

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko: Agata Bielecka-Dąbrowa

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

5.11.2012 – uzyskany tytuł specjalisty II stopnia z zakresu kardiologii (wg Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi w 2012 roku uzyskany jako najmłodszy kardiolog w Polsce)

10.03.2009 - Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi - uzyskany z wyróżnieniem stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny; tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ atorwastatyny na wskaźniki stanu zapalnego i wydolność lewej komory serca u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową"

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jan Henryk Goch

2002-2006-Indywidualny Tok Studiów w Klinice Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi

1999-2005 - Uniwersytet Medyczny w Łodzi Wydział Lekarski, uzyskany z wyróżnieniem tytuł: lekarz

07.2004–08.2004 - staż naukowy i kliniczny dotyczący nowoczesnych metod leczenia niewydolności serca w Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant Service Royal Perth Hospital, Perth, Australia

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

Od 7.07.2015- wygrany konkurs na stanowisko adiunkta w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

od 12.05.2014-do chwili obecnej- niezależny kardiolog-konsultant Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralnego Szpitala Weteranów

od 5.01.2009 – do chwili obecnej – starszy asystent w Klinice Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi

od 25.08.2008 – do chwili obecnej- asystent w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

1.11.2006 – do 24.08.2008 - Studia doktoranckie w Klinice Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi

4. Osiągnięcie wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) Jednotematyczny cykl 4 oryginalnych publikacji naukowych pod tytułem:

„Wykorzystanie biomarkerów i echokardiograficznych wskaźników dysfunkcji mięśnia sercowego w diagnostyce niewydolności serca u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i nadciśnieniem tętniczym”,

opublikowanych w czasopiśmie indeksowanych (JCR i PUMED/Medline), łączna punktacja **IF= 16,925 pkt., MSW - 125 pkt.**

b) Wykaz publikacji z cyklu (autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa):

1. **Bielecka-Dabrowa A**, Mikhailidis DP, Rizzo M, von Haehling S, Rysz J, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation, left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy -- 5-year follow-up. [Wpływ atorwastatyny na wskaźniki zapalne, funkcję lewej komory, hospitalizacje i śmiertelność u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową