniami w literaturze światowej.

W prezentowanym osiągnięciu naukowym wykazałam złożoność problemów klinicznych pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej, wymagających zindywidualizowanej opieki interdyscyplinarnej.

Wpływ wieloletniej akromegalii na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe został dobrze udokumentowany, natomiast niewiele jest danych dotyczących oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią. W związku z powyższym opracowałam wraz z zespołem koncepcję badania dotyczącego dokładnej oceny układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych we wczesnym stadium akromegalii, bez istotnych chorób współistniejących, dotychczas nieleczonych endokrynologicznie ani neurochirurgicznie. Dlatego celem pierwszej pracy: „*Acromegaly: The research and practical value of noninvasive hemodynamic assessments via impedance cardiography*”, było zidentyfikowanie parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego, które różnicują pacjentów ze świeżo rozpoznaną akromegalią od osób bez tego schorzenia. Za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazano istotne nieprawidłowości profilu hemodynamicznego w grupie chorych z wczesną akromegalią w porównaniu do grupy kontrolnej. Potwierdzono, że u tych chorych już na etapie subklinicznym występują istotne nieprawidłowości układu krążenia, charakteryzujące się upośledzoną funkcją hemodynamiczną lewej komory oraz wysoką zawartością płynu w klatce piersiowej. Szczególnie ważne wydaje się wykrycie nieprawidłowości hemodynamicznych na początkowym etapie akromegalii,

jeszcze przed rozwinięciem się objawów klinicznych, kiedy wczesna interwencja terapeutyczna może zapobiec w pełni objawowym powikłaniom sercowo-naczyniowym.

Te zachęcające wyniki badań skłoniły mnie do analizy powiązania profilu hemodynamicznego ocenianego metodą kardiografii impedancyjnej z funkcją autonomicznego układu nerwowego w grupie chorych z wczesnym stadium akromegalii. Inspiracją do zbadania tego zjawiska były najnowsze dane dotyczące związku dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego z niekorzystnymi następstwami hemodynamicznymi, które mogą prowadzić do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Stąd też celem drugiej pracy: „*The heart's function as a pump assessed via impedance cardiography and the autonomic system balance in patients with early-stage acromegaly*” była ocena związku między zmiennością rytmu serca a hemodynamicznymi wskaźnikami funkcji serca jako pompy u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią. U chorych z wczesną akromegalią wykazano istotny związek pomiędzy równowagą współczulno-przywspółczulną ocenianą za pomocą zmienności rytmu serca a profilem hemodynamicznym ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej. Wyniki te sugerują, że na wczesnym etapie akromegalii, zanim rozwiną się zaawansowane powikłania, występuje już dysfunkcja hemodynamiczna układu sercowo-naczyniowego związana z niekorzystną nierównowagą autonomicznego układu nerwowego. Długotrwała nadreaktywność układu współczulnego może prowadzić do długoterminowych konsekwencji hemodynamicznych, dlatego zastosowanie kardiografii impedancyjnej i oceny zmienności rytmu serca może stać się pomocne w kompleksowej ocenie pacjentów z akromegalią we wczesnym stadium choroby.

Powyższe obserwacje zainspirowały mnie do dokładniejszego przyjrzenia się problematyce złożoności interakcji sercowo-naczyniowej oraz związanej z nią subklinicznej dysfunkcji lewej komory jako pompy u chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią. Przedmiotem mojej dalszej eksploracji tego tematu była ocena współzależności dwóch różnych metod diagnostyki funkcji lewej komory – echokardiografii i kardiografii impedancyjnej. Celem trzeciej pracy: „*Echocardiographic and Impedance Cardiography Analysis of Left Ventricular Diastolic Function in Acromegaly Patients*” było powiązanie parametrów echokardiograficznych funkcji rozkurczowej lewej komory oraz parametrów kardioimpedancyjnych oceniających hemodynamikę sercowo-naczyniową u pacjentów ze świeżo rozpoznaną akromegalią. Wykazano istotne powiązanie parametrów kardioimpedancyjnych i echokardiograficznych paramentów oceniających funkcję serca, potwierdzając użyteczność tej metody w diagnostyce subklinicznych nieprawidłowości. Z uwagi na fakt, że patofizjologia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i związanej z nią sztywności tętnic u pacjentów z akromegalią jest złożona, wykazano, że lepsze zrozumienie zaburzeń hemodynamicznych związanych z dysfunkcją rozkurczową za pomocą kardiografii impedancyjnej może rzucić więcej światła na patofizjologię powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią, co oznaczałoby skuteczniejsze środki zapobiegawcze i wcześniejsze leczenie.

W świetle powyższych obserwacji, dotyczących podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego we wczesnej akromegalii, interesującym wydawała się ocena subklinicznych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego za pomocą kardiografii impedancyjnej także w innych grupach chorych z gruczolakami przysadki mózgowej. Dlatego wyniki te stały się inspiracją do przeprowadzenia badań w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą Cushinga. W wyniku

wcześniejszych prac prowadzonych w tej grupie chorych wykazałam wraz z zespołem, że pacjenci z chorobą Cushinga już na etapie subklinicznym wykazują dysfunkcję hemodynamiczną lewej komory i znaczną sztywność naczyniową, których zakres można ocenić za pomocą kardiografii impedancyjnej. Z uwagi na kontrowersje dotyczące zróżnicowania ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od płci, za istotne uznałam weryfikację tej hipotezy zwracając szczególną uwagę na odrębności profilu hemodynamicznego w grupie chorych z chorobą Cushinga. W czwartej pracy: „*The patient's sex determines the hemodynamic profile in patients with Cushing disease*” porównano profile hemodynamiczne kobiet i mężczyzn ze świeżo zdiagnozowaną chorobą Cushinga. Ocena parametrów hemodynamicznych za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazała istotnie gorszą funkcję serca, zmniejszoną kurczliwość mięśnia sercowego, zwiększony opór naczyniowy i zmniejszoną podatność tętnic u mężczyzn z chorobą Cushinga w porównaniu z kobietami z chorobą Cushinga. Wyniki te potwierdzają niekorzystny profil hemodynamiczny u mężczyzn z tą chorobą. Wykazano, że wykorzystanie kardiografii impedancyjnej poprzez nieinwazyjną ocenę parametrów hemodynamicznych, takich jak sztywność tętnic i funkcja serca jako pompy, ilustruje potencjalne różnice między pacjentami płci męskiej i żeńskiej z chorobą Cushinga pod względem mechanizmów dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego, w celu personalizacji podejścia diagnostycznego i terapeutycznego.

Powyższe wyniki badań uzyskane w grupie chorych z wczesnym stadium akromegalii i chorobie Cushinga skłoniły mnie do analizy subklinicznych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego za pomocą kardiografii impedancyjnej także u chorych z prolaktynoma. Wstępne dane wskazują, że hiperprolaktynemia u mężczyzn z prolaktynoma może być związana z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego i upośledzoną wazokonstrykcją, co w konsekwencji odgrywa ważną rolę w rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych, choć etiologia tego specyficznego dla płci odkrycia pozostaje do wyjaśnienia. Takich nieprawidłowości nie odnotowano u kobiet z prolaktynoma, być może z uwagi na fizjologiczne wahania prolaktyny związane z cyklem miesięcznym. Stąd uznałam, iż szczególnie interesującą grupą będą mężczyźni we wczesnym stadium prolaktynoma. Dostrzegając zróżnicowanie profilu hemodynamicznego w zależności od aktywności hormonalnej przysadki, zdecydowałam się na poszukiwanie cech wyróżniających mężczyzn z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny. Celem piątej pracy: „*Increased thoracic fluid as the most distinctive cardiovascular hemodynamic alteration in men with prolactinoma*” była analiza porównawcza profilu hemodynamicznego pacjentów płci męskiej ze świeżo rozpoznanym prolaktynoma i z grupy kontrolnej. Za pomocą kardiografii impedancyjnej zidentyfikowano niekorzystny profil hemodynamiczny układu krążenia w grupie mężczyzn we wczesnym stadium prolaktynoma w porównaniu do grupy kontrolnej. Mężczyźni z prolaktynoma charakteryzowali się wyższymi wskaźnikami wysokiej zawartości płynu w klatce piersiowej i niższymi wartościami wskaźnika objętości wyrzutowej. Może to być spowodowane wczesną dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego i nieprawidłowościami w zrównoważonej dystrybucji płynów. W pracy wykazano, że kardiografia impedancyjna może być przydatna w wykrywaniu wczesnych subklinicznych zaburzeń hemodynamicznych u mężczyzn z prolaktynoma, nawet przed wystąpieniem objawów klinicznych, co może przyczynić się do identyfikacji pacjentów wymagających dokładniejszego monitorowania kardiologicznego.

W ograniczeniach metody warto zaznaczyć, że wartości referencyjne niektórych analizowanych parametrów kardiografii impedancyjnej (ACI, VI, HI) nie zostały ostatecznie ustalone, a ich interpretacja została oparta na wcześniejszych analizach obejmujących grupę kontrolną oraz na wynikach innych prac. Określenie norm może stać się przedmiotem dalszych badań.

C. MOŻLIWOŚĆ WYKORZYSTANIA WYNIKÓW BADAŃ

Osiągnięcie naukowe przedstawione w autoreferacie jest podsumowaniem moich dotychczasowych działań naukowych oraz zawodowych, których przedmiotem była ocena przydatności kardiografii impedancyjnej w diagnostyce subklinicznej dysfunkcji układu krążenia u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej. Wyniki badań przedstawionego osiągnięcia mogą być bardzo szeroko wykorzystane przez endokrynologów, neurochirurgów i kardiologów w opiece nad pacjentami z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej.

Prowadząc od blisko 10 lat wraz z wielospecjalistycznym zespołem kardiologów, endokrynologów i neurochirurgów Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego powyższe badania, starałam się zgromadzić dowody naukowe przemawiające za przydatnością kardiografii impedancyjnej w diagnostyce subklinicznej dysfunkcji układu krążenia.

Prace poświęcone ocenie zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia związanych z akromegalią, prolaktynoma i chorobą Cushinga potwierdziły przydatność kardiografii impedancyjnej, zarówno w aspekcie poznawczym, jak i klinicznym. Jej zastosowanie wraz z innymi nieinwazyjnymi metodami diagnostycznymi (echokardiografia, ocena zmienności rytmu serca) umożliwiło zobrazowanie złożoności interakcji sercowo-naczyniowej, która zależy m.in. od płci, konstytucji pacjenta, rodzaju guza przysadki mózgowej. Poczynione obserwacje zwracają uwagę na istotne nieprawidłowości związane z zaburzeniami hormonalnymi, które ujawniają się już na etapie bezobjawowym. Uświadamiają również, że stworzenie uniwersalnego modelu profilu hemodynamicznego pacjenta jest niezwykle trudne. Stąd też słusznym wydaje się wdrażanie do praktyki klinicznej metod diagnostycznych, takich jak kardiografia impedancyjna, które w sposób prosty i bezpieczny umożliwiają indywidualną oceną hemodynamiczną. Parametry hemodynamiczne związane z upośledzeniem funkcji układu krążenia mogą stać się w przyszłości celami leczenia chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej oraz zachęcać do wykorzystania tej metody także w innych grupach chorych.

Wdrożenie proponowanego algorytmu diagnostyki układu krążenia chorych z zaburzeniami hormonalnymi, zwłaszcza w opiece ambulatoryjnej, może przynieść wymierną korzyść populacyjną. Szczególnie istotny jest szeroki zakres potencjalnych beneficjentów stosowania tej metody, co może przełożyć się na korzyści nie tylko zdrowotne, ale również społeczne i ekonomiczne.

Możliwość indywidualnej oceny profilu hemodynamicznego za pomocą nowatorskich, nieinwazyjnych metod diagnostycznych zachęca do dalszych badań nad funkcją układu sercowo-naczyniowego u chorych z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej oraz nad zastosowaniem spersonalizowanych terapii, których celem jest zapobieganie niepożądanym

zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Wyniki powyższych prac inspirują mnie do dalszych badań w celu oceny ich znaczenia klinicznego i prognostycznego. Już w trakcie realizacji projektu zidentyfikowane nieprawidłowości hemodynamiczne były uwzględniane przy doborze terapii hipotensyjnej oraz dalszej ścieżki nadzoru kardiologicznego. Wykonane badania pozwoliły również wygenerować nowe hipotezy badawcze, które zostaną zweryfikowane w przyszłości, również w innych grupach chorych.

WNIOSKI

1. Kardiografia impedancyjna jest przydatną metodą w diagnostyce zaburzeń profilu hemodynamicznego na poziomie subklinicznym u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami przysadki mózgowej.
2. Zastosowanie kardiografii impedancyjnej u pacjentów z akromegalią, chorobą Cushinga i prolaktynoma, którzy charakteryzują się zróżnicowanym profilem hemodynamicznym, umożliwia identyfikację pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym.
3. Wykorzystanie oceny hemodynamicznej metodą kardiografii impedancyjnej w grupie chorych z czynnymi hormonalnie guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej jest uzasadnione i może przynieść istotną diagnostyczną wartość dodaną w postaci identyfikacji istotnych zaburzeń hemodynamicznych, które mogą być celami zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej, zwłaszcza u chorych z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

D. OMÓWIENIE POSZCZEGÓLNYCH PRAC

Publikacja nr 1

Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierzczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Uziębło-Życzkowska Beata

Tytuł: **Acromegaly: The research and practical value of noninvasive hemodynamic assessments via impedance cardiography.**

Czasopismo: *Frontiers in Endocrinology* 2022 Jan 18;12:793280.

Praca wyróżniona - **Part of Research Topic Insight into Acromegaly Complications**
doi: 10.3389/fendo.2021.793280. PMID: 35116005; PMCID: PMC8805171.

Impact Factor: 5.200

Punktacja MNiSW: 100.000

W pierwszej pracy wraz z zespołem kardiologów, endokrynologów i neurochirurgów Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego podjęłam temat poszukiwania subklinicznych zaburzeń funkcji hemodynamicznej układu krążenia z wykorzystaniem kardiografii impedancyjnej w grupie pacjentów ze świeżo rozpoznaną **akromegalią** (AC, *acromegaly*).

Akromegalia to rzadka, przewlekła choroba wywołana przez somatotropowego guza neuroendokrynnego przysadki mózgowej wydzielającego hormon wzrostu, prowadząca do strukturalnych i czynnościowych nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, które niekorzystnie wpływają na rokowanie i jakość życia. Wykazano, że śmiertelność pacjentów z akromegalią jest kilkakrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Najczęstsze powikłania sercowo-naczyniowe w akromegalii obejmują hormonalną kardiomiopatię (90%) oraz nadciśnienie tętnicze (60%), które są ważnymi czynnikami prognostycznymi przedwczesnej śmiertelności i przyspieszają postęp powikłań sercowo-naczyniowych. Wpływ wieloletniej akromegalii na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe został dobrze udokumentowany, natomiast niewiele jest danych dotyczących oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią. Ze względu na patologiczne skutki nadmiaru hormonów w akromegalii, większość rutynowych metod diagnostycznych oceny układu sercowo-naczyniowej może mieć nieco ograniczone zastosowanie. Postawiłam **hipotezę**, że zastosowanie kardiografii impedancyjnej w diagnostyce wczesnego stadium akromegalii może pomóc w określeniu indywidualnego stanu hemodynamicznego i zrozumieniu patofizjologii akromegalii, jednocześnie poprawiając kontrolę nadciśnienia tętniczego i przebudowę układu sercowo-naczyniowego. W związku z powyższym wraz z zespołem opracowałam koncepcję badania dotyczącego dokładnej oceny układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią, bez istotnych chorób współistniejących, dotychczas nieleczonych endokrynologicznie ani neurochirurgicznie. **Celem badania** było zidentyfikowanie za pomocą kardiografii impedancyjnej parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego, które różnicują pacjentów z wczesną akromegalią od osób z grupy kontrolnej, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych celów terapii medycznej. W

prospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym oceniono następujące **grupy pacjentów**:

- 1) 33 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią (średni wiek 47 lat; 18 mężczyzn; 54,5% pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – średnie ciśnienie krwi 121/77 mmHg), bez innych istotnych chorób współistniejących (grupa AC) oraz
- 2) 155 pacjentów z grupy kontrolnej (grupa CG) (średni wiek 47 lat; 106 mężczyzn; 77,4% pacjentów z kontrolowanym AH – średnie ciśnienie krwi 119/76 mmHg), bez istotnych chorób współistniejących, z których wyłoniono podgrupy kontrolne dopasowane pod względem najważniejszych zmiennych klinicznych (wiek, płeć, BMI, średnie ciśnienie tętnicze, częstość występowania nadciśnienia tętniczego).

Grupa AC obejmowała nowo zdiagnozowanych pacjentów z klinicznie aktywną akromegalią, zidentyfikowanych na podstawie standardowych kryteriów endokrynologicznych i obrazowych zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. Pacjenci z grupy CG stanowili populację biorącą udział w badaniu „*Nieinwazyjna ocena hemodynamiczna nadciśnienia tętniczego (FINE-PATH)*” NCT01996085 (ClinicalTrials.gov) przeprowadzonym w Wojskowym Instytucie Medycznym, do której włączono 120 pacjentów obu płci z nadciśnieniem tętniczym i 35 zdrowych osób obu płci, bez istotnych chorób współistniejących. Porównanie międzygrupowe wykonano z wykorzystaniem metody *propensity score matching*.

Wyniki

Pomimo dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego zarówno w grupie AC, jak i w grupie CG (BP odpowiednio 121/77 mmHg vs 119/76 mmHg) ocena metodą ICG wykazała istotne nieprawidłowości profilu hemodynamicznego w grupie AC. Pacjenci z grupy AC, w porównaniu z pacjentami z grupy CG, wykazywali istotnie wyższe wartości HR (73,5/min. vs 65,2/min.; $p=0,003$), istotnie niższe wartości SI (43,8 ml/m² vs 53,4 ml/m²; $p=0,0001$), istotnie niższe wskaźniki kureczliwości serca: niższe VI (42,1 1/1000/s vs 49,3 1/1000/s; $p=0,037$) i niższe HI (8,49 Ohm/s² vs 13,4 Ohm/s², $p<0,0001$) oraz istotnie wyższe wartości TFC (38,4 1/kOhm vs 28,1 1/kOhm; $p<0,0001$). Ocena metodą ICG wykazała niski wskaźnik SI < 35 ml/m², odzwierciedlający upośledzoną funkcję lewej komory u 18,8% pacjentów z grupy AC ($p=0,045$) i tylko u 3,1% pacjentów z grupy CG oraz wysoki wskaźnik TFC > 35 1/kOhm u 68,8% pacjentów z grupy AC ($p<0,0001$) i tylko u 3,1% pacjentów z grupy CG.

Implikacje kliniczne

Badanie wykazało nieprawidłowości hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią bez innych chorób współistniejących, nawet pomimo odpowiedniej kontroli nadciśnienia tętniczego. Kompleksowa ocena hemodynamiczna za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazała, że profil hemodynamiczny pacjentów z akromegalią różni się od profilu osób z prawidłową funkcją osi somatotropowej. Szczegółowa ocena hemodynamiczna układu sercowo-naczyniowego za pomocą kardiografii impedancyjnej była pierwszą próbą zastosowania tej techniki u pacjentów z akromegalią.

W badaniu pacjenci z akromegalią wykazali tendencję do wysokiej zawartości płynu w klatce piersiowej, co sugeruje ważną rolę wysokiego TFC w procesie rozwoju nadciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów. Może to wynikać z patofizjologicznego zjawiska antydiuretycznego działania GH, jak i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-*

like growth factor - I), które prowadzi do zwiększenia objętości osocza. Jeśli pokrywa się to z innymi niekorzystnymi skutkami działania GH i IGF-1 (takimi jak nadmierna stymulacja tkanki mięśni gładkich w małych naczyniach krwionośnych i wynikające z tego włóknienie, mniejsza podatność naczyń, insulinooporność, hiperinsulinemia i nadmierna aktywacja układu współczulnego), ryzyko nieodpowiednio kontrolowanego nadciśnienia tętniczego znacznie wzrasta. Badanie wykazało ponadto, że pacjenci z akromegalią wykazują niższe parametry funkcji serca jako pompy (niższe SI, HI i ACI) niż pacjenci z grupy kontrolnej. Wyniki te zostały również potwierdzone badaniami echokardiograficznymi, przy czym pacjenci z akromegalią wykazują niższe wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) niż pacjenci z grupy kontrolnej. Obserwowane wzrosty wartości CO i CI podczas wczesnej kardiomiopatii związanej z akromegalią oraz zmniejszenie wartości SVRI zostały również uwzględnione w poszukiwaniu możliwych mechanizmów stojących za rozwojem nadciśnienia tętniczego w akromegalii. Wyniki badania wykazały również, że pacjenci z akromegalią charakteryzowali się znacznie wyższym HR i nieznacznie wyższym CI w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wyniki te świadczą o wczesnej, subklinicznej i odwracalnej fazie kardiomiopatii akromegalicznej związanej z hiperkinetycznym sercem.

Przedstawione badanie wykazało, że kardiografia impedancyjna mogą być ważnym wskaźnikiem subklinicznej dysfunkcji lewej komory u pacjentów z akromegalią, nawet u tych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na swoją zdolność do oceny funkcji hemodynamicznej układu krążenia u pacjentów z akromegalią, kardiografia impedancyjna wydaje się mieć istotne znaczenie kliniczne, co jest mierzone poprzez przydatność tej techniki w stratyfikacji ryzyka w tej rzadkiej grupie pacjentów. Szczególnie ważne wydaje się wykrycie nieprawidłowości hemodynamicznych w tej populacji jeszcze przed rozwinięciem się objawów klinicznych, tj. na etapie choroby subklinicznej, kiedy wczesna interwencja terapeutyczna może zapobiec w pełni objawowym powikłaniom sercowo-naczyniowym. Patologiczne mechanizmy nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów z akromegalią są dobrym argumentem za rozpoczęciem skojarzonej terapii przeciwnadciśnieniowej lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne (inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub blokery kanału wapniowego) i lekami moczopędnymi.

Wnioski

- 1) Nierównowaga hormonalna związana z akromegalią, nawet przy dobrze kontrolowanym nadciśnieniu tętniczym, może prowadzić do subklinicznej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego, która objawia się zwiększoną zawartością płynu w klatce piersiowej i zwiększoną częstością rytmu serca oraz zmniejszonymi wskaźnikami funkcji serca jako pompy.
- 2) Spersonalizowana ocena za pomocą kardiografii impedancyjnej pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią może być przydatna w wykrywaniu wczesnych powikłań sercowo-naczyniowych i indywidualnych profili hemodynamicznych, co może pomóc w wyborze optymalnej kombinacji leków przeciwnadciśnieniowych, co z kolei może poprawić rokowanie.

- 3) Wczesne wykrycie subklinicznych zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia u pacjentów z akromegalią może mieć kluczowe znaczenie dla optymalizacji leczenia i zapobiegania przebudowie układu sercowo-naczyniowego.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzyklinicznej, opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, postawieniu hipotez badawczych, opracowaniu założeń badania/analiz, wyborze właściwej metodyki badawczej, koordynowaniu badania, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu i ujednolicaniu danych, budowaniu bazy danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, doborze i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (rola wiodąca), opracowaniu i przygotowaniu tabel i rycin, tłumaczeniu pracy, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, prowadzeniu polemiki z recenzentami, opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz prowadzeniu korespondencji z redakcją. Rola wiodąca. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy oszacowano na 60%.

Publikacja nr 2

Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Wierzbowski Robert, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz

Tytuł: The heart's function as a pump assessed via impedance cardiography and the autonomic system balance in patients with early-stage acromegaly.

Czasopismo: *Journal of Clinical Medicine* 2024 Jan 11;13(2):395.

doi: 10.3390/jcm13020395. PMID: 38256528; PMCID: PMC10816868.

Impact Factor: 3.000

Punktacja MNiSW: 140.000

Zachęcające wyniki badań uzyskane w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią skłoniły mnie do kontynuowania badań nad dokładniejszą analizą profilu hemodynamicznego metodą kardiografii impedancyjnej w tej grupie chorych. W drugiej pracy podjęłam się wraz z zespołem analizy powiązania profilu hemodynamicznego ocenianego metodą kardiografii impedancyjnej z funkcją autonomicznego układu nerwowego w grupie chorych z wczesnym stadium akromegalii w celu poznania dokładnej natury interakcji między równowagą współczulno-przywspółczulną autonomicznego układu nerwowego a układem sercowo-naczyniowym. Inspiracją do zbadania tego zjawiska były najnowsze dane dotyczące związku dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego z niekorzystnymi następstwami hemodynamicznymi, które mogą prowadzić do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednym z anatomicznych predyktorów arytmii i nagłej śmierci sercowej w akromegalii mogą być obszary włóknienia mięśnia sercowego charakterystyczne dla kardiomiopatii akromegalicznej. Dokładną ocenę kliniczną pacjentów z akromegalią można uzupełnić o ocenę równowagi w autonomicznym układzie nerwowym, który odgrywa ważną rolę w regulacji funkcji sercowo-naczyniowej. Dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego może powodować niekorzystne następstwa hemodynamiczne, które mogą prowadzić do rozwoju i postępu powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią. Należy poszukiwać nowych nieinwazyjnych predyktorów, które odzwierciedlałyby subkliniczną dysfunkcję sercowo-naczyniową w tej grupie pacjentów. Postawiłam **hipotezę**, że znalezienie związku

między zmiennością rytmu serca a profilem hemodynamicznym ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią może pomóc w wyjaśnieniu związku między równowagą autonomicznego układu nerwowego a funkcją układu sercowo-naczyniowego i ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. **Celem badania** była ocena związku między zmiennością rytmu serca a parametrami funkcji serca jako pompy ocenianymi za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią i bez istotnych chorób współistniejących. Prospektywnie włączono 33 pacjentów hospitalizowanych z powodu świeżo zdiagnozowanej akromegalii, bez istotnych chorób współistniejących, bez wcześniejszego leczenia endokrynologicznego lub chirurgicznego. Przeprowadzono analizę korelacji (współczynnik rangi Spearmana R) parametrów ocenianych za pomocą kardiografii impedancyjnej i analizy zmienności rytmu serca ocenianej za pomocą 24-godzinnej analizy Holter EKG, która obejmowała zarówno parametry domeny czasu: pNN50 (*proportion of NN50 divided by total number of NNs*), SDNN (*standard deviation of the NN interval*), SDSD (*standard deviation of successive differences*), rMSSD (*the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*), jak i parametry domeny częstotliwości: całkowita moc widma (TP, *total power*) i jej poszczególne pasma częstotliwości: niska częstotliwość (LF, *low-frequency day/night*), wysoka częstotliwość (HF, *high-frequency day/night*) i stosunek LF/HF (*ratio LF/HF day/night*).

Wyniki

Analiza HRV w domenie częstotliwości w nocy ujawniła następujące korelacje: (1) niższych wartości LF z wyższymi wartościami ACI ($R = -0,38$; $p = 0,027$) i HI ($R = -0,46$; $p = 0,007$); (2) wyższych wartości HF z wyższymi wartościami ACI ($R = 0,39$; $p = 0,027$) i HI ($R = 0,43$; $p = 0,014$); (3) niższych wartości LF/HF z wyższymi wartościami ACI ($R = -0,36$; $p = 0,037$) i HI ($R = -0,42$; $p = 0,014$); oraz (4) wyższych wartości TP z wyższymi wartościami SI ($R = 0,35$; $p = 0,049$). Analiza HRV w domenie czasu wykazała istotną korelację tylko między nocnymi wartościami SDSD i SI ($R = 0,35$; $p = 0,049$) oraz między dziennymi i nocnymi wartościami SDNN i HR ($R = -0,50$; $p = 0,003$ i $R = -0,35$; $p = 0,046$). W wielowymiarowych modelach regresji istotne korelacje, niezależne od wieku, BMI i HR, odnotowano dla ACI z nocnym LF ($R = -0,47$; $p = 0,037$), nocnym HF ($R = -0,46$; $p = 0,040$) i nocnym LF/HF ($R = -0,38$; $p = 0,039$).

Implikacje kliniczne

Wyniki badania potwierdziły istnienie związku między parametrami zmienności rytmu serca a profilem hemodynamicznym u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną aktywną akromegalią bez istotnych klinicznie chorób współistniejących. Lepsza funkcja lewej komory jako pompy była związana ze zmianą równowagi autonomicznej w kierunku aktywności przywspółczulnej. Już w stadium subklinicznym pacjenci ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią wykazali nieprawidłowości hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego związane z zaburzeniem balansu autonomicznego układu nerwowego ze względną zmianą równowagi w kierunku aktywności współczulnej. Dokładna ocena parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego (za pomocą kardiografii impedancyjnej) i równowagi autonomicznego układu nerwowego jako markerów subklinicznej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego była pierwszą próbą jednoczesnego zastosowania obu metod w grupie pacjentów z akromegalią.

Analiza zmienności rytmu serca w dziedzinie czasu wykazała korelację między SDSA i SI (dodatnia) oraz SDNN i HR (ujemna). Może to wskazywać na związek między przyspieszonym tętnem a zwiększoną aktywnością współczulną, jednak związek z SI jest prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym. Cechy te mogą wskazywać na krążenie hiperkinetyczne jako pierwszą fazą subklinicznej kardiomiopatii akromegalicznej, która zwiększa ryzyko dysfunkcji lewej komory i rozwoju w pełni objawowej niewydolności serca. Szczególnie interesujące były wyniki dotyczące korelacji parametrów zmienności rytmu serca w dziedzinie częstotliwości w nocy. Zaobserwowano istotną zależność między zwiększoną aktywnością przywspółczulną a wartościami parametrów odzwierciedlających funkcję lewej komory jako pompy, przede wszystkim parametrów specyficznych dla kardiografii impedancyjnej, a mianowicie HI i ACI. Wyniki te sugerują ponadto, że na wczesnym etapie akromegalii, zanim rozwiną się zaawansowane powikłania, występuje już dysfunkcja hemodynamiczna układu sercowo-naczyniowego związana z niekorzystną nierównowagą autonomicznego układu nerwowego. Długotrwała nadreaktywność układu współczulnego prowadzi do długoterminowych konsekwencji hemodynamicznych, skutkując dysfunkcją serca i zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej i arytmii komorowych, co może wskazywać na wartość prognostyczną analizy zmienności rytmu serca jako nowego biomarkera. Niekorzystny profil sercowo-naczyniowy pacjentów z akromegalią może być związany z występowaniem zaburzeń oddychania podczas snu, co jest zgodne z wyraźniejszymi korelacjami między parametrami nocnymi w analizie zmienności rytmu serca w domenie czasu. Jednak patofizjologia dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i zaburzeń hemodynamicznych w tej populacji pacjentów nadal pozostaje niejasna. Dostępne dane wskazują, że nierównowaga autonomiczna u pacjentów z akromegalią może być wczesnym markerem nieprawidłowej interakcji między układem sercowo-naczyniowym a autonomicznym układem nerwowym, co wydaje się potwierdzać subkliniczna dysfunkcja hemodynamiczna układu sercowo-naczyniowego u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią. Nieprawidłowości układu współczulnego u pacjentów z akromegalią mogą być nowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Zastosowanie nowoczesnych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych zwiększa szansę wykrycia subklinicznych i łagodnie objawowych nieprawidłowości, co ułatwia spersonalizowaną terapię skupioną na redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Obserwowany związek między zmiennością rytmu serca a profilem hemodynamicznym sugeruje nowe cele leczenia, w tym metody modulujące funkcję autonomicznego układu nerwowego. Potrzebne są dalsze wieloośrodkowe badania prospektywne, aby wyjaśnić dokładne mechanizmy patofizjologiczne stojące za nierównowagą autonomicznego układu nerwowego i dysfunkcją hemodynamiczną układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z akromegalią oraz wpływ tych czynników na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych.

Wnioski

- 1) Badanie to wykazało związek między równowagą współczulno-przywspółczulną ocenianą za pomocą zmienności rytmu serca a profilem hemodynamicznym ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią.

- 2) Lepsza funkcja lewej komory jako pompy u chorych z akromegalią wiązała się ze zmianą równowagi autonomicznej w kierunku względnie zwiększonej aktywności przywspółczulnej.
- 3) Na etapie subklinicznym u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią mogą występować nieprawidłowości hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego związane z nierównowagą autonomicznego układu nerwowego ze zmianą równowagi w kierunku względnie zwiększonej aktywności współczulnej.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzyklinicznej, opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, postawieniu hipotez badawczych, opracowaniu założeń badania/analiz, wyborze właściwej metodyki badawczej, koordynowaniu badania, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu i ujednolicaniu danych, budowaniu bazy danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, doborze i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (rola wiodąca), opracowaniu i przygotowaniu tabel i rycin, tłumaczeniu pracy, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, prowadzeniu polemiki z recenzentami, opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz prowadzeniu korespondencji z redakcją. Rola wiodąca. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy oszacowano na 55%.

Publikacja nr 3

Włochacz Agnieszka, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz

Tytuł: Echocardiographic and Impedance Cardiography Analysis of Left Ventricular Diastolic Function in Acromegaly Patients.

Czasopismo: *Medical Science Monitor* 2024 Nov 22;30:e946196.

doi: 10.12659/MSM.946196. PMID: 39573826.

Impact Factor: 2.200

Punktacja MNiSW: 140.000

Powyższe obserwacje uzyskane w grupie chorych we wczesnym stadium akromegalii zainspirowały mnie do dokładniejszego zbadania problematyki subklinicznej dysfunkcji lewej komory jako pompy oraz związanej z nią złożoności interakcji sercowo-naczyniowej. W trzeciej pracy wraz z zespołem oceniłam współzależność dwóch różnych metod diagnostyki funkcji lewej komory – echokardiografii i kardiografii impedancyjnej - w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią ze szczególnym uwzględnieniem oceny funkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Długoterminowe skutki podwyższonego poziomu GH i IGF-1 na układ sercowo-naczyniowy u chorych z akromegalią są znaczące, powodując dysfunkcję hemodynamiczną serca i naczyń. Już we wczesnym etapie aktywnej akromegalii u pacjentów może rozwinąć się dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (LVDD, *left ventricular diastolic dysfunction*) i związana z nią sztywność tętnic, co może prowadzić do zaburzeń hemodynamicznych i postępującego pogorszenia funkcji lewej komory. Wczesne postawienie diagnozy bezobjawowej dysfunkcji lewej komory u pacjentów z tą chorobą przysadki mózgowej ma kluczowe znaczenie dla zmniejszenia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pomimo prawidłowej frakcji wyrzutowej lewej komory dokładna echokardiograficzna ocena parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory może ujawnić subklinikzną LVDD już na

wczesnym etapie akromegalii. Postęp bezobjawowej LVDD do objawowej rozkurczowej niewydolności serca jest często wykrywany z opóźnieniem, co wiąże się z gorszym rokowaniem. Identyfikacja pacjentów z akromegalią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowi znaczne wyzwanie kliniczne. Patofizjologia LVDD i związana z nią sztywność tętnic jest złożona. Postawiłam **hipotezę**, że kardiografia impedancyjna może dostarczyć cennych informacji na temat wydolności lewej komory i podatności tętniczej, a lepsze zrozumienie zaburzeń hemodynamicznych związanych z LVDD może rzucić więcej światła na patofizjologię powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z wczesną akromegalią, co oznaczałoby skuteczniejsze środki zapobiegawcze i wcześniejsze leczenie. **Celem badania** była ocena parametrów echokardiograficznych funkcji rozkurczowej lewej komory oraz parametrów kardioimpedancyjnych hemodynamiki sercowo-naczyniowej u pacjentów ze świeżo rozpoznaną akromegalią. W artykule przedstawiono analizę retrospektywną badania, do którego poprzednio prospektywnie włączono 33 pacjentów z aktywną świeżo rozpoznaną akromegalią, bez klinicznie istotnych chorób współistniejących. Parametry echokardiograficzne funkcji rozkurczowej lewej komory obejmowały m.in. uśrednioną wczesnorozkurczową prędkość pierścienia mitralnego (e'_{avg} , *early diastolic velocity of the average mitral annulus*), boczną wczesnorozkurczową prędkość pierścienia mitralnego (e'_{lat} , *early diastolic velocity of the lateral mitral annulus*), przegrodową wczesnorozkurczową prędkość pierścienia mitralnego (e'_{sept} , *early diastolic velocity of the septal mitral annulus*), stosunek wczesnorozkurczowej prędkości napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości tkanki pierścienia mitralnego (E/e'_{ratio} , *ratio of early diastolic mitral inflow velocity to early diastolic mitral annular tissue velocity*), stosunek wczesnej (E , *mitral flow early*) i późnej (A , *mitral flow late*) fazy napływu mitralnego (E/A , *mitral flow early and late phase ratio*).

Wyniki

U piętnastu pacjentów (45%) zdiagnozowano LVDD. Gorsze parametry funkcji rozkurczowej lewej komory odpowiadały parametrom ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej:

- 1) niższy stosunek E/A był związany z niższym SI ($p<0,001$), CI ($p=0,007$), VI ($p=0,04$), ACI ($p=0,02$), TACI ($p=0,005$) i wyższym SVRI ($p<0,001$),
- 2) niższy stosunek E/e' był związany z wyższym TFC ($p=0,03$);
- 3) niższy e'_{sept} był związany z niższym SI ($p=0,004$), CI ($p=0,03$) i ACI ($p=0,047$) oraz z wyższym SVRI ($p=0,006$);
- 4) niższy e'_{lat} był związany z niższym SI ($p=0,046$);
- 5) niższy e'_{avg} był związany z niższym SI ($p=0,01$) i CI ($p=0,048$) oraz wyższym SVRI ($p=0,03$), pomimo prawidłowej frakcji wyrzutowej lewej komory.

Większe wymiary lewego przedsionka korelowały z parametrami ocenianymi za pomocą kardiografii impedancyjnej: (1) większy rozmiar lewego przedsionka był związany z niższym VI ($p=0,02$), ACI ($p=0,002$) i HI ($p=0,01$), (2) większa objętość lewego przedsionka była związana z niższym VI ($p=0,04$), ACI ($p=0,004$) i HI ($p=0,003$).

Implikacje kliniczne

Badanie echokardiograficzne u pacjentów ze zdiagnozowanym wczesnym stadium akromegalii wykazało, że powiększenie lewego przedsionka i upośledzone parametry funkcji rozkurczowej lewej komory wiązały się z gorszą funkcją serca jako pompy i wyższym obciążeniem następczym ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej, pomimo prawidłowej LVEF. Wykazano, że pacjenci z akromegalią z gorszymi parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory mieli zauważalnie bardziej upośledzoną kurczliwość mięśnia sercowego (VI, ACI) oraz niższe zarówno SI, jak i CI. Te korelacje były silne nawet pomimo prawidłowej LVEF u wszystkich pacjentów. Ponadto analiza korelacji wykazała, że parametry hemodynamiczne sztywności i podatności tętnic oceniane za pomocą kardiografii impedancyjnej były powiązane z parametrami echokardiograficznymi funkcji rozkurczowej lewej komory. Wykazano, że u pacjentów z akromegalią, którzy mają gorsze parametry funkcji rozkurczowej lewej komory, zaobserwowano zwiększoną sztywność naczyń i niższą podatność tętnic pomimo prawidłowej LVEF u wszystkich pacjentów. Ponadto u pacjentów z akromegalią i większym rozmiarem lewego przedsionka stwierdzono gorszą funkcję serca jako pompy.

Ze względu na przewlekłe anaboliczne działanie nadmiaru GH i IGF-1 w trakcie aktywnej akromegalii, mogą wystąpić niekorzystne zmiany strukturalne i czynnościowe mięśnia sercowego, zarówno poprzez bezpośredni wpływ na wzrost i kurczliwość kardiomiocytów, jak i poprzez pośredni wpływ na rozszerzenie naczyń i nierównowagę neuroendokrynną. Zmiany te prowadzą do subklinicznej dysfunkcji mięśnia sercowego, która może być odwracalna na wczesnym etapie akromegalii, ale — jeśli nie zostanie odpowiednio leczona — może powodować nieodwracalne powikłania na późniejszych etapach. Wyniki naszego badania są zgodne z aktualną wiedzą medyczną, według której, wczesne upośledzenie funkcji lewej komory może być związane z upośledzonymi parametrami funkcji rozkurczowej lewej komory, ze względu na zmiany w strukturze i geometrii serca już na wczesnym etapie choroby. Obserwowane przez nas nieprawidłowości parametrów hemodynamicznych funkcji serca jako pompy były zgodne z wynikami echokardiograficznymi dotyczącymi funkcji rozkurczowej lewej komory i pomogły uzyskać pełniejszy obraz hemodynamicznych konsekwencji nadmiaru hormonów na mięsień sercowy. Wyniki naszych badań potwierdzają, że wczesne upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory może być związane z upośledzeniem hemodynamicznych parametrów sztywności i podatności tętnic. Postępujące włóknienie śródmiąższowe sprzyja sztywności lewej komory, a przebudowa naczyń oporowych w mięśniu sercowym upośledza rezerwę przepływu wieńcowego. Akromegalia może być związana z subkliniczną dysfunkcją lewego przedsionka. Zwiększająca się sztywność lewej komory i zmniejszająca się podatność lewej komory zwiększają ciśnienie wewnątrz lewego przedsionka, którego powierzchnia i objętość zwiększają się w celu utrzymania wystarczającego ciśnienia napełniania. Równowaga hemodynamiczna między lewą komorą a układem naczyniowym ma kluczowe znaczenie kliniczne u pacjentów z akromegalią. Wczesne wykrycie zaburzeń hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego u tych pacjentów może zapobiec objawowej dysfunkcji serca. Kardiografia impedancyjna może dostarczyć cennych, uzupełniających danych do podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów we wczesnym stadium akromegalii, u których zdiagnozowano LVDD. Spersonalizowane leczenie u pacjentów z tą aktywną chorobą przysadki mózgowej może zapewnić lepsze wyniki poprzez poprawę funkcji serca jako pompy i zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego lewej komory. Potencjał diagnostyczny kardiografii impedancyjnej w wykrywaniu subklinicznych

nieprawidłowości w profilu hemodynamicznym u pacjentów z LVDD i w wyborze odpowiedniego leczenia medycznego wydaje się obiecujący, chociaż wymaga to dalszych badań prospektywnych.

Wnioski:

- 1) Upośledzona funkcja rozkurczowa lewej komory w akromegalii jest związana z upośledzoną funkcją serca jako pompy i wyższym obciążeniem następczym ocenianym na podstawie kardiografii impedancyjnej.
- 2) Kardiografia impedancyjna może być przydatna w wykrywaniu upośledzonej funkcji lewej komory jako pompy i ocenie wzrostu sztywności tętniczej związanego z LVDD u pacjentów młodych i w średnim wieku z akromegalią.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzyklinicznej, opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, postawieniu hipotez badawczych, opracowaniu założeń badania/analiz, wyborze właściwej metodyki badawczej, koordynowaniu badania, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu i ujednolicaniu danych, budowaniu bazy danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, doborze i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (rola wiodąca), opracowaniu i przygotowaniu tabel i rycin, tłumaczeniu pracy, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, prowadzeniu polemiki z recenzentami, opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz prowadzeniu korespondencji z redakcją. Rola wiodąca. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy oszacowano na 60%.

Publikacja nr 4

Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz

Tytuł: The patient's sex determines the hemodynamic profile in patients with Cushing disease.

Czasopismo: *Frontiers in Endocrinology* 2023 Oct 11;14:1270455.

doi: 10.3389/fendo.2023.1270455. PMID: 37886640; PMCID: PMC10598757.

Impact Factor: 3.900

Punktacja MNiSW: 100.000

Interesujące wyniki badań uzyskane w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią stały się inspiracją do przeprowadzenia badań także w innych grupach chorych z gruczolakami przysadki mózgowej.

Wobec uzyskanych poprzednio wyników dotyczących podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego we wczesnej akromegalii, interesującym wydawało się przeprowadzenie badań z oceną subklinicznych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego za pomocą kardiografii impedancyjnej w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą Cushinga. We wcześniejszych pracach prowadzonych w tej grupie chorych wykazałam wraz z zespołem przydatność kardiografii impedancyjnej w wykrywaniu subklinicznej dysfunkcji hemodynamicznej układu sercowo-naczyniowego. W aktualnej pracy szczególną uwagę zwróciłam na znaczenie płci dla wystąpienia odrębności profilu hemodynamicznego w grupie chorych z chorobą Cushinga.

Choroba Cushinga jest rzadkim zaburzeniem endokrynologicznym związanym z nadmiernym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego przez gruczołakę przysadki mózgowej. Długotrwała ekspozycja na hiperkortyzolemię prowadzi do dysfunkcji hemodynamicznej układu krążenia związanej z przyspieszoną przebudową układu sercowo-naczyniowego, co ostatecznie powoduje liczne powikłania i zwiększa śmiertelność. Kluczowym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą Cushinga jest zaostrzenie stanu zapalnego w wyniku nadwagi, otyłości brzusznej, hiperkortyzolemii, insulinooporności, wysokiego poziomu rezystyny, utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL), trójglicerydów, białka C-reaktywnego i wysokiej liczby leukocytów. Mechanizmy dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego mogą być różne u mężczyzn i kobiet z chorobą Cushinga. Przeprowadzono kilka badań, które wykazały różnice w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z tą chorobą, przy czym uważa się, że dotknięci chorobą mężczyźni są bardziej podatni na powikłania sercowo-naczyniowe niż kobiety. Tę różnicę można jedynie częściowo wyjaśnić ochronnym działaniem estrogenów na układ sercowo-naczyniowy u kobiet przed menopauzą. Leczenie pacjentów z chorobą Cushinga powinno być bardziej spersonalizowane i zależne od płci, dlatego istnieje potrzeba znalezienia nieinwazyjnych metod, które umożliwiłyby szczegółową ocenę funkcji układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn i kobiet w celu rozpoczęcia spersonalizowanego leczenia i ostatecznie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Postawiłam **hipotezę**, że zastosowanie kardiografii impedancyjnej pozwoli na personalizację leczenia poprzez zidentyfikowanie potencjalnych różnic w występowaniu dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego u pacjentów płci męskiej i żeńskiej z chorobą Cushinga. **Celem badania** było porównanie profili hemodynamicznych kobiet i mężczyzn z tą świeżo zdiagnozowaną chorobą przysadki mózgowej. Do obserwacyjnego badania prospektywnym włączono łącznie 54 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną chorobą Cushinga, bez klinicznie istotnych schorzeń współistniejących, dotychczas nieleczonych endokrynologicznie ani neurochirurgicznie. Średni wiek uczestników badania wynosił 41 lat, z czego u 64,8% zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, kobiety stanowiły 77,8% populacji badanej. Przysadkową etiologię choroby Cushinga zdiagnozowano na podstawie najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Wyniki

Średnie wartości ciśnienia tętniczego w obu podgrupach były prawidłowe. Pomimo niewielkich różnic w podstawowych parametrach hemodynamicznych (HR, SBP i DBP), analiza porównawcza pozostałych parametrów kardioimpedancyjnych ujawniła wyraźniejsze różnice między płciami u pacjentów z chorobą Cushinga. Kardiografia impedancyjna wykazała, że pacjenci płci męskiej charakteryzowali się większym obciążeniem następczym, o czym świadczy wyższy SVRI ($3169,3 \pm 731,8$ vs. $2339,3 \pm 640,8$ dyn*s*cm⁻⁵*m² odpowiednio u mężczyzn i kobiet; $p=0,002$) i niższy TACI ($0,80 \pm 0,30$ vs. $1,09 \pm 0,30$ ml/mmHg*m²; $p=0,008$), a także niższymi parametrami hemodynamicznymi funkcji lewej komory, w tym niższym HI ($9,46 \pm 2,86$ vs. $14,1 \pm 5,06$ Ohm/s²; $p=0,0007$; $p=0,0007$), niższym VI ($35,1 \pm 11,9$ vs. $44,9 \pm 13,1$ 1*1000-1*s⁻¹; $p=0,009$), niższym SI ($36,5 \pm 11,7$ vs. $43,6 \pm 9,57$ ml/m²; $p=0,04$), niższym CI ($2,36 \pm 0,46$ vs. $3,17 \pm 0,76$ ml*m⁻²*min⁻¹; $p=0,0009$) i niższym ACI ($50,4 \pm 19,8$ vs. $73,6 \pm 25,0$ 1/100/s²; $p=0,006$).

Implikacje kliniczne

Kompleksowa ocena parametrów hemodynamicznych z wykorzystaniem kardiografii impedancyjnej wykazała, że profile hemodynamiczne pacjentów płci męskiej różnią się od profili pacjentów płci żeńskiej z chorobą Cushinga. Analiza pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną chorobą Cushinga wykazała istotne różnice między mężczyznami i kobietami pod względem parametrów dysfunkcji hemodynamicznej układu krążenia, pomimo prawidłowej funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Pacjenci z obu podgrup byli porównywalni pod względem podstawowych cech (co eliminowało potencjalne skutki różnic wieku, ciśnienia tętniczego, HR lub BMI). Ponieważ pacjenci objęci tym badaniem nie mieli klinicznie jawnej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego ani żadnych poważnych chorób współistniejących, uzyskano kompleksowy profil hemodynamiczny mężczyzn i kobiet z chorobą Cushinga, który wskazywał na różnice płciowe w patofizjologii tej choroby. Szczegółowa analiza parametrów hemodynamicznych przeprowadzona w naszym badaniu z wykorzystaniem kardiografii impedancyjnej ze stratyfikacją grupy badanej według płci jest jedną z pierwszych takich prób i może rzucić nowe światło na patofizjologię choroby Cushinga.

Ocena parametrów hemodynamicznych za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazała istotnie gorszą funkcję serca, zmniejszoną kurczliwość mięśnia sercowego, zwiększony opór naczyniowy i zmniejszoną podatność tętnic u mężczyzn z chorobą Cushinga w porównaniu z kobietami. Wyniki te potwierdzają niekorzystny profil hemodynamiczny u mężczyzn z tą chorobą – charakteryzujący się wyraźną sztywnością naczyń i upośledzoną funkcją lewej komory. Wskazuje to na potrzebę zróżnicowania procesu diagnostycznego i leczniczego w chorobie Cushinga w zależności od płci pacjenta, co wynika ze znacznie wyższego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u mężczyzn. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności związanej z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym u mężczyzn z hiperkortyzolemią. Donoszono, że zwiększona sztywność tętnic, która charakteryzuje się wyższym SVRI i niższym TACI, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, a te zmiany hemodynamiczne zaobserwowano w naszej grupie mężczyzn z chorobą Cushinga. Nasze badanie wykazało, że parametry funkcji serca jako pompy były niższe u mężczyzn z tą chorobą w porównaniu do kobiet. Może to być spowodowane przyspieszoną, subkliniczną, wywołaną hiperkortyzolemią przebudową mięśnia sercowego związaną z koncentrycznym przerostem i włóknieniem, która może się nasilić przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym. Nieprawidłowy profil hemodynamiczny mężczyzn z chorobą Cushinga może prowadzić do hemodynamicznej dysfunkcji lewej komory i rozwoju objawowej niewydolności serca. Różnice między płciami w zakresie funkcji hemodynamicznej układu krążenia u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną chorobą Cushinga mogą mieć wpływ na spersonalizowane podejście do leczenia hipotensyjnego. Wcześniejsze rozpoznanie powikłań sercowo-naczyniowych i wcześniejsze wprowadzenie profilaktyki u pacjentów z tą chorobą, w zależności od płci, może obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Wyniki tych badań mają ważne praktyczne zastosowanie. W świetle faktu, że personalizacja leczenia przeciwnadciśnieniowego na podstawie indywidualnego profilu hemodynamicznego może prowadzić do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego, takie różnice między płciami w fenotypach hemodynamicznych mogą pomóc w opracowaniu bardziej spersonalizowanych podejść

terapeutycznych i zwiększyć szanse na osiągnięcie prawidłowego profilu hemodynamicznego. Ponadto wczesne wprowadzenie leczenia profilaktycznego u mężczyzn z chorobą Cushinga na podstawie ich profili hemodynamicznych może pomóc zapobiec rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca lub choroby wieńcowej, zanim staną się one objawowe, co może mieć znaczenie kliniczne i może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności w tej podgrupie pacjentów. Nasze badania pokazały, że ze względu na szczególnie niekorzystny profil hemodynamiczny u mężczyzn z chorobą Cushinga, profilaktyka i leki hipotensyjne pierwszego rzutu powinny obejmować leki rozszerzające naczynia krwionośne i środki kardioprotekcyjne, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny i blokery kanału wapniowego. Niskie TFC przy prawidłowej LVEF u mężczyzn z chorobą Cushinga wskazuje, że leki moczopędne nie powinny być leczeniem z wyboru w terapii przeciwnadciśnieniowej.

Wniosek:

- 1) Mężczyźni z chorobą Cushinga, w porównaniu z kobietami z chorobą Cushinga, charakteryzują się mniej korzystnym profilem hemodynamicznym, ze zwiększonym obciążeniem następczym i zmniejszoną funkcją lewej komory.
- 2) Różnice płciowe w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego powinny być brane pod uwagę przy personalizacji podejścia diagnostycznego i terapeutycznego do pacjentów z chorobą Cushinga.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzyklinicznej, opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, postawieniu hipotez badawczych, opracowaniu założeń badania/analiz, wyborze właściwej metodyki badawczej, koordynowaniu badania, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu i ujednolicaniu danych, budowaniu bazy danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, doborze i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (rola wiodąca), opracowaniu i przygotowaniu tabel i rycin, tłumaczeniu pracy, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, prowadzeniu polemiki z recenzentami, opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz prowadzeniu korespondencji z redakcją. Rola wiodąca. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy oszacowano na 50%.

Publikacja nr 5

Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Uziębło-Życzkowska Beata

Tytuł: Increased thoracic fluid as the most distinctive cardiovascular hemodynamic alteration in men with prolactinoma.

Czasopismo: **Nutrients** 2022 Dec 17;14(24):5369.

doi: 10.3390/nu14245369. PMID: 36558529; PMCID: PMC9785103.

Impact Factor: 5.900

Punktacja MNiSW: 140.000

Z uwagi na interesujące obserwacje uzyskane w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną akromegalią i chorobą Cushinga podjęłam temat poszukiwania subklinicznych zaburzeń

funkcji hemodynamicznej układu krążenia ocenianych za pomocą kardiografii impedancyjnej także u chorych ze świeżo zdiagnozowanym **prolaktynoma** - guzem neuroendokrynnym przysadki mózgowej wydzielającym prolaktynę. Szczególnie interesującą grupą wydawali się mężczyźni we wczesnym stadium prolaktynoma. Dostrzegając zróżnicowanie profilu hemodynamicznego w zależności od aktywności hormonalnej przysadki, zdecydowałam się wraz z zespołem na poszukiwanie cech wyróżniających mężczyzn z nadmiernym wydzielaniem prolaktyny.

Dane dotyczące występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z prolaktynoma są skąpe, ale wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność w tej populacji, głównie z powodu współistniejących zaburzeń metabolicznych, nadkrzepliwości, wczesnego rozwoju miażdżycy oraz dysfunkcji śródbłónka naczyniowego ze zmianami obwodowego oporu naczyniowego. Wykazano, że śmiertelność wśród dorosłych mężczyzn z prolaktynoma była kilkakrotnie wyższa niż w populacji ogólnej i wynikała głównie z powikłań sercowo-naczyniowych. Wstępne dane wskazują, że hiperprolaktynemia u mężczyzn z prolaktynoma może być związana z dysfunkcją śródbłónka i upośledzoną wazokonstrykcją, co w konsekwencji odgrywa ważną rolę w rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych, choć etiologia tego specyficznego dla płci odkrycia pozostaje do wyjaśnienia. Takich nieprawidłowości nie odnotowano u kobiet z prolaktynoma, być może z uwagi na fizjologiczne wahania prolaktyny związane z cyklem miesięczkowym. Najczęstsze nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym obserwowane u pacjentów z prolaktynoma obejmują nadciśnienie tętnicze, dysfunkcję lewej komory i dysfunkcję śródbłónka. Leczenie prolaktynoma wydaje się wymagać leczenia skojarzonego opartego na ocenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stężenia prolaktyny w surowicy. Wczesne wykrycie nieprawidłowości u mężczyzn z prolaktynoma zwiększą szansę na ukierunkowaną, optymalną terapię skutkującą zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wysunęłam **hipotezę**, że kardiografia impedancyjna może być przydatna we wczesnym wykrywaniu dysfunkcji hemodynamicznej układu krążenia u mężczyzn z prolaktynoma. Zastosowanie kardiografii impedancyjnej w diagnostyce i leczeniu mężczyzn z tym guzem przysadki mózgowej może zaoferować spersonalizowaną ocenę profilu hemodynamicznego i pełniejszy wgląd w patofizjologię tej choroby. **Celem pracy** była analiza profili hemodynamicznych układu krążenia ocenianych za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów z prolaktynoma i grupy kontrolnej w celu zidentyfikowania niekorzystnych zmian hemodynamicznych związanych z tą chorobą. Prospektywne badanie obserwacyjne stanowiło analizę porównawczą 20 mężczyzn z prolaktynoma (grupa PR) bez istotnych klinicznie chorób współistniejących, dotychczas nieleczonych endokrynologicznie ani neurochirurgicznie oraz 20 mężczyzn z grupy kontrolnej (grupa CG), dopasowanych pod względem cech klinicznych - wieku, średniego ciśnienia tętniczego, wskaźników nadciśnienia tętniczego i wskaźnika masy ciała (BMI). Grupę PR stanowili dorośli mężczyźni, u których zdiagnozowano gruczolaka przysadki mózgowej wydzielającego prolaktynę na podstawie standardowych kryteriów hormonalnych i obrazowych, tj. kombinacji objawów klinicznych hiperprolaktynemii, zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy i dowodów radiologicznych obecności guza przysadki mózgowej. W każdym przypadku wykluczono hiperprolaktynemię czynnościową i leczenie lekami wpływającymi na układ dopaminergiczny. Dwudziestu mężczyzn z grupy CG zostało wybranych spośród 155 uczestników badania FINE-PATH (Clinical Trials.gov.

Identyfikator NCT01996085). W analizie statystycznej zastosowano metodę *propensity score matching* w celu wybrania specjalnej podgrupy z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem najważniejszych kryteriów klinicznych (BMI, średnie ciśnienie tętnicze, płeć, wiek i odsetek nadciśnienia tętniczego).

Wyniki

Pomimo tego, że nadciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane w obu badanych grupach (BP 116/76 mmHg w grupie PR vs. BP 119/76 mmHg z grupy CG), ocena za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazała, że pacjenci z grupy PR w porównaniu z pacjentami z grupy CG, mieli wyższe wskaźniki wysokiej zawartości płynu w klatce piersiowej (TFC > 35 l/kOhm; $p = 0,035$) i niższe wartości wskaźnika objętości wyrzutowej (SI < 35 ml/m², $p = 0,072$). Występowała zbieżna tendencja do niższych wartości innych parametrów czynności serca (CI, VI, ACI i HI).

Implikacje kliniczne

Badanie to potwierdziło obecność subklinicznej dysfunkcji hemodynamicznej u pacjentów z nowo zdiagnozowanym prolaktynoma, pomimo optymalnych wartości ciśnienia tętniczego u zdecydowanej większości z nich. Kompleksowa ocena funkcji hemodynamicznych za pomocą kardiografii impedancyjnej wykazała, że profile hemodynamiczne pacjentów z prolaktynoma różnią się od profili osób bez zaburzeń endokrynologicznych, przy czym szczególnie interesujący jest zwiększony TFC.

W badaniu oceniano pacjentów płci męskiej, u których niedawno zdiagnozowano prolaktynoma, bez chorób współistniejących, które mogłyby mieć znacząco niekorzystny wpływ na czynność układu sercowo-naczyniowego. Do badania włączono tylko osoby bez klinicznie jawnej dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego, natomiast wykluczono pacjentów z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i neurologicznego, które mogłyby znacząco wpłynąć na wyniki. Wyniki naszego badania z wykorzystaniem kardiografii impedancyjnej - metody diagnostycznej nowej dla tej populacji pacjentów - wykazały, że pacjenci z prolaktynoma mają tendencję do wyższego TFC (zatrzymują więcej płynu w klatce piersiowej) i niższych wartości parametrów funkcji serca niż pacjenci z grupy kontrolnej. Może to być spowodowane wczesną dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego i nieprawidłowościami w zrównoważonej dystrybucji płynów. Dokładna ocena zaburzeń hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego za pomocą kardiografii impedancyjnej jest jedną z pierwszych prób zastosowania tej metody u pacjentów z prolaktynoma. Obserwacje te mają istotne implikacje kliniczne ze względu na fakt, że długotrwałe powikłania sercowo-naczyniowe wywołane wydzielaniem prolaktyny definitywnie pogarszają niekorzystne rokowanie u pacjentów z prolaktynoma. Wczesna diagnoza powikłań sercowo-naczyniowych u tych pacjentów, nawet przed wystąpieniem objawów klinicznych, wydaje się mieć znaczenie kliniczne i może przyczynić się do identyfikacji chorych wymagających dokładniejszego monitorowania kardiologicznego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju jawnej choroby sercowo-naczyniowej i zgonu. Pacjenci z prolaktynoma i objawową chorobą serca są zazwyczaj leczeni standardową terapią opartą na wytycznych. Jednak nie ma wystarczających dowodów, aby formułować wiarygodne zalecenia terapeutyczne dla pacjentów z prolaktynoma z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. Wspomniane patomechanizmy skłaniają do

stosowania politerapii opartej na lekach rozszerzających naczynia krwionośne (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery wapnia) w połączeniu z lekami moczopędnymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów. Ocena subklinicznej dysfunkcji lewej komory za pomocą kardiografii impedancyjnej może zidentyfikować pacjentów, którzy mogą skorzystać z odpowiedniej profilaktyki chorób serca. Ponadto wykrycie upośledzenia funkcji serca może skłonić do bardziej intensywnego podejścia terapeutycznego u pacjentów wcześniej leczonych lekami hipotensyjnymi. Regularne badania kliniczne, elektrokardiograficzne i echokardiograficzne powinny obejmować wczesne objawy niewydolności serca, które wymagają specyficznego podejścia terapeutycznego. Niezbędne są dalsze duże badania mogące ocenić charakterystykę i czynniki rokownicze pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej w zależności od zaburzeń hormonalnych, co mogłoby wpłynąć pozytywnie na tworzenie rekomendacji dla pracowników systemu ochrony zdrowia w zakresie personalizacji opieki, jak również na powstanie nowych hipotez stymulujących kolejne badania naukowe w tej rzadkiej, ale bardzo obciążonej kardiologicznie grupie pacjentów endokrynologicznych.

Wnioski

- 1) Zaburzenia sercowo-naczyniowe związane z prolaktynoma wynikają z różnic w profilu hemodynamicznym, w tym wyższych wskaźników zwiększonej zawartości płynu w klatce piersiowej i tendencji do gorszej funkcji serca jako pompy.
- 2) Spersonalizowana ocena za pomocą kardiografii impedancyjnej pacjentów z prolaktynoma może być przydatna w identyfikacji tych nieprawidłowości na wczesnym etapie i podejmowaniu odpowiednich decyzji terapeutycznych.

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na nawiązaniu współpracy międzyklinicznej, opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, postawieniu hipotez badawczych, opracowaniu założeń badania/analiz, wyborze właściwej metodyki badawczej, koordynowaniu badania, rekrutacji pacjentów, gromadzeniu i ujednolicaniu danych, budowaniu bazy danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników badań, doborze i analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (rola wiodąca), opracowaniu i przygotowaniu tabel i rycin, tłumaczeniu pracy, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy, przygotowaniu pracy pod wymogi czasopisma, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów, prowadzeniu polemiki z recenzentami, opracowaniu ostatecznej wersji manuskryptu oraz prowadzeniu korespondencji z redakcją. Rola wiodąca. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy oszacowano na 50%.

VI. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ I PROJEKTÓW

A. OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE I PROJEKTY WIELOOŚRODKOWE

Od początku mojej działalności klinicznej i naukowej w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego biorę czynny udział w realizacji interdyscyplinarnych badań i projektów naukowych w zakresie wielochorobowości pacjentów ze schorzeniami układu krążenia ze szczególnym uwzględnieniem obciążeń hormonalnych i onkologicznych, których cele obejmują wdrażanie innowacji diagnostycznych i terapeutycznych w medycynie i naukach pokrewnych. Uczestniczę (lub uczestniczyłam) w projektach naukowych i badawczych w ramach współpracy naukowej z innymi instytucjami naukowymi krajowymi i zagranicznymi oraz w interdyscyplinarnych projektach międzyklinicznych realizowanych w Wojskowym Instytucie Medycznym – Państwowym Instytucie Badawczym, których wyniki zostały opublikowane w krajowych i międzynarodowych czasopismach. Większość opublikowanych prac z moim współautorstwem, nie wchodzących w zakres cyklu przedstawionego jako dzieło habilitacyjne, dotyczyła następujących tematów naukowych:

1. Ryzyko zakrzepowo - zatorowe u pacjentów z migotaniem i trzepotaniem przedsionków

Prace dotyczące ryzyka zakrzepowo-zatorowego, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z migotaniem i trzepotaniem przedsionków stanowią dużą część mojego dorobku publikacyjnego.

1.1. Współpraca w ramach badania wieloośrodkowego retrospektywnego: „Ocena częstości występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka u chorych przed ablacją i kardiowersją elektryczną”.

W ramach badania uczestniczyłam we współpracy z następującymi jednostkami krajowymi:

- I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach,
- Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach,
- Instytut Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Projekt był finansowany w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pn. „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” na lata 2019–2022, projekt nr 2019/2022. 024/RID/2018/19.

Współpraca.

Celem projektu była ocena częstości występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka oraz ocena predyktorów występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego.

Badanie objęło pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wykonywano echokardiografię przezprzełykową przed ablacją lub kardiowersją elektryczną. Przeprowadzono je w 3 polskich ośrodkach kardiologicznych, włączając łącznie 1970 pacjentów.

Efektem współpracy w ramach powyższego projektu są wyszczególnione poniżej publikacje, które pokazują szczegółowo założenia i cele badania pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych echokardiografii przezprzełykowej:

1. Ciba-Stemplewska Agnieszka, Gorczyca-Głowacka Iwona, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Uziębło-Życzkowska Beata, Budnik Monika, Gawałko Monika, Krześciński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Scisło Piotr, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Wożakowska-Kapłon Beata.

Tytuł: **Differences in the predictors of left atrial appendage thrombus between men and women treated with dabigatran or rivaroxaban.**

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2022 Sep 26;132(9):16301.

doi: 10.20452/pamw.16301. PMID: 35916361.

(Impact Factor: 4.800; Punktacja MEiN: 140.000)

Celem badania było zidentyfikowanie czynników predykcyjnych wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u mężczyzn i kobiet leczonych dabigatranem lub rywaroksabanem. Wykazano, że czynniki predykcyjne wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka różnią się u mężczyzn i kobiet leczonych dabigatranem lub rywaroksabanem. Predyktorami wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u mężczyzn była niewydolność serca, cukrzyca typu 2 oraz eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². U kobiet najwyższą wartość predykcyjną miał wynik skali CHA₂DS₂-VASc-RAF, podczas gdy u mężczyzn wszystkie wyniki miały porównywalną wartość predykcyjną.

2. Budnik Monika, Gawałko Monika, Gorczyca Iwona, Uziębło-Życzkowska Beata, Krześciński Paweł, Kochanowski Janusz, Scisło Piotr, Michalska Anna, Jelonek Olga, Starzyk Katarzyna, **Jurek Agnieszka**, Kiliszek Marek, Wożakowska-Kapłon Beata, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Kapłon-Cieślicka Agnieszka.

Tytuł: **Risk of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease.**

Cardiology Journal 2022;29(2):205-215.

doi: 10.5603/CJ.a2020.0036. PMID: 32207840; PMCID: PMC9007482.

(Impact Factor: 2.900; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania była ocena częstości występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka i jej predyktorów w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków w zależności od szacowanej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Nienapadowe migotanie

przedsionków, niewydolność serca i wcześniejsze krwawienie były czynnikami predykcijnymi występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka, niezależnie od wartości eGFR. Natomiast choroba nerek była czynnikiem prognostycznym skrzepliny w uszku lewego przedsionka u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków.

3. Gawałko Monika, Budnik Monika, Uziębło-Życzkowska Beata, Gorczyca Iwona, Krzesiński Paweł, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Michalska Anna, Jelonek Olga, Starzyk Katarzyna, **Jurek Agnieszka**, Kiliszek Marek, Wożakowska-Kapłon Beata, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Kapłon-Cieślicka Agnieszka. Tytuł: **Risk of left atrial appendage thrombus in older patients with atrial fibrillation.** *Archives of Medical Science* 2021 Mar 3;19(6):1721-1730.
doi: 10.5114/aoms/126028. PMID: 38058707; PMCID: PMC10696955.
(Impact Factor: 3.000; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania było porównanie częstości występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka i poszukiwanie predyktorów jej wystąpienia u pacjentów w podeszłym wieku i u młodych pacjentów z migotaniem przedsionków. Wykazano, że pomimo stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliowego, starsi pacjenci z migotaniem przedsionków pozostają w grupie wysokiego ryzyka tworzenia się skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Starszy wiek, nie- napadowe migotanie przedsionków i niewydolność serca są predyktorami skrzepliny w uszku lewego przedsionka, niezależnie od wieku.

4. Gawałko Monika, Budnik Monika, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, Ścisło Piotr, Kochanowski Janusz, **Jurek Agnieszka**, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Kapłon-Cieślicka Agnieszka. Tytuł: **Decreased left atrial appendage emptying velocity as a link between atrial fibrillation type, heart failure and older age and the risk of left atrial thrombus in atrial fibrillation.** *International Journal of Clinical Practice* 2020 Nov;74(11):e13609.
doi: 10.1111/ijcp.13609. PMID: 32654352.
(Impact Factor: 2.503; Punktacja MEiN: 70.000)

Celem badania było określenie, które z klinicznych czynników ryzyka wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka są związane ze zmniejszoną prędkością opróżniania uszka lewego przedsionka. Wykazano, że 20% pacjentów z migotaniem przedsionków ze zmniejszoną prędkością opróżniania uszka miało skrzeplinę w uszku lewego przedsionka, niezależnie od rodzaju leczenia przeciwkrzepliowego. Nienapadowe migotanie przedsionków, niewydolność serca i wiek ≥ 65 lat mogą zwiększać ryzyko wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka na skutek zmniejszonej prędkości opróżniania uszka lewego przedsionka.

5. Michalska Anna, Gorczyca Iwona, Chrapek Magdalena, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Uziębło-Życzkowska Beata, Starzyk Katarzyna, Jelonek Olga, Budnik Monika, Gawałko Monika, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Kiliszek Marek, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Wożakowska-Kapłon Beata.

Tytuł: Does the CHA2DS2-VASc scale sufficiently predict the risk of left atrial appendage thrombus in patients with diagnosed atrial fibrillation treated with non-vitamin k oral anticoagulants?

Medicine 2020 Jun 19;99(25):e20570.

doi: 10.1097/MD.00000000000020570. PMID: 32569181; PMCID: PMC7310852.

(Impact Factor: 1.889; Punktacja MEiN: 70.000)

Celem badania było porównanie wartości predykcyjnej skali CHA2DS2-VASc i innych skal w celu oszacowania ryzyka tworzenia się skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi oraz ocena częstości występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z pośrednim ryzykiem udaru mózgu. Wykazano, że skala CHA2DS2-VASc powinna zostać uzupełniona o ocenę funkcji nerek i postaci migotania przedsionków (napadowe/nienapadowe) w celu poprawy oszacowania ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

6. Gorczyca Iwona, Chrapek Magdalena, Jelonek Olga, Michalska Anna, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Uziębło-Życzkowska Beata, Budnik Monika, Gawałko Monika, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Scisło Piotr, Kochanowski Jan, Kiliszek Marek, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Woźakowska-Kapłon Beata.

Tytuł: Left atrial appendage thrombus formation despite continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients undergoing electrical cardioversion or catheter ablation: a comparison of dabigatran and rivaroxaban.

Cardiology Research and Practice 2020 Sep 17;2020:1206402.

doi: 10.1155/2020/1206402. PMID: 33014453; PMCID: PMC7519465.

(Impact Factor: 1.866; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania była analiza czynników predysponujących do wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi - dabigatranem i rywaroksabanem. Ryzyko wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka było takie samo u pacjentów w obu grupach leczonych. U wszystkich pacjentów nienapadowe migotanie przedsionków lub niewydolność serca, a u pacjentów leczonych dabigatranem dodatkowo eGFR <60 ml/min/1,73 m² były niezależnymi predyktorami wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Nowa skala CHA2DS2-VASc-RAF miała najwyższą wartość predykcyjną dla wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka w całej badanej populacji.

7. Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gorczyca Iwona, Budnik Monika, Gielerak Grzegorz, Kiliszek Marek, Gawałko Monika, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Jelonek Olga, Michalska Anna, Starzyk Katarzyna, Filipiak Krzysztof J., Woźakowska-Kapłon Beata, Opolski Grzegorz.

Tytuł: Left ventricular ejection fraction is associated with the risk of thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.

Cardiovascular Therapeutics 2020 Apr 24;2020:3501749.

doi: 10.1155/2020/3501749. PMID: 32411299; PMCID: PMC7201491.

(Impact Factor: 3.023; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania była analiza zależności między podstawowymi cechami echokardiograficznymi, dobrze znanymi czynnikami ryzyka udaru mózgu, typem migotania przedsionków i terapią przeciwzakrzepową a częstością występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Wykazano, że wystąpienie skrzepliny w uszku lewego przedsionka wiąże się z niższą frakcją wyrzutową lewej komory i zwiększonym przednio-tylny wymiarem lewego przedsionka. LVEF jest jednym z niezależnych predyktorów wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Nawet w przypadku odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, rozważenie wykonania echokardiografii przezprzelykowej przed kardiowersją lub ablacją może być uzasadnione u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory i poszerzeniem lewego przedsionka, zwłaszcza w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

8. Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Budnik Monika, Gorczyca Iwona, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Kiliszek Marek, Wójcik Agnieszka, Gawałko Monika, Jelonek Olga, Michalska Anna, Starzyk Katarzyna, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Filipiak Krzysztof J., Wożakowska-Kapłon Beata, Opolski Grzegorz, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: **Prevalence and risk factors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and lower class (IIa) recommendation to anticoagulants.**

Cardiovascular Diagnosis and Therapy 2020 Aug;10(4):717-724.

doi: 10.21037/cdt-20-151. PMID: 32968628; PMCID: PMC7487402.

(Impact Factor: 2.845; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania była ocena występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka i czynników ryzyka jej powstania u pacjentów z niższą klasą rekomendacji (IIa) do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. Częstość występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków z niższą klasą (IIa) rekomendacji do stosowania leków przeciwzakrzepowych była porównywalna z wyższą klasą (I). Leczenie VKA, nienapadowe migotanie przedsionków i eGFR <60 ml/min/1,72 m² zostały zidentyfikowane jako najsilniejsze predyktory wystąpienia migotania przedsionków w grupie IIa.

9. Gorczyca Iwona, Michalska Anna, Chrapek Magdalena, Budnik Monika, Starzyk Katarzyna, Jelonek Olga, Uziębło-Życzkowska Beata, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gawałko Monika, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Scisło Piotr, Kochanowski Janusz, Kiliszek Marek, Gielerak Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz, Wożakowska-Kapłon Beata.

Tytuł: **Thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in clinical practice - a multicenter registry.**

Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2020 Aug;31(8):2005-2012.

doi: 10.1111/jce.14589. PMID: 32458520.

Punktacja MEiN: 100.000

Celem badania była ocena częstości występowania skrzepliny w uszku lewego przedsionka oraz jej predyktorów w echokardiografii przezprzelykowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową leczonych NOAC przez co najmniej 3

tygodnie. Wykazano, że u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków leczonych doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC) częstość występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka przed kardiowersją elektryczną lub ablacją wynosiła 4,4%. W celu stratyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków i kwalifikacją do przedzabiegowej echokardiografii przezprzełykowej pod uwagę powinna być brana punktacja skali CHA2DS2-VASc, a także rodzaj migotania przedsionków i czynność nerek.

1.2. Współpraca w ramach ogólnopolskiego wieloośrodkowego projektu badawczego: „LATTEE registry – the first multicenter project on the Scientific Platform of the "Club 30" of the Polish Cardiac Society”.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04419012.

W ramach powstawania publikacji uczestniczyłam we współpracy z 22 jednostkami krajowymi i zagranicznymi, m.in.:

- Klub 30', Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polska.
- Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Kardiochirurgii, Uniwersytet Zielonogórski, Collegium Medicum, Zielona Góra, Polska
- WSSP ZOZ Nowa Sól, Nowa Sól, Poland.
- I Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.
- Katedra Kardiologii, Centrum Medyczne Uniwersytetu w Maastricht i Instytut Badań nad Układem Sercowo-Naczyniowym Maastricht, Maastricht, Holandia.
- Instytut Farmakologii, Zachodniopomorskie Centrum Serca i Naczyń, Uniwersytet Duisburg-Essen, Essen, Niemcy.
- I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach.
- Klinika Kardiologii i Elektroterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.
- Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Lublin, Polska.
- Katedra Kardiologii, Wyższa Szkoła Lekarska w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.
- Oddział Kardiologii Szpitala Św. Wincentego a Paulo w Gdyni.
- Pierwsza Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku.
- Klinika Chorób Serca, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska.
- Klinika Kardiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.
- Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska.
- Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok, Polska.
- Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdynia
- Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Angiologii Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie.

- Klinika Wrodzonych Wad Serca, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa, Polska.
- Katedra Biologii i Zaburzeń Lipidowych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska.
- Departament Medycyny (Oddział Sztucznej Inteligencji w Medycynie), Cedars-Sinai Medical Center, 8700 Beverly Blvd, Suite Metro 203, 90048, Los Angeles, Kalifornia, USA.

Badanie było finansowane grantem badawczym R35-HL161195 przyznany przez Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi przy Narodowym Instytucie Zdrowia oraz Narodowe Centrum Nauki – 2021/41/B/NZ5/02630 i Narodowe Centrum Nauki – 2021/43/D/NZ5/02434

Współpraca - współtworzenie bazy danych.

Celem projektu była ocena częstości występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków kierowanych na echokardiografię przezprzełykową, identyfikacja czynników prognostycznych wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u tych pacjentów oraz walidacja zaproponowanej wcześniej skali CHA2DS2-VASc-RAF (skala CHA2DS2-VASc uzupełniona o parametry funkcji nerek i rodzaj migotania przedsionków: napadowe/nienapadowe).

Efektem współpracy w ramach powyższego projektu jest publikacja, która pokazuje szczegółowo założenia i cele największego w Polsce badania pacjentów z migotaniem przedsionków/trzepotaniem przedsionków poddawanych echokardiografii przezprzełykowej:

1. Pieszko Konrad, Hiczkiewicz Jarosław, Łojewska Katarzyna, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, Gawalko Monika, Budnik Monika, Starzyk Katarzyna, Wożakowska-Kapłon Beata, Daniłowicz-Szymanowicz Ludmiła, Kaufmann Damian, Wójcik Maciej, Błaszczuk Robert, Mizia-Stec Katarzyna, Wybraniec Maciej, Kosmalska Katarzyna, Fijałkowski Marcin, Szymańska Anna, Dłużniewski Mirosław, Kucio Michał, Haberka Maciej, Kupczyńska Karolina, Michalski Błażej, Tomaszuk-Kazberuk Anna, Wilk-Śledziwska Katarzyna, Wachnicka-Truty Renata, Koziński Marek, Kwieciński Jacek, Wolny Rafał, Kowalik Ewa, Kolasa Iga, **Jurek Agnieszka**, Budzianowski Jan, Burchardt Paweł, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Słomka Piotr J.

Tytuł: **Artificial intelligence in detecting left atrial appendage thrombus by transthoracic echocardiography and clinical features: the Left Atrial Thrombus on Transoesophageal Echocardiography (LATTEE) registry.**

European Heart Journal 2024 Jan 1;45(1):32-41.

doi: 10.1093/eurheartj/ehad431. PMID: 37453044; PMCID: PMC10757867.

(Impact Factor: 37.600; Punktacja MNiSW: 200.000)

Celem badania było opracowanie modelu uczenia maszynowego z wykorzystaniem sztucznej inteligencji [LAT - AI] w celu przewidywania obecności skrzepliny w uszku lewego przedsionka na podstawie cech klinicznych i echokardiografii przezklatkowej. Wykorzystano dane z prospektywnego rejestru pacjentów, którzy przeszli echokardiografie przezprzełykową przed kardiowersją lub ablacją cewnikową. LAT-AI został wytrenowany w celu przewidywania skrzepliny w uszku lewego przedsionka przy użyciu danych z 12 ośrodków ($n = 2827$) i przetestowany zewnętrznie u pacjentów na przewlekłym doustnym leczeniu przeciwkrzepliwym z dwóch ośrodków ($n = 1284$). LAT-AI osiągnął AUC wynoszące 0,85 [95% przedział ufności (CI): 0,82-0,89], przewyższając frakcję wyrzutową lewej komory (0,81, 95% CI 0,76-0,86, $P < 0,0001$) i wynik skali CHA2DS2-VASc (0,69, 95% CI: 0,63-0,7, $P < 0,0001$) w całej zewnętrznej kohorcie. Na podstawie proponowanego protokołu 40% pacjentów na przewlekłym doustnym leczeniu przeciwkrzepliwym z zewnętrznej kohorty bezpiecznie uniknęłoby echokardiografii przezprzełykowej. Wykazano, że LAT-AI umożliwia dokładne przewidywanie skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Protokół oparty na LAT-AI mógłby zostać użyty do podejmowania decyzji o wykonaniu echokardiografii przezprzełykowej pomimo przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego.

2. Zastosowanie telemedycyny w kardiologii

2.1. Członek zespołu badawczego w projekcie „Nowy model opieki medycznej z wykorzystaniem nowoczesnych metod nieinwazyjnej oceny klinicznej i telemedycyny u chorych z niewydolnością serca – akronim AMULET”, realizowanym przez Konsorcjum Naukowe, w którego skład wchodziły:

- Wojskowy Instytut Medyczny (Lider),
- Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ we Wrocławiu,
- Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
- Gdański Uniwersytet Medyczny,
- Wojskowa Akademia Techniczna
- Infoscan S.A.
- Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Techniki i Aparatury Medycznej,
- Grupa casusBTL Sp. z o.o.

Projekt realizowany był w ramach programu STRATEGMED III finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

STRATEGMED3/305274/8/NCBR ID.305274 AMULET

Współbadacz.

W ramach projektu AMULET zaproponowano system teleopieki oparty na punktach opieki ambulatoryjnej, w których wiodącą rolę odgrywa wykwalifikowany personel pielęgniarski. Zastąpiono osobisty kontakt z lekarzem telekonsultacją, ale równocześnie zapewniono wysokiej jakości ocenę pacjenta, wdrażając nowoczesne nieinwazyjne narzędzia

diagnostyczne, takie jak kardiografia impedancyjna oraz analiza składu ciała metodą kardioimpedancyjną. Uzupełnieniem modelu opieki jest opcja monitorowania wybranych pacjentów, np. podwyższonego ryzyka nagłej dekompensacji, w warunkach domowych. W ramach projektu AMULET opracowano koncepcję urządzenia do użytku domowego, które umożliwia ocenę uwodnienia klatki piersiowej. Rejestrowana jest impedancja podstawowa klatki piersiowej i jej zmiany w czasie. Dane przesyłane są do platformy telemedycznej, w której mogą zostać poddane analizie i zintegrowane z innymi danymi medycznymi (np. dotyczącymi objawów, które pacjent może zgłosić przez dedykowaną aplikację mobilną). Jest to rozwiązanie, które może być zastosowane u każdego pacjenta, ale w szczególności u pacjentów z chwiejnymi objawami i/lub w okresie po hospitalizacji spowodowanej zaostrzeniem niewydolności serca.

Moje zadania w projekcie obejmowały:

- opracowywanie raportów z analizy wykonania wizyt w badaniu klinicznym za okres trwania badania z uwzględnieniem zgodności ich harmonogramu z metodyką badania (w tym przydziałem do grupy badanej) oraz kompletnością uzupełnienia danych medycznych (ze szczególnym uwzględnieniem identyfikacji braków danych klinicznych)
- opracowanie podsumowania oceny każdej wizyty, zestawienie zbiorcze, podsumowanie zbiorcze raportu i zalecenia z uwzględnieniem ewentualnych działań naprawczych.
- współtworzenie bazy danych.

3. Niewydolność serca – diagnostyka i terapia

3.1. Współpraca naukowa w badaniu Platformy Naukowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – Rejestr „HF-POL wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie obserwacyjne chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%”.

W ramach rejestru uczestniczę we współpracy z 15 jednostkami krajowymi, w tym m.in:

- Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Kardiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej Centralny Szpital Weteranów
- Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca z Oddziałem Intensywnej Terapii CM UJ im. Jana Pawła II w Krakowie
- Klinika Kardiologii Interwencyjnej Państwowego Instytutu Medycznego Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
- Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Białymstoku
- I Klinika Kardiologii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- I Klinika Kardiologii Szpitala Biegańskiego Uniwersytet Medyczny w Łodzi

- Katedra Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Opolu
- I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
- I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii
- Klinika Kardiologii Centrum Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu
- Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rybniku
- III Klinika Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Projekt finansowany przez Komitet Inicjatyw Klinicznych Zarządu Głównego w ramach Platformy Naukowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Asocjacje Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Współbadacz.

HF-POL jest pierwszym polskim wieloośrodkowym obserwacyjnym badaniem prospektywnym pacjentów z HF i EF powyżej 40%. Badanie zakłada udział pacjentów z niewydolnością serca, w tym zarówno hospitalizowanych jak i ambulatoryjnych, którzy pozostaną pod obserwacją przez 12 miesięcy. Celem projektu jest ocena charakterystyki klinicznej i rokowania polskich pacjentów z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową >40%. Wyniki badania będą przydatne i pomocne w aspekcie medycznym, naukowym oraz organizacyjnym dla poprawy opieki nad pacjentem z niewydolnością serca w Polsce i będą stanowić cenne źródło polskich danych pochodzących z praktyki klinicznej. W rejestrze uczestniczy łącznie 15 polskich ośrodków kardiologicznych i objął on dotychczas 1497 kolejnych pacjentów.

Badanie w trakcie realizacji.

W przygotowaniu znajdują się publikacje i wystąpienia z projektu, który jeszcze się nie zakończył.

4. Nadciśnienie tętnicze – ocena korzyści diagnostycznych i terapeutycznych wynikających z łączenia różnych metod nieinwazyjnej diagnostyki kardiologicznej, w tym zastosowania kardiografii impedancyjnej.

4.1. Współpraca naukowa w ramach projektu: „Non-invasive Haemodynamic Assessment in Hypertension (FINE-PATH) FINEPATH – randomizowanego, prospektywnego badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym”.

ClinicalTrials.gov ID: NCT01996085 2013-11-18/2018-03-13

Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy.

Kierownik: prof. Paweł Krzesiński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Badanie zostało wsparte przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych, Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Instytut Wojskowy Medycyny, Warszawa, Polska (grant nr 148/WIM i 335/WIM).

Współbadacz.

Celem projektu było wykazanie, że wykorzystanie kardiografii impedancyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym dostarcza komplementarnych informacji o wysokiej wartości poznawczej i klinicznej, a zastosowanie zaproponowanego algorytmu leczenia hipotensyjnego z zastosowaniem kardiografii impedancyjnej istotnie zwiększa stopień redukcji ciśnienia tętniczego.

W projekcie wykazano dużą przydatność kompleksowej oceny hemodynamicznej stanu układu krążenia poprzez łączenie różnych metod nieinwazyjnej diagnostyki kardiologicznej. Główny nurt badań dotyczył wzajemnych korelacji i powiązań pomiędzy echokardiograficznymi wskaźnikami funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory ocenianymi z użyciem nowych technik echokardiograficznych (tkankowej echokardiografii dopplerowskiej oraz odkształcenia podłużnego lewej komory ocenianego metodą śledzenia markerów akustycznych) a hemodynamicznymi parametrami funkcji układu krążenia ocenianymi metodą kardiografii impedancyjnej.

Efektem współpracy w ramach projektu jest wyszczególniona poniżej publikacja oryginalna:

1. Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Stańczyk Adam, Piotrowicz Katarzyna, Uziębło-Życzkowska Beata, Banak Małgorzata, Kurpaska Małgorzata, Michalczyk Łukasz, **Jurek Agnieszka**, Wolszczak Kalina, Galas Agata, Wójcik Agnieszka, Skrobowski Andrzej.

Tytuł: **The effect of hemodynamically-guided hypotensive therapy in one-year observation: randomized, prospective and controlled trial (FINEPATH study).**

Cardiology Journal 2016;23(2):132-40.

doi: 10.5603/CJ.a2016.0009. PMID: 26876066.

(Impact Factor: 1.256; Punktacja MEiN: 20.000)

Do randomizowanego, prospektywnego i kontrolowanego badania zrekrutowano łącznie 144 chorych z nadciśnieniem tętniczym, których zrandomizowano do grupy hemodynamicznej, w której stosowano zaproponowany algorytmu leczenia hipotensyjnego z zastosowaniem kardiografii impedancyjnej oraz do grupy empirycznej, leczonej hipotensyjnie zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Kontrolę wykonywano po 12 tygodniach i po 12 miesiącach leczenia. Celem badania było oszacowanie wpływu terapii hipotensyjnej opartej o kardiografię impedancyjną na wartości ciśnienia tętniczego, profil hemodynamiczny wywodzący się z impedancji oraz parametry echokardiograficzne po 12 miesiącach. Korzystny efekt obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w wyniku farmakoterapii kierowanej hemodynamicznie osiągnięty po 12 tygodniach utrzymywał się w obserwacji rocznej.

4.2. Współpraca naukowa w projekcie statutowym Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Ocena złożonych zjawisk patofizjologicznych związanych z nadciśnieniem tętniczym, ze szczególnym uwzględnieniem zaawansowanej analizy sygnałów biologicznych rejestrowanych za pomocą nieinwazyjnych metod bioimpedancyjnych, ultrasonograficznych i elektrokardiograficznych oraz synchronizacji funkcji układu krążenia i oddychania”.

Kierownik: prof. Paweł Krzesiński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Badanie zostało wsparte przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych, Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Instytut Wojskowy Medycyny, Warszawa, Polska (grant nr 335).

Współbadacz.

5. *KardioOnkologia*

Nowym realizowanym kierunkiem badań naukowych jest ocena kardiologiczna u chorych z chorobami onkologicznymi poddawanych chemioterapii i radioterapii, w celu wykrywania wczesnych powikłań stosowanego leczenia.

5.1. Członek zespołu badawczego w projekcie realizowanym przez Zakład Radioterapii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego i Klinikę Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego, którego celem było:

- 1. opracowanie atlasu konturowania zastawek serca;**
- 2. ocena zgodności konturowania zastawek i pozostałych struktur serca i naczyń wieńcowych na tomografii 4D w rekonstrukcji uśrednionej faz oddechowych (Ave 4D-TK);**
- 3. ocena wpływu zgodności konturowania na dawki radioterapii w tych strukturach.**

Badanie zostało wsparte przez Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy.

Współbadacz.

Efektem współpracy w ramach projektu jest wyszczególniona poniżej praca oryginalna:

1. Socha Joanna, Rygielska Anna, Uziębło-Życzkowska Beata, Chałubińska-Fendler Justyna, **Jurek Agnieszka**, Maciorowska Małgorzata, Mielniczuk Marta, Pawłowski Paweł, Tyc-Szczepaniak Dobromira, Krzesiński Paweł, Kępka Lucyna.

Tytuł: Contouring cardiac substructures on average intensity projection 4D-CT for lung cancer radiotherapy: A proposal of a heart valve contouring atlas.

Radiotherapy and Oncology 2022 Feb;167:261-268.

doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.041. PMID: 34990727.

(Impact Factor: 5.700; Punktacja MEiN: 140.000)

Opracowany przez nasz zespół atlas zastawek serca jest pierwszym tego typu opracowaniem w literaturze, niezwykle istotnym w kontekście rosnącego zainteresowania problematyką powikłań kardiologicznych radioterapii, które korelują z dawkami w poszczególnych strukturach serca, a nie w sercu jako całości. Powikłania radioterapii ze strony zastawek serca są słabo poznane, a opublikowane dotychczas atlasy konturowania struktur serca nie uwzględniały zastawek. Dodatkowo, dostępne atlasy struktur serca zostały opracowane głównie dla chorych na raka piersi i nie zostały dotychczas zwalidowane na Ave-4D-TK, wykorzystywanej rutynowo do wyznaczania narządów krytycznych w radioterapii raka płuca. W niniejszej pracy udowodniono, że zgodność konturowania struktur serca na Ave-4D-TK jest porównywalna do uzyskiwanej z wykorzystaniem konwencjonalnej tomografii 3D.

5.2. Członek zespołu badawczego w projekcie badawczym „Radiation-induced Cardiac Toxicity After Non-small Cell Lung Cancer Radiotherapy. ONKO-SERCE: Prospektywna ocena toksyczności kardiologicznej radioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem echokardiografii z techniką śledzenia markerów akustycznych dla poszczególnych struktur serca i segmentów lewej komory”; nr 20/WIM/2021

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04867564. 2021-04-27-2021-07-18

Projekt realizowany we współpracy Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego z Zakładem Radioterapii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego.

Badanie zostało wsparte przez Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy

Współbadacz.

Jest to **prospektywne badanie obserwacyjne**, do którego włączani są kolejni chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, poddawani w Zakładzie Radioterapii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego radioterapii radykalnej w skojarzeniu z chemioterapią lub bez. Pacjenci są leczeni standardowo według zatwierdzonych protokołów napromieniania, ale przed rozpoczęciem napromieniania, a następnie 1 miesiąc, 6 i 12 miesięcy po zakończeniu radioterapii mają wykonywane badanie echokardiograficzne serca z zastosowaniem techniki śledzenia markerów akustycznych. Badanie ma odpowiedzieć na pytanie o wpływie dawki podanej na poszczególne struktury serca na ryzyko ich uszkodzenia wykazane w badaniu echokardiograficznym oraz na rozwój toksyczności kardiologicznej.

Badanie w trakcie realizacji.

W przygotowaniu znajdują się publikacje i wystąpienia z projektu, który jeszcze się nie zakończył.

5.3. Członek zespołu badawczego w „Wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym wpływ dapagliflozyny na prewencję kardiotoxyczności u chorych na raka piersi w trakcie chemioterapii z udziałem antracyklin”.

Numer protokołu: 2022/ABM/01/00039-00 EUCT

Numer: 2023-506631-15-00. KardioPROTEkCja dapagliflozyną u chorych na raka piersi leczonych anTrAcyklinAmi - PROTECTAA TRIAL 2022/ABM/01/00039. 2022/10/01-2028/02/28

Sponsor: 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ we Wrocławiu.

Fundator : Agencja Badań Medycznych

W badaniu biorą udział następujące ośrodki:

- Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, w 4. Wojskowym Szpitalu Klinicznego we Wrocławiu (lider konsorcjum)
- Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w Wojskowym Instytucie Medycznym – Państwowym Instytucie Medycznym w Warszawie
- Klinika Onkologii w Wojskowym Instytucie Medycznym - Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie
- Centrum Chorób Piersi – Breast Unit w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

Współbadacz.

Głównym celem badania jest ocena wpływu dapagliflozyny na wystąpienie uszkodzenia mięśnia serca zdefiniowanego jako wystąpienie klinicznych objawów niewydolności serca lub bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej lub bezobjawowego zmniejszenia globalnego odkształcenia podłużnego lub bezobjawowego wzrostu poziomu biomarkerów sercowych po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii antracyklinami w porównaniu z placebo. Celami drugorzędowymi będzie ocena wpływu dapagliflozyny na wystąpienie złożonego punktu końcowego po 6. miesiącach, jej wpływ na funkcję rozkurczową lewej komory, jakość życia chorych oraz na zmianę stężenia biomarkerów w trakcie badania.

Badanie w trakcie realizacji.

6. KardioEndokrynologia - ocena funkcji układu krążenia u chorych z zaburzeniami hormonalnymi

Prace naukowe z zakresu kardioendokrynologii były moimi pierwszymi dokonaniem naukowym w Wojskowym Instytucie Medycznym – Państwowym Instytucie Badawczym i stanowią istotną część mojego dalszego rozwoju naukowego.

6.1. Członek zespołu badawczego w projekcie statutowym Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Wieloparametryczna ocena funkcji układu krążenia i zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z wybranymi chorobami przysadki ze szczególnym uwzględnieniem efektu leczenia tych schorzeń”.

Kierownik: prof. Grzegorz Zieliński, Klinika Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego

Badanie zostało zrealizowane we współpracy międzyklinicznej:

- Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Endokrynologii i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Badanie zostało sfinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (grant nr 453/WIM).

Współbadacz.

Efektem współpracy w ramach powyższego projektu są wyszczególnione poniżej publikacje, które pokazują szczegółowo założenia i cele badania pacjentów z wybranymi chorobami przysadki:

- 1. Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert.**
Tytuł: Ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą Cushinga - problem interdyscyplinarny.

Tytuł równoległy: Cardiovascular risk in patients with Cushing's disease - an interdisciplinary problem.

***Pediatric and Family Medicine* 2021, 17 (3), p. 197–202**

doi: 10.15557/PiMR.2021.0030

Punktacja MEiN: 20.000

Celem publikacji było przedstawienie złożoności problemów klinicznych pacjentów z chorobą Cushinga, którzy w sposób szczególny wymagają opieki interdyscyplinarnej. Na rokowanie odległe i jakość życia w chorobie Cushinga szczególnie istotny wpływ mają powikłania kardiologiczne i metaboliczne przewlekłej hiperkortyzolemii. Normalizacja stężenia kortyzolu poprzez skojarzone leczenie chirurgiczne i/lub farmakologiczne zmniejsza śmiertelność i ryzyko powikłań ze strony układów sercowo-naczyniowego i oddechowego. Niemniej choroby

współistniejące – zarówno kardiologiczne, jak i metaboliczne – wymagają zindywidualizowanego leczenia, opartego na gruntownej wiedzy na temat złożonych patomechanizmów ich powstawania

- 2. Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert.**

Tytuł: Akromegalia a choroby układu sercowo-naczyniowego i oddechowego - problem interdyscyplinarny.

Tytuł równoległy: Acromegaly and cardiovascular and respiratory diseases - an interdisciplinary problem.

Lekarz Wojskowy 2021;99(2):68-75

Punktacja MEiN: 20.000

Celem publikacji było przedstawienie złożoności problemów klinicznych pacjentów z akromegalią, którzy w sposób szczególny wymagają opieki interdyscyplinarnej. Niekontrolowany przebieg akromegalii poprzez długotrwałą ekspozycję tkanek na nadmierne działanie hormonu wzrostu i insulinopodobnego czynnika wzrostu może wykazywać związek z częstszym występowaniem istotnych zaburzeń morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego oraz istotnych zaburzeń oddychania. Wczesne rozpoznanie i szybkie rozpoczęcie leczenia akromegalii, mające na celu uzyskanie ścisłej kontroli biochemicznej, są najlepszą strategią ograniczania rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Pacjenci z akromegalią wymagają leczenia i opieki zespołów interdyscyplinarnych, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, umożliwiających identyfikację powikłań ogólnoustrojowych już na etapie subklinicznym.

- 3. Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert.**

Tytuł: Prolactinoma and cardiovascular diseases - an interdisciplinary problem.

Pediatrica i Medycyna Rodzinna 2021, 17 (4), p. 294–298

doi: 10.15557/PiMR.2021.0046

Punktacja MEiN: 20.000

Celem publikacji było przedstawienie złożoności problemów klinicznych u chorych z guzami przysadki wydzielającymi prolaktynę, którzy wymagają specjalistycznej opieki interdyscyplinarnej. Niekontrolowany przebieg prolaktynoma spowodowany długotrwałą ekspozycją tkanek na nadmiar prolaktyny może być związany ze zwiększoną częstością występowania poważnych morfologicznych i czynnościowych nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego. Wczesna diagnoza i szybkie rozpoczęcie leczenia prolaktynoma w celu kontrolowania parametrów biochemicznych i zmniejszenia powikłań związanych z masą guza jest najlepszą strategią zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. Pacjenci z prolaktynoma wymagają interdyscyplinarnego leczenia i opieki z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, które pozwalają na identyfikację subklinicznych powikłań układowych

4. **Jurek Agnieszka**, Gielerak Grzegorz, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata.

Tytuł: **Zaburzenia hemodynamiczne u chorych z hormonalnie czynnymi guzami przysadki - co łączy, a co dzieli chorych z akromegalią i prolaktynoma?**

Tytuł równoległy: Hemodynamic disturbances in patients with hormonesecreting pituitary tumors - what unites and what divides patients with acromegaly and prolactinoma?

Lekarz Wojskowy 2019, 97 (3): 213-220.

Punktacja MEiN: 5.000

Celem publikacji była analiza profilu hemodynamicznego chorych z akromegalią i prolaktynoma w porównaniu z osobami zdrowymi. W badaniu wykazano, że zaburzenia hormonalne towarzyszące akromegalii i prolaktynoma wiążą się z nieprawidłowościami profilu hemodynamicznego. Nieprawidłowości te są zróżnicowane w zależności od rodzaju guza neuroendokrynnego przysadki – w przypadku akromegalii zwracała uwagę większa wołemia w obrębie klatki piersiowej, a w przypadku prolaktynoma – wazokonstrykcja, co może nieść za sobą istotne implikacje diagnostyczno-terapeutyczne, a zmiany hemodynamiczne u tych chorych można wykryć za pomocą nowoczesnych nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych.

5. **Jurek Agnieszka**

Tytuł rozprawy doktorskiej: **Ocena funkcji układu krążenia u chorych na czynne hormonalnie gruczolaki przysadki**

16.02.2021

W oparciu o prowadzone przeze mnie od 2015r. badania w wielospecjalistycznym, multidyscyplinarnym zespole kardiologów (prof. Grzegorz Gielerak, prof. Paweł Krzesiński, dr hab. n. med. Beata Uziębło-Życzkowska, dr. n. med. Robert Wierzbowski, dr. n. med. Anna Kazimierczak), endokrynologów (prof. Przemysław Witek), neurochirurgów (prof. Grzegorz Zieliński) i okulistów (prof. Joanna Wierzbowska) w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Klinice Neurochirurgii oraz Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej i Klinice Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie we współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zrealizowałam rozprawę doktorską, której celem była wieloparametryczna ocena układu sercowo - naczyniowego oraz zaburzeń biochemicznych u chorych z rzadkimi chorobami przysadki. Wykazałam wówczas, że u chorych z rzadkimi chorobami przysadki mózgowej już na wczesnym etapie występuje dysfunkcja układu krążenia, a zaburzenia hemodynamiczne układu krążenia u chorych z rzadkimi chorobami przysadki są zróżnicowane w zależności od rodzaju guza neuroendokrynnego przysadki mózgowej. Realizacja powyższych badań we współpracy z wybitnymi specjalistami oraz uzyskanie interesujących wyników stały się wielką motywacją i inspiracją do kontynuowania przez mnie dalszych badań z zakresu kardioendokrynologii dotyczących kompleksowej nieinwazyjnej oceny pacjentów z rzadkimi guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej w kontekście różnic w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci, zaburzeń metabolicznych, zaburzeń układu

autonomicznego, rodzaju guza neuroendokrynnego oraz monitorowania chorych po operacjach neurochirurgicznych. Wyniki tych badań są niezmiernie inspirujące i pokazują, że niezbędne są dalsze duże badania prospektywne mogące ocenić charakterystykę i czynniki rokownicze pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej w zależności od zaburzeń hormonalnych, co mogłoby wpłynąć pozytywnie na tworzenie rekomendacji dla pracowników systemu ochrony zdrowia w zakresie personalizacji opieki, jak również na powstanie nowych hipotez stymulujących kolejne badania naukowe w tej rzadkiej, ale bardzo obciążonej kardiologicznie grupie pacjentów endokrynologicznych.

6. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Uziębło-Życzkowska Beata.

Tytuł: **Cushing's Disease: assessment of early cardiovascular hemodynamic dysfunction with impedance cardiography**. Praca wyróżniona **Part of Research Topic Insights in Cushing's Syndrome and Disease**

Frontiers in Endocrinology 2021 Oct 1;12:751743.

doi: 10.3389/fendo.2021.751743. PMID: 34659130; PMCID: PMC8517395.

(Impact Factor: 6.055; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem badania była ocena profilu hemodynamicznego pacjentów z chorobą Cushinga i porównanie go z profilem hemodynamicznym w grupie kontrolnej. Badania wykazały, że pacjenci z chorobą Cushinga charakteryzowali się wyższym ciśnieniem rozkurczowym i młodszym wiekiem niż grupa kontrolna. Parametry kardiografii impedancyjnej w grupie pacjentów z chorobą Cushinga wykazały: niższe wartości wskaźnika rzutu serca ($p \leq 0,0001$), wskaźnika sercowego ($p \leq 0,0001$), wskaźnika prędkości ($p=0,001$), wskaźnika akceleracji ($p=0,037$), wskaźnika Heather ($p=0,033$) i zawartości płynu w klatce piersiowej ($p=0,006$) oraz wyższy wskaźnikiem systemowego oporu naczyniowego ($p \leq 0,0001$) niż w grupie kontrolnej. W badaniu wykazano, że choroba Cushinga wiąże się ze znacznie większą sztywnością naczyń i dysfunkcją skurczową lewej komory w ocenie z pomocą kardiografii impedancyjnej i może być przydatna w identyfikacji subklinicznych powikłań sercowo-naczyniowych przewlekłej hiperkortyzolemii jako potencjalnych celów terapeutycznych.

7. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska, Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Wierzbowski Robert, Kazimierczak Anna, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz

Tytuł: **Obesity-Related Hemodynamic Alterations in Patients with Cushing's Disease**.

Journal of Clinical Medicine 2024 Mar 14;13(6):1658.

doi: 10.3390/jcm13061658. PMID: 38541884; PMCID: PMC10970736.

(Impact Factor: 3.000; Punktacja MNiSW: 140.000)

W badaniu przyjęto hipotezę, że choroba Cushinga jest związana ze szczególną postacią zespołu metabolicznego, która obejmuje otyłość trzewną, mogącą wpływać na hemodynamikę układu sercowo-naczyniowego poprzez stymulację aktywności metabolicznej związanej z hiperkortyzolemią. Celem tego badania była ocena związku między otyłością a profilem hemodynamicznym pacjentów z chorobą Cushinga z wykorzystaniem kardiografii

impedancyjnej i tonometrii aplanacyjnej. W porównaniu z pacjentami z chorobą Cushinga bez otyłości, osoby z chorobą Cushinga i otyłością (definiowaną jako wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m²) wykazywały istotnie niższe wartości parametrów kardioimpedancyjnych charakteryzujących funkcję pompującą serca, podczas gdy echokardiografia u pacjentów otyłych wykazała większe rozmiary jam serca i wyższy wskaźnik masy lewej komory. Wykazano, że zmiany hemodynamiczne związane z otyłością występują już na wczesnym etapie choroby Cushinga i objawiają się poprzez istotnie niższe wartości parametrów impedancyjnych ilustrujących funkcję serca jako pompy, pomimo prawidłowej funkcji lewej komory w echokardiografii. W pracy potwierdzono przydatność kardiografii impedancyjnej w diagnostyce wczesnej dysfunkcji serca związanej ze specyficznym zespołem metabolicznym i otyłością trzewną u pacjentów z chorobą Cushinga. Bezobjawowe upośledzenie funkcji serca jako pompy wydaje się najwcześniejszym klinicznym objawem zaburzeń hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego, które na tym etapie są jeszcze niewykrywalne standardową echokardiografią.

8. **Włochacz Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz

Tytuł: **Acromegaly: Relationship between hemodynamic profiles assessed via impedance cardiography and left ventricular systolic function assessed via echocardiography.**

Journal of Clinical Medicine 2024 Sep 23;13(18):5630.

doi: 10.3390/jcm13185630. PMID: 39337121; PMCID: PMC11433237.

(Impact Factor: 3.000; Punktacja MNiSW: 140.000)

Celem tego badania była ocena związku między parametrami hemodynamicznymi ocenianymi za pomocą kardiografii impedancyjnej a parametrami skurczowej funkcji lewej komory ocenianymi za pomocą echokardiografii u pacjentów z akromegalią. Wyniki badania wykazały, że niższa frakcja wyrzutowa lewej komory wiązała się z niższym wskaźnikiem sercowym ($R = 0,38$; $p = 0,03$) i wyższym wskaźnikiem systemowego oporu naczyniowego ($R = -0,35$; $p = 0,046$), podczas gdy niższe globalne odkształcenie podłużne lewej komory (GLS, *global longitudinal strain*) wiązało się z niższym wskaźnikiem sercowym ($R = 0,43$; $p = 0,02$), wskaźnikiem rzutu serca ($R = 0,62$; $p < 0,001$), wskaźnikiem prędkości ($R = 0,59$; $p < 0,001$), wskaźnikiem akceleracji ($R = 0,38$; $p = 0,048$), wskaźnikiem Heather ($R = 0,59$; $p < 0,001$) i niższym wskaźnikiem całkowitej podatności tętnic ($R = 0,50$; $p = 0,006$) oraz wyższym wskaźnikiem systemowego oporu naczyniowego ($R = -0,59$; $p < 0,001$). W pracy potwierdzono, że u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną akromegalią, upośledzone parametry skurczowej funkcji lewej komory oceniane za pomocą echokardiografii są związane z upośledzoną funkcją serca jako pompy i wyższym obciążeniem następczym ocenianym za pomocą kardiografii impedancyjnej; zależności te są bardziej widoczne w przypadku GLS niż frakcji wyrzutowej lewej komory. Kardiografia impedancyjna jest przydatna w diagnozowaniu zaburzeń hemodynamicznych u pacjentów z akromegalią.

9. Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, **Jurek Agnieszka**, Gielerak Grzegorz, Skrobowski Andrzej.

Tytuł: **Cushing's disease: subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction revealed by speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging.**

Frontiers in Endocrinology 2017 Sep 5;8:222.

doi: 10.3389/fendo.2017.00222. PMID: 28928716; PMCID: PMC5591890.

(Impact Factor: 3.519; Punktacja MEiN: 5.000)

Celem badania była ocena przydatności nowych markerów echokardiograficznych w wykrywaniu subklinicznej dysfunkcji lewej komory w trzech grupach pacjentów: grupie pacjentów z chorobą Cushinga, grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zdrowych ochotników. Za czuły marker skurczowej funkcji mięśnia sercowego powszechnie uznaje się globalne podłużne odkształcenie lewej komory, oceniane za pomocą echokardiograficznej techniki śledzenia markerów akustycznych (STE, *speckle tracking echocardiography*). W badaniu wykazano, że pacjenci z chorobą Cushinga wykazali dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego, jednak w porównaniu do grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zdrowych ochotników wykazali istotnie niższą kurczliwość lewej komory wyrażoną przez GLS i wyższą częstość występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Mężczyźni z chorobą Cushinga wykazali istotnie bardziej wyraźną dysfunkcję rozkurczową lewej komory. Nadmiar kortyzolu u kobiet był związany z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory. W pracy wykazano, że choroba Cushinga, nawet przy dobrze kontrolowanym ciśnieniu tętniczym, wiąże się z dysfunkcją lewej komory, która zależy indywidualnie od płci. Te zmiany hemodynamiczne można wykryć za pomocą nowoczesnych nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych i mogą stać się potencjalnymi celami terapeutycznymi.

10. Uziębło-Życzkowska Beata, Jurek Agnieszka, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz, Krzesiński Paweł.

Tytuł: **Left heart dysfunction in acromegaly revealed by novel echocardiographic methods.**

Frontiers in Endocrinology 2020 Jun 24;11:418.

doi: 10.3389/fendo.2020.00418. PMID: 32670201; PMCID: PMC7326767.

(Impact Factor: 5.555; Punktacja MEiN: 100.000)

W badaniu postawiliśmy hipotezę, że echokardiograficzna technika śledzenia markerów akustycznych może być przydatna w ocenie subklinicznej dysfunkcji lewego serca u pacjentów z akromegalią, zwłaszcza gdy ocena lewej komory jest zakończona badaniem STE lewego przedsionka. Celem badania była ocena wartości diagnostycznej echokardiograficznej techniki śledzenia markerów akustycznych w identyfikacji występowania zaburzeń czynnościowych lewej komory i lewego przedsionka u pacjentów z akromegalią w porównaniu z pacjentami bez tej rzadkiej choroby przysadki. Wykazano, że pacjenci z akromegalią, w porównaniu do grupy kontrolnej, charakteryzowali się większą masą lewej komory i w konsekwencji częstszym przerostem lewej komory, upośledzoną funkcją skurczową lewej komory mierzoną zarówno frakcją wyrzutową lewej komory ($p < 0,001$), jak i globalnym odkształceniem podłużnym lewej komory ($p = 0,023$) oraz większym wymiarem przednio-tylnym lewej komory i indeksowaną objętością lewego przedsionka oraz upośledzonymi parametrami odkształcenia echokardiograficznego odpowiadającymi funkcji lewego przedsionka. W pracy wykazano, że

akromegalia, nawet u młodych pacjentów z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego, może być związana z przerostem lewej komory i subklinicznym upośledzeniem funkcji mechanicznej lewej komory i lewego przedsionka, co można zidentyfikować za pomocą echokardiograficznej techniki śledzenia markerów akustycznych. Aby wyjaśnić wartość prognostyczną tych zjawisk, konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie.

W przygotowaniu znajdują się kolejne publikacje i wystąpienia z projektu.

7. Niewydolność serca – wykorzystanie nowoczesnych nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych w celu optymalizacji opieki nad chorymi.

7.1. Członek zespołu badawczego w projekcie statutowym Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Przydatność wieloparametrycznej analizy patofizjologicznych wykładników zaostrzenia niewydolności serca oraz oceny nowego modelu poszpitalnej opieki ambulatoryjnej z wykorzystaniem nowoczesnych metod nieinwazyjnej oceny klinicznej i nadzoru telemetrycznego w terapii i prognostyce rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca”.

Kierownik: prof. Paweł Krzesiński, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Badanie zostało wsparte przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych, Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Instytut Wojskowy Medycyny, Warszawa, Polska (grant nr 213).

ClinicalTrials.gov ID - NCT02355769

Współbadacz.

Celem projektu była analiza patofizjologicznych wykładników zaostrzenia niewydolności serca oraz oceny nowego modelu poszpitalnej opieki ambulatoryjnej z wykorzystaniem nowoczesnych metod nieinwazyjnej oceny klinicznej i nadzoru telemetrycznego w terapii i prognostyce rokowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

Efektem współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej publikacje:

1. Galas Agata, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Piechota Wiesław, Uziębło-Życzkowska Beata, Stańczyk Adam, Piotrowicz Katarzyna, **Jurek Agnieszka**, Michalczyk Łukasz, Kurpaska Małgorzata, Banak Małgorzata, Skrobowski Andrzej.

Tytuł: Heart failure as a multi-system clinical syndrome - an experience in cohort of acutely decompensated patients.

Tytuł równoległy: Niewydolność serca jako wielonarządowy zespół kliniczny - charakterystyka kliniczna chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

***Pediatrica i Medycyna Rodzinna* 2019, 15 (2), p. 137–144**

doi: 10.15557/PiMR.2019.0024

Punktacja MEiN: 20.000

Celem publikacji była charakterystyka pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewyrównanej niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem wszelkich chorób współistniejących i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W badaniu wykazano, że większość pacjentów z ostrą dekompenzacją niewydolności serca cierpi na choroby współistniejące, które mają udokumentowany wpływ na rokowanie. Dekompensacja układu sercowo-naczyniowego stwarza ryzyko dysfunkcji wielu narządów, a oszacowanie jej rzeczywistych konsekwencji wymaga szczegółowej oceny złożonych badań laboratoryjnych, w tym poziomów kreatyniny, cystatyny C, kwasu moczowego, parametrów czerwonych krwinek i parametrów metabolizmu żelaza.

2. Krześciński Paweł, Jurek Agnieszka, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: Ambulatoryjna opieka kardiologiczna w ocenie chorych z zaostrzeniem niewydolności serca - doświadczenia własne.

Tytuł równoległy: Outpatient cardiac care In the assessment of patients with decompensated heart failure - own experience.

Lekarz Wojskowy 2018, 96 (2): 120-125,

Punktacja MEiN: 6.000

Celem publikacji była analiza dostępności ambulatoryjnej opieki kardiologicznej oraz zaspokojenia potrzeb pacjentów w opinii chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Badanie prospektywne wykonano w grupie 131 osób z wcześniej rozpoznaną niewydolnością serca, hospitalizowanych z powodu jej zaostrzenia. Co trzecia osoba deklarowała, że ani razu w ciągu ostatniego roku nie była z wizytą u kardiologa w przychodni publicznej. Pacjenci korzystali najczęściej z opieki ambulatoryjnej raz lub dwa razy w roku. W ocenie poziomu opieki kardiologicznej 53 pacjentów (40,6%) uznało go za niewystarczający, a 20 (16%) za zły. W porównaniu według kategorii wiekowej odnotowano nieistotne statystycznie różnice w zakresie liczby wizyt u kardiologa w ostatnim roku – pacjenci młodszy nieznacznie częściej korzystali z opieki ambulatoryjnej. Badanie pokazało, że pacjenci z niewydolnością serca są w większości niezadowoleni z funkcjonowania publicznego systemu ambulatoryjnej opieki kardiologicznej i korzystają z niego zbyt rzadko w stosunku do potrzeb. To pokazuje, że prawidłowo zorganizowana opieka ambulatoryjna warunkuje ograniczenie kosztów oraz poprawę rokowania u chorych z niewydolnością serca.

3. Kurpaska Małgorzata, Krześciński Paweł, Jurek Agnieszka, Stańczyk Adam, Piotrowicz Katarzyna, Wierzbowski Robert, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: Ergospirometria w ocenie wydolności fizycznej chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

Tytuł równoległy: Cardiopulmonary exercise test in estimation of exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction patients.

Lekarz Wojskowy 2016, 94 (2): 165-173

Punktacja MEiN: 6.000

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory nierozpoznana lub nieleczona może prowadzić do postępującej dysfunkcji układu krążenia. Celem publikacji była analiza wydolności fizycznej chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory z wykorzystaniem sercowo-płucnego testu wysiłkowego, ze szczególnym

uwzględnieniem odpowiedzi hemodynamicznej na obciążenie wysiłkiem fizycznym. W pracy wykazano skuteczność ergospirometrii w ocenie wydolności fizycznej chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

7.2. Członek zespołu badawczego w badaniu międzynarodowym HERMES: „Wpływ ziltivekimabu w porównaniu z placebo na zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca, z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową i ogólnoustrojowym stanem zapalnym”; numer badania: EX6018-4915 („Badanie”) - Novo Nordisk.

Badanie finansowane przez firmę Novo Nordisk.

Współbadacz.

Badanie ocenia wpływ ziltivekimabu w porównaniu z placebo na zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca, z łagodnie obniżoną lub zachowaną frakcją wyrzutową i ogólnoustrojowym stanem zapalnym.

Badanie w trakcie realizacji.

8. *Echokardiografia – wykorzystanie nowych technik echokardiograficznych*

8.1. Członek zespołu badawczego w projekcie statutowym Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Ocena odkształcenia podłużnego lewego przedsionka za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych 2D w przewidywaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków”.

Kierownik: Beata Uziębło-Życzkowska, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Badanie zostało wsparte przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych, Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Instytut Wojskowy Medycyny, Warszawa, Polska (grant nr 570)

Współbadacz.

Efektem współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej publikacje:

1. Kiliszek Marek, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzyżanowski Krystian, **Jurek Agnieszka**, Wierzbowski Robert, Smalc-Stasiak Magdalena, Krzesiński Paweł.

Tytuł: **Value of left atrial strain in predicting recurrence after atrial fibrillation ablation.**

***Journal of Clinical Medicine* 2023 Jun 13;12(12):4034.**

doi: 10.3390/jcm12124034. PMID: 37373726; PMCID: PMC10299493.

(Impact Factor: 3.000; Punktacja MEiN: 140.000)

W badaniu tym oceniono związek między parametrami funkcji lewego przedsionka a wynikami izolacji żył płucnych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Obserwacja obejmowała wizyty ambulatoryjne/telewizyty i 7-dniowe monitorowanie Holtera (w 6 i 12 miesięcy po ablacji). Nawroty zaobserwowano u 67 pacjentów (35,8%) po średnio 1,06 zabiegach na pacjenta. W analizie wykazano, że prędkość opróżniania uszka lewego przedsionka jest ważnym czynnikiem w przewidywaniu nawrotu migotania przedsionków po ablacji migotania przedsionków u pacjentów ze stwierdzonym rytmem zatokowym przy przyjęciu, a wskaźnik objętości lewego przedsionka okazał się predykcyjny u pacjentów ze stwierdzonym migotaniem przedsionków przy przyjęciu. Odształcenie lewego przedsionka przewidywało nawrót migotania przedsionków tylko w analizie jednoczynnikowej u pacjentów z rytmem zatokowym przy przyjęciu i nie miało wartości predykcyjnej u pacjentów z migotaniem przedsionków przy przyjęciu.

2. Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Krzyżanowski Krystian, Kiliszek Marek.

Tytuł: **Correlations between left atrial strain and left atrial pressures values in patients undergoing atrial fibrillation ablation.**

Kardiologia Polska 2021;79(11):1223-1230. doi: 10.33963/KP.a2021.0113. PMID: 34599496.

(Impact Factor: 3.710; Punktacja MEiN: 100.000)

Celem publikacji było zbadanie korelacji między odształceniem lewego przedsionka (LAS, *left atrial strain*) ocenianym za pomocą echokardiograficznej techniki śledzenia markerów akustycznych i bezpośrednio mierzonymi wartościami ciśnienia w lewym przedsionku (LAP, *left atrial pressure*) oraz oszacowanie cech pacjentów z niższymi wartościami LAS. Przeprowadzono prospektywne badanie obserwacyjne u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych ablacji. W badaniu wzięło udział łącznie 172 pacjentów. Wykazano, że pacjenci z migotaniem przedsionków z niższym odształceniem lewego przedsionka w fazie zbiornikowej (LASr, *left atrial strain during reservoir phase*) są starsi, częściej płci żeńskiej, mają większy lewy przedsionek i bardziej upośledzoną funkcję rozkurczową lewej komory. Niskie wartości LASr i odształcenia lewego przedsionka w fazie skurczowej (LASct, *left atrial strain during contraction phase*) oraz wysokie wartości stosunku E/e' wiążą się z wyższym LAP u pacjentów z migotaniem przedsionków i rytmem zatokowym.

3. Uziębło-Życzkowska Beata, Kiliszek Marek, Maciorowska Małgorzata, Potapowicz-Krysztofiak Magdalena, Krzyżanowski Krystian, **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł
Tytuł: **Predicting reduced left atrial appendage velocity from echocardiographic left atrial function parameters in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation.**

Scientific Reports 2024 Mar 27;14(1):7282.

doi: 10.1038/s41598-024-57947-6. PMID: 38538672; PMCID: PMC10973439.

(Impact Factor: 3.800; Punktacja MNiSW: 140.000)

Zmniejszona prędkość opróżniania lewego uszka przedsionka (LAAV, *left atrial appendage velocity*) jest uważana za istotny czynnik ryzyka powstawania skrzepliny w uszku lewego przedsionka. Celem tego badania była ocena roli parametrów echokardiograficznych funkcji lewego przedsionka w przewidywaniu LAAV u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków poddawanych ablacji przezcewnikowej. Spośród 150 pacjentów włączonych do badania, 29,3% (n = 44) miało obniżone wartości LAAV zdefiniowane jako < 25 cm/s. Wykazano, że spośród wszystkich nieinwazyjnych parametrów echokardiograficznych, indeks sztywności lewego przedsionka (LASI, *left atrial stiffness index*) i indeks objętości lewego przedsionka (LAVI, *left atrial volume index*) okazały się najlepszymi predyktorami zmniejszonej LAAV, z dobrą czułością i swoistością. Ponadto, LASI okazał się jedynym istotnym predyktorem zmniejszonej LAAV zdefiniowanej jako < 20 cm/s, a także < 25 cm/s.

9. Rola echokardiografii w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z urządzeniami wszczepialnymi

9.1. Członek zespołu badawczego w projekcie statutowym Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Ocena predyktorów wystąpienia migotania przedsionków wykrytego za pomocą urządzeń wszczepialnych (ICD/CRT-D/CRT-P) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory”.

Kierownik: dr hab. n. med. Beata Uziębło-Życzkowska, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Badanie zostało wsparte przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych, Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Instytut Wojskowy Medycyny, Warszawa, Polska (grant nr 594).

Współbadacz.

Efektem współpracy w ramach projektu jest wyszczególniona poniżej publikacja:

1. Dąbrowska Martyna, Uziębło-Życzkowska Beata, **Jurek Agnieszka**, Maciorowska Małgorzata, Krzesiński Paweł

Tytuł: Selected predictive factors of new-onset atrial fibrillation in patients with heart failure.

Tytuł równoległy: Wybrane czynniki predykcyjne migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca

Lekarz Wojskowy 2024, 102 (1): 17-21.

Punktacja MNiSW: 20.000

Celem publikacji było przedstawienie czynników predykcyjnych wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca. Istnieje wiele czynników, które mogą zwiększać ryzyko migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca, co pogarsza chorobę podstawową w populacji, której wskaźniki przeżycia są już znacznie niższe niż w

populacji ogólnej. Wczesna interwencja i kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka wydają się zmniejszać częstość występowania migotania przedsionków, poprawiając tym samym rokowanie u pacjentów z niewydolnością serca. Pomiar predyktorów migotania przedsionków omówionych w tym artykule u pacjentów z niewydolnością serca może pomóc zidentyfikować osoby o najwyższym ryzyku migotania przedsionków i ulepszyć już znane narzędzia oceny ryzyka.

10. Pandemia COVID – 19 i jej skutki

10.1. Współpraca z Kliniką Chorób Wewnętrznych, Infekcyjnych i Alergologii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie w trakcie pandemii COVID - 19.

Efektem współpracy jest wyszczególniona poniżej publikacja:

1. Kłos Krzysztof, Dziekiewicz Mirosław, **Jurek Agnieszka**, Chciałowski Andrzej, Kruszewski Jerzy, Piwowarek Krzysztof, Maliborski Artur.

Tytuł: **COVID - 19 o różnym przebiegu.**

Tytuł równoległy: Different courses of COVID -19.

Lekarz Wojskowy 2021, 99 (1): 16-21.

Punktacja MEiN: 20.000

Mimo wielu publikowanych badań i analiz wciąż nie wiadomo, dlaczego obraz kliniczny COVID -19 u różnych chorych może być tak zróżnicowany. W publikacji przedstawiliśmy dwa przypadki młodych chorych na COVID -19, którymi zajmowaliśmy się w okresie pandemii, o różnym przebiegu choroby pomimo zajęcia podobnego obszaru płuc w HRCT: o przebiegu typowym z rozwinięciem ciężkiej niewydolności oddechowej wymagającej stosowania suplementacji tlenem oraz o przebiegu nietypowym z zajęciem zarówno łożyska żylnego, jak i tętniczego, w tym naczyń krezkowych i kończyn dolnych.

oraz współautorstwo rozdziału w monografii „**COVID-19 i jego powikłania - przypadki kliniczne**” / red. nauk. Andrzej Chciałowski, Jerzy Kruszewski Wyd.1:

2. Kłos Krzysztof, Dziekiewicz Mirosław, **Jurek Agnieszka**, Chciałowski Andrzej, Kruszewski Jerzy, Piwowarek Krzysztof, Maliborski Artur.

Tytuł: **Różny przebieg COVID-19 we wczesnym okresie pandemii.**

Tytuł całości: W: COVID-19 i jego powikłania - przypadki kliniczne / red. nauk. Andrzej Chciałowski, Jerzy Kruszewski Wyd. 1

Adres wydawniczy: Warszawa : PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2022

Punktacja MEiN: 20.000

Podczas pandemii COVID-19 na kanwie codziennej pracy z pacjentami zakażonymi wirusem SARS-CoV2 powstała publikacja dotycząca przypadków klinicznych pacjentów z

COVID-19 o różnym przebiegu choroby. Współtwórcami publikacji jest grono ponad 50 specjalistów klinicznych z całej Polski. Publikacja adresowana jest do lekarzy specjalizujących się w dziedzinach alergologia, choroby zakaźne i choroby wewnętrzne. Monografia porusza niezwykle ważne zagadnienie, jakim są powikłania po przebytych zakażeniach COVID-19 – warto wspomnieć, że dotyczą one nie tylko zaburzeń układu oddechowego, ale także odnoszą się do zespołu chronicznego zmęczenia, problemów naczyniowo-sercowych i neurologicznych, a nawet psychologicznych. Przedstawiono sposoby diagnozowania, postępowania terapeutycznego i efekty leczenia COVID-19 przy m.in.: powikłaniach zakrzepowozatorowych, schyłkowej niewydolności nerek, odmie płucnej, szpiczaku mnogim czy zakażeniu HIV.

11. Dermatologia i kardiologia

11.1 Członek zespołu badawczego w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym: „A randomized, double blind, placebo - controlled study to assess the efficacy and safety of SCD - 044 in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis”.

Sponsor: Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Współbadacz.

Jest to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SCD-044 w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry.

Badanie w trakcie realizacji.

12. Rehabilitacja kardiologiczna

12.1 Członek zespołu badawczego w badaniu: „Wpływ ćwiczeń z zastosowaniem harmonijki ustnej na parametry wydolności krążeniowo-oddechowej, jakość życia i objawy depresji u pacjentów poddawanych rehabilitacji kardiologicznej”.

Badanie realizowane przy współpracy z profesjonalnymi muzykami prowadzącymi szkolenia z gry na harmonijce ustnej.

Kierownik: dr n. med. Katarzyna Piotrowicz, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych WIM-PIB.

Współbadacz.

Celem badania jest ocena wpływu ćwiczeń z zastosowaniem harmonijki ustnej na parametry wydolności krążeniowo-oddechowej, jakość życia i objawy depresji u pacjentów poddawanych rehabilitacji kardiologicznej.

Badanie w trakcie realizacji.

13. Ostre zespoły wieńcowe

W związku ze specyfiką pracy w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego moja działalność naukowa dotyczy również chorych z chorobą wieńcową.

13.1. Członek zespołu badawczego w ogólnopolskim projekcie badawczym realizowanym przez Gdański Uniwersytet Medyczny: „Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran and Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndrome and Non-valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention ADONIS-PCI)”.

Badanie finansowane przez Agencję Badań Medycznych.

2019/ABM/01/00027-00DNBK/16/2021

2021/07/01-2026/06/30

W ramach badania uczestniczę we współpracy z następującymi jednostkami krajowymi:

- I Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska
- I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Warszawa, Polska
- Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska
- Klinika Kardiologii Inwazyjnej Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA, Warszawa, Polska
- Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Angiologii, Instytut Kardiologii im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego Warszawa, Polska
- Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska
- II Klinika Kardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital w Ochojcu, Katowice – Ochojec, Polska
- I Klinika Kardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital w Ochojcu, Katowice – Ochojec, Polska
- III Klinika Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Uniwersytet Medyczny w Śląsku, Zabrze, Polska
- Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska
- I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Szpital Wojewódzki w Kielcach, Kielce, Polska
- II Klinika Kardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital w Ochojcu, Katowice – Ochojec, Polska
- Polish American Heart Clinics. Centrum kardiologii i kardiochirurgii, Bielsko-Biała

- I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska
- Klinika Kardiologii, Szpital Uniwersytecki, Wydział Przyrodniczo-Techniczny, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska.

Współbadacz.

Celem badania jest ocena skuteczności podwójnej terapii przeciwzakrzepowej dabigatranem i tikagrelorem u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ADONIS-PCI).

Badanie w trakcie realizacji.

14. Powikłania kardiologiczne a otyłość

14.1. Współpraca z Katedrą Dietetyki Instytutu Nauk o Żywieniu Człowieka Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Efektem współpracy jest wyszczególniona poniżej publikacja:

1. **Jurek Agnieszka, Pałkowska-Goździk Ewelina, Krzesiński Paweł**

Tytuł: **Otyłość u pacjentów kardiologicznych - rozpoznawanie i dalsze postępowanie.**

Tytuł równoległy: The diagnosis and management of obesity in cardiovascular patients.
Kardiologia po Dyplomie 2024, 23 (2): 16-23

W publikacji przedstawiono zagadnienia związane ze zdrowotnymi konsekwencjami nadmiernej masy ciała, hormonalne podłoże otyłości, nefarmakologiczne metody leczenia otyłości oraz farmakoterapię i leczenie zabiegowe pacjentów z nadmierną masą ciała.

15. Echokardiografia – przypadki kliniczne

15.1. Współpraca z Oddziałem Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala w Legionowie Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Efektem współpracy jest wyszczególniona poniżej publikacja:

1. **Włochacz Bartłomiej, Jurek Agnieszka, Łyżwa Piotr, Mielniczuk Marta, Uziębło-Życzkowska Beata, Maliborski Artur, Krzesiński Paweł**
Tytuł: **Coumadin ridge: An echocardiographic trap.**
Kardiologia Polska 2023, 81 (12): 1306-1307.
(Impact Factor: 3.700; Punktacja MNiSW: 100.000)

W publikacji przedstawiono opis przypadku zobrazowania w badaniu echokardiograficznym przekłatkowym, a następnie przezprzełykowym struktury w lewym przedsionku o nazwie *coumadin ridge*. Należy zachować najwyższą ostrożność za każdym razem, gdy zdiagnozuje się ogniskową zmianę przypominającą *coumadin ridge* w lewym przedsionku, ponieważ w tej samej lokalizacji mogą znajdować się również mięśniaki, włókniaki i skrzepy. *Coumadin ridge* może również utrudniać przepływ krwi w uszku lewego przedsionka i może być związany z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, które wymagają dalszych badań. Wyniki badań echokardiograficznych należy zawsze interpretować w kontekście klinicznym, z oceną ryzyka zakrzepowo-zatorowego i możliwym uwzględnieniem historii choroby nowotworowej. W przedstawionym przypadku do określenia charakteru zmiany wykorzystano echokardiografię przezprzełykową i rezonans magnetyczny serca. Świadomość obecności wariantów anatomicznych w obrębie lewego przedsionka, wraz z ich strukturą i lokalizacją, jest niezbędna, aby uniknąć inicjowania niepotrzebnych interwencji terapeutycznych i rozszerzania zakresu badań diagnostycznych.

B. WYSTĄPIENIA NA KONFERENCJACH NAUKOWYCH I OTRZYMANE NAGRODY

1. WYSTĄPIENIA KRAJOWE I MIĘDZYNARODOWE BĘDĄCE EFEKTEM WSPÓŁPRACY NAUKOWEJ REALIZOWANEJ WE WSPÓŁPRACY Z ZEWNĘTRZNYMI INSTYTUCJAMI NAUKOWYMI ORAZ KLINIKAMI WOJSKOWEGO INSTYTUTU MEDYCZNEGO – PAŃSTWOWEGO INSTYTUTU BADAWCZEGO:

1.1. Badanie wieloośrodkowe retrospektywne: „Ocena częstości występowania skrzeplin w uszku lewego przedsionka u chorych przed ablacją i kardiowersją elektryczną”. W ramach badania uczestniczyłam we współpracy z następującymi jednostkami krajowymi:

- I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
- Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
- Instytut Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Efektom współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej wystąpienia na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

1. Gorczyca-Michta Iwona, Michalska Anna, Budnik Monika, Uziębło-Życzkowska Beata, Chrapek Magdalena, Jelonek Olga, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gawalko Monika, Krzesiński Paweł, Starzyk Katarzyna, **Jurek Agnieszka**, Ścisło Piotr, Kochanowski Janusz, Kiliszek Marek, Gielerak Grzegorz, Opolski Grzegorz, Filipiak Krzysztof J., Wożakowska-Kapłon Beata.

Tytuł: **Skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych nowymi doustnymi antykoagulantami w praktyce klinicznej - rejestr wieloośrodkowy.**

XXIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Katowice 26-28.09.2019

2. Gawałko Monika, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Budnik Monika, Uziębło-Życzkowska Beata, Gorczyca-Michta Iwona, Krześciński Paweł, Ścisło Piotr, Kochanowski Janusz, Michalska Anna, Jelonek Olga, Starzyk Katarzyna, **Jurek Agnieszka**, Kiliszek Marek, Gielerak Grzegorz, Woźakowska-Kapłon Beata, Filipiak Krzysztof J., Opolski Grzegorz.

Tytuł: **Ocena ryzyka wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków.**

XXIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Katowice 26-28.09.2019

3. Uziębło-Życzkowska Beata, Krześciński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Budnik Monika, Gorczyca-Michta Iwona, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gielerak Grzegorz, Kiliszek Marek, Gawałko Monika, Ścisło Piotr, Kochanowski Janusz, Jelonek Olga, Michalska Anna, Starzyk Katarzyna, Filipiak Krzysztof J., Woźakowska-Kapłon Beata, Opolski Grzegorz.

Tytuł wystąpienia: **Częstość i czynniki ryzyka powstawania skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków i niższą klasą zaleceń (IIa) do stosowania antykoagulacji.**

XXIII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Katowice 26-28.09.2019

4. Uziębło-Życzkowska Beata, Krześciński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gorczyca Iwona, Budnik Monika, Gielerak Grzegorz, Kiliszek Marek, Gawałko Monika, Ścisło Piotr, Kochanowski Janusz, Jelonek Olga, Michalska Anna, Starzyk Katarzyna, Filipiak Krzysztof J., Woźakowska-Kapłon Beata, Opolski Grzegorz.

Tytuł: **Left ventricular ejection fraction and left atrial size are associated with the risk of thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation.**

**XXI Ogólnopolska Konferencja Sekcji Echokardiografii PTK "PolEcho 2019" ;
XXV World Congress of Echocardiography and Allied Techniques**

Łódź 17-19.05.2019

- 1.2. Projekt statutowy Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Wieloparametryczna ocena funkcji układu krążenia i zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z wybranymi chorobami przysadki ze szczególnym uwzględnieniem efektu leczenia tych schorzeń”.

Badanie zostało zrealizowane we współpracy międzyklinicznej:

- Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego
- Klinika Endokrynologii i Diabetologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Efektom współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej wystąpienia na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

- 1. Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Wierzbowski Robert, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz**
Tytuł: Balans układu autonomicznego a funkcja układu krążenia u mężczyzn z prolactinoma.
Tytuł równoległy: The autonomic system balance and the cardiovascular function in men with prolactinoma.
30. Jubileuszowa Konferencja Szkoleniowa Asocjacji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK "KASPROWISKO 2024",
Zakopane 10-13.04.2024
- 2. Jurek Agnieszka, Krzesiński Paweł, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz**
Tytuł: Co nowego kardiografia impedancyjna może wnieść w ocenie chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą Cushinga?
Tytuł równoległy: What can impedance cardiography add to the assessment of patients with newly diagnosed Cushing's disease?
30. Jubileuszowa Konferencja Szkoleniowa Asocjacji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny PTK "KASPROWISKO 2024",
Zakopane 10-13.04.2024
- 3. Jurek Agnieszka**
Tytuł wystąpienia: Profil hemodynamiczny i elektrokardiogram w chorobach przysadki.
30. Jubileuszowa Konferencja AENiT PTK "Kasprowisko 2024"
Zakopane 10-13.04.2024

4. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Wierzbowski Robert, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Małgorzata Banak, Gielerak Grzegorz
Tytuł: **Funkcja serca jako pompy w ocenie metodą kardiografii impedancyjnej a balans układu autonomicznego u chorych z akromegalią"**
XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Poznań 28-30.09.2023r.
5. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Gielerak Grzegorz, Uziębło-Życzkowska Beata, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert.
Tytuł: **Prolaktynoma u mężczyzn znaczenie nieinwazyjnej oceny hemodynamicznej metodą kardiografii impedancyjnej w identyfikacji subklinicznych zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia.**
Tytuł równoległy: Prolactinoma in men: The importance of non-invasive hemodynamic assessment by impedance cardiography in identifying subclinical cardiovascular hemodynamic abnormalities.
Kardiologia Polska 2022; 80 (Suppl. 1):151-152
XXVI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Katowice, 22-24.09.2022
6. **Jurek Agnieszka**
Tytuł wystąpienia: **Wieloparametryczna ocena funkcji układu krążenia i zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z wybranymi chorobami przysadki.**
Zjazd/konferencja: **XXII Sesja Sprawozdawcza Studiów Doktoranckich WIM "Quo Vadis Doctore?"**
Warszawa 24.05.2019
7. **Jurek Agnieszka**, Beata Uziębło-Życzkowska, Paweł, Krzesiński, Przemysław Witek, Grzegorz Zieliński, Anna, Kazimierczak, Robert Wierzbowski, Małgorzata Banak, Grzegorz Gielerak.
Tytuł: **Zaburzenia hemodynamiczne u chorych z guzami endokrynnymi przysadki - co łączy, a co dzieli chorych z akromegalią i prolaktynomą?**
XXII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego / 22nd International Congress of the Polish Cardiac Society
Kraków 13-15.09.2018
8. **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz, Skrobowski Andrzej.
Tytuł: **Wartość poznawcza i kliniczna oceny hemodynamicznej metodą kardiografii impedancyjnej w chorobie Cushinga.**
XX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Poznań 15-17.09.2016
9. Uziębło-Życzkowska Beata, **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: **Ocena odwracalności subklinicznych zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory po skutecznym leczeniu chirurgicznym w chorobie Cushinga - doniesienie wstępne**

XXII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego / 22nd International Congress of the Polish Cardiac Society

Kraków 13-15.09.2018

10. Uziębło-Życzkowska Beata, **Jurek Agnieszka**, Krzesiński Paweł, Witek Przemysław, Zieliński Grzegorz, Kazimierczak Anna, Wierzbowski Robert, Banak Małgorzata, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: **Ocena echokardiograficzna chorych z rzadkimi chorobami przysadki.**

Tytuł równoległy: Echocardiographic evaluation of patients with rare pituitary diseases.

XX Ogólnopolska Konferencja Sekcji Echokardiografii PolEcho 2018

Katowice, 11-12.05.2018

11. Witek Przemysław, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Zieliński Grzegorz, Skrobowski Andrzej, Gielerak Grzegorz.

Tytuł: **Subclinical cardiovascular system dysfunction in the patients with Cushing's disease.**

Endocrine Abstracts 2017, 49 (nlb.1)

19th European Congress of Endocrinology

Lizbona 20-23.05.2017

12. Krzesiński Paweł, Witek Przemysław, **Jurek Agnieszka**, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz, Skrobowski Andrzej.

Tytuł: **Choroba Cushinga - znaczenie nieinwazyjnej oceny hemodynamicznej w identyfikacji subklinicznych powikłań sercowo-naczyniowych.**

Czasopismo: Endokrynologia Polska 2016, 67 (Suppl. A): A89

XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

Katowice 15-17.09.2016

13. Beata Uziębło-Życzkowska, Paweł Krzesiński, Przemysław Witek, Grzegorz Zieliński, Grzegorz Gielerak, **Jurek Agnieszka**, Andrzej Skrobowski.

Tytuł: **Przydatność echokardiografii w wykrywaniu subklinicznych zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w chorobie Cushinga.**

XX Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Poznań 15-17.09.2016

- 1.3. **Badanie Platformy Naukowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego „HF-POL wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie obserwacyjne chorych z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory >40%”.**

W ramach rejestru uczestniczę we współpracy z 15 jednostkami krajowymi.

Efektem współpracy w ramach projektu jest wyszczególnione poniżej wystąpienie na konferencji krajowej:

1. Galas Agata, Krzesiński Paweł, **Jurek Agnieszka**, Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Gierlotka Marek, Kasprzak Jarosław, Krakowiak Bartosz, Nessler Jadwiga, Niedziela Jacek, Pawlak Agnieszka, Tomaszuk-Kazberuk Anna, Wita Krystian, Lelonek Małgorzata

Tytuł: **The differences between ambulatory and hospitalized heart failure patients who have mildly reduced or preserved ejection fractions: lessons learned from the HF-POL study Fresh insight for Polish heart failure patients with preserved or mildly reduced ejection fraction.**

Konferencja Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Warszawa, 7-8 czerwca 2024

1.4. Projekt realizowany przez Zakład Radioterapii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego i Klinikę Kardiologii Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego, którego celem było:

1. **opracowanie atlasu konturowania zastawek serca;**
2. **ocena zgodności konturowania zastawek i pozostałych struktur serca i naczyń wieńcowych na tomografii 4D w rekonstrukcji uśrednionej faz oddechowych (Ave-4D-TK);**
3. **ocena wpływu zgodności konturowania na dawki radioterapii w tych strukturach.**

Efektem współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach:

1. Socha Joanna, Rygielska Anna, Uziębło-Życzkowska Beata, Chałubińska-Fendler Justyna, **Jurek Agnieszka**, Maciorowska Małgorzata, Mielniczuk Marta, Pawłowski Paweł, Tyc-Szczepaniak Dobromira, Kępka Lucyna.

Tytuł: **A heart valves contouring atlas on average intensity projection 4D-CT for lung cancer radiotherapy.**

Radiotherapy and Oncology 2021, 161 (Suppl. 1): S975-S977

ESTRO 2021 - European Society for Radiotherapy and Oncology

2. Socha Joanna, Rygielska Anna, Uziębło-Życzkowska Beata, Chałubińska-Fendler Justyna, **Jurek Agnieszka**, Maciorowska Małgorzata, Mielniczuk Marta, Pawłowski Paweł, Tyc-Szczepaniak Dobromira, Kępka Lucyna.

Tytuł: **Opracowanie atlasu konturowania zastawek serca w radioterapii raka płuca.**

Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2021, 7 (Suppl. A):A13

XXIV Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Kraków 09-11.09.2021

1.5. Projekt statutowy Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego: „Ocena odkształcenia podłużnego lewego przedsionka za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych 2D w przewidywaniu ryzyka zakrzepowozatorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków”.

Efektom współpracy w ramach projektu są wyszczególnione poniżej wystąpienia na krajowych i międzynarodowych konferencjach:

1. Uziębło-Życzkowska Beata, Kiliszek Marek, Maciorowska Małgorzata, **Jurek Agnieszka**, Krzyżanowski Krystian, Krzesiński Paweł.
Tytuł: **Prediction of low left atrial appendage velocity from echocardiographic left atrial function parameters in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation**
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 2023, 24 (Supplement_1), jead119.131
Amsterdam 19.06.2023
2. Kiliszek Marek, Uziębło-Życzkowska Beata, Krzyżanowski Krystian, **Jurek Agnieszka**, Wierzbowski Robert, Smalc-Stasiak Magdalena, Krzesiński Paweł.
Tytuł: **Left atrial function parameters as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation.**
European Heart Journal 2022, 43 (Suppl. 2):606
ESC Congress 2022 European Society of Cardiology
Barcelona, 26-29.08.2022
3. Uziębło-Życzkowska Beata, Kiliszek Marek, **Jurek Agnieszka**, Krzyżanowski Krystian, Maciorowska Małgorzata, Krzesiński Paweł.
Tytuł: **Związek parametrów funkcji lewego przedsionka z prędkością opróżniania uszka lewego przedsionka u pacjentów z przetrwałym niezastawkowym migotaniem przedsionków poddawanych echokardiografii przezprzelykowej przed zabiegiem ablacji.**
Tytuł równoległy: Association of left atrial function parameters with left atrial appendage velocity in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before catheter ablation.
XXIII Ogólnopolska Konferencja Asocjacji Echokardiografii PTK PolEcho 2022, Katowice 6-7.05.2022
4. Kiliszek Marek, Uziębło-Życzkowska Beata, **Jurek Agnieszka**, Krzyżanowski Krystian, Wierzbowski Robert, Winkler Aleksandra, Smalc-Stasiak Magdalena, Krzesiński Paweł.
Tytuł: **Prędkość opróżniania uszka lewego przedsionka u pacjentów poddawanych ablacji migotania przedsionków.**
Tytuł równoległy: Left atrial appendage emptying velocity in patients undergoing atrial fibrillation ablation.
W Dobrym Rytmie 2019 (Supl. 1): 9

2. NAGRODY I SZCZEGÓLNE OSIĄGNIĘCIA

1. Krześciński Paweł, Witek Przemysław, Jurek Agnieszka, Zieliński Grzegorz, Gielerak Grzegorz, Skrobowski Andrzej.

Nagroda Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego za wyróżnienie w kategorii najlepszych prac oryginalnych za pracę: Choroba Cushinga - znaczenie nieinwazyjnej oceny hemodynamicznej w identyfikacji subklinicznych powikłań sercowo-naczyniowych.

XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego
Katowice 15-17.09.2016

2. Jurek Agnieszka

Nagroda indywidualna III stopnia w kategorii oryginalne i twórcze osiągnięcia naukowe za cykl publikacji oceniających funkcję układu krążenia u chorych na czynne hormonalnie gruczolaki przysadki (akromegalia, choroba Cushinga) z wykorzystaniem nowoczesnych metod badawczych w kontekście zmniejszenia ryzyka sercowo - naczyniowego.

XIV Konkurs o Nagrodę Dyrektora WIM za działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną w roku akademickim 2021/2022.
Warszawa 29.09.2022

3. Włochacz Agnieszka

Nagroda indywidualna I stopnia w kategorii oryginalne i twórcze osiągnięcia naukowe za cykl oryginalnych prac dotyczący kompleksowej nieinwazyjnej oceny pacjentów z rzadkimi guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej w kontekście różnic w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci, zaburzeń metabolicznych i zaburzeń układu autonomicznego.

XVI Konkurs o Nagrodę Dyrektora WIM za działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną w roku akademickim 2023/2024.
Warszawa 10.10.2024

4. Członkostwo w Klubie 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego od 2022 - sekcji młodych polskich kardiologów o znaczącym wyróżniającym się dorobku naukowym.
5. Akredytacja Indywidualna w zakresie echokardiografii EAI nr 453/2019 przyznana przez Zarząd Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przyznana na lata 2019-2024

VII. PRACA DYDAKTYCZNA, DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZATORSKA I POPULARYZUJĄCA NAUKĘ

A. RECENZOWANIE ARTYKUŁÓW W CZASOPISMACH NAUKOWYCH (IF 2023):

1. The International Journal of Cardiovascular Imaging – IF 1,5
2. Frontiers in Endocrinology - Cardiovascular Endocrinology – IF 3,9
3. Frontiers in Cardiovascular Medicine - Heart Valve Disease – IF 2,8
4. Frontiers in Cardiovascular Medicine - Cardiac Rhythmology - IF 2,8
5. Journal of Clinical Medicine - IF 3,0

B. INNA DZIAŁALNOŚĆ

Wykłady na spotkaniach naukowych Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego:

1. Ocena ryzyka wystąpienia skrzepliny w uszku lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC – 23.04.2018r.
2. Echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą – 23.06.2022r.
3. Wybrane zagadnienia z wytycznych ESC 2022 dotyczących kardioonkologii – 27.04.2023r.

Wykłady edukacyjne:

1. Choroby wieku „starszego”- rola badań profilaktycznych, zagrożenia w pracy i w domu - Maszewo Duże, 27.05.2023 w ramach akcji „Powiedz TAK zdrowej przyszłości” zorganizowanej w ramach Programu „Zdrowie dla Płocka”, który jest programem kompleksowej profilaktyki, diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych oraz układu oddechowego dla mieszkańców Płocka i powiatu płockiego - PKN ORLEN.

Artykuły popularnonaukowe:

Jestem autorem/współautorem cyklu artykułów dydaktycznych:

1. Po co obniżać cholesterol? – EZENTASTA KARDIONEWS luty/marzec 2021 MEDICAL COMMUNICATIONS Sp. z o.o.
2. IV Deklaracja Sopocka – co nowego? – EZENTASTA KARDIONEWS marzec 2022 MEDICAL COMMUNICATIONS Sp. z o.o.
3. Czy geny potrafią przewidzieć zawał serca? – lipiec/sierpień 2021 EZENTASTA KARDIONEWS MEDICAL COMMUNICATIONS Sp. z o.o.
4. Picie od 3 do 5 kaw dziennie wpływa korzystnie na Twoje zdrowie? – lipiec/sierpień 2021 EZENTASTA KARDIONEWS MEDICAL COMMUNICATIONS Sp. z o.o.

Staż naukowy w innej jednostce naukowo-badawczej

Zrealizowałam staż naukowo - badawczy w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie. W trakcie stażu poznałam potencjał badawczy

Centrum Nauk Biologiczno – Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego oraz możliwości wykorzystania nowoczesnych biomarkerów w wykrywaniu subklinicznej dysfunkcji układu krążenia u pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami neuroendokrynnymi przysadki mózgowej i chorobami onkologicznymi. Podczas stażu współpracowałam z Panią Profesor Ewą Bulską w Analitycznym Centrum Eksperymentalnym, Laboratorium Bionanostruktur (Bionanolab), Laboratorium Mikroskopii i Spektroskopii Elektronowej, Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej (Greenmet Lab), Laboratorium Specjalistycznym Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CePT, Laboratorium Medycyny Onkologicznej i Regeneracyjnej, Laboratorium Sygnis Bio technology Biotechnes, Zakładzie Chemii Organicznej - Pracowni Syntezy Nanomateriałów Organicznych i Biomolekuł oraz w Zakładzie Cytologii Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Termin stażu: 06.05-27.05.2024r.

Załączam poświadczenia odbytego stażu naukowego (Załączniki nr 4).

C. CZŁONKOWSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

1. Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
2. Członek European Society of Cardiology
3. Członek Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
4. Członek Asocjacji Wad Zastawkowych Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
5. Członek Asocjacji Kardiologii Onkologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
6. Członek Asocjacji Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
7. Członek Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
8. Członek Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
9. Członek Asocjacji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
10. Członek Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

D. PRACA DYDAKTYCZNA I DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZATORSKA

1. W ramach pracy w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego angażuję się również w działalność dydaktyczną.
2. Aktualnie jestem opiekunem specjalizacji w dziedzinie kardiologii dwóch lekarzy oraz specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych jednego lekarza, w tym jeden z lekarzy zdał już egzamin z kardiologii z wynikiem pozytywnym.
3. Od wielu lat jestem opiekunem lekarzy odbywających staż podyplomowy w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego oraz studentów medycyny odbywających praktyki

lekarskie, planowany tutoring i prowadzenie zajęć ze studentami Wydziału Medycznego Uniwersytetu Warszawskiego.

4. Jestem wykładowcą kursów specjalizacyjnych i kwalifikacyjnych dla pielęgniarek i położnych Centrum Kształcenia Podyplomowego Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego na temat badania elektrokardiograficznego oraz planowanych kursów z zakresu kardioonkologii.
5. Jestem również regularnym uczestnikiem polskich konferencji o zasięgu międzynarodowym takich jak: Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Konferencja Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Międzynarodowa Konferencja Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W większości wyżej wymienionych spotkań naukowych mój udział miał charakter czynny (prezentacja wystąpień ustnych i plakatowych). W czasie tych konferencji brałam również udział w licznych warsztatach i sesjach edukacyjnych.
6. Realizuję kursy akredytacyjne Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z zakresu echokardiografii przezklatkowej, przezprzetykowej i obciążeniowej.
7. Jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego „*Cardiacus*” działającego przy Wojskowym Instytucie Medycznym – Państwowym Instytucie Badawczym od 2024r. oraz prowadzę szkolenia z zakresu echokardiografii dla studentów.
8. Jestem delegowana jako konsultant z zakresu kardioonkologii na potrzeby Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Medycznego w Warszawie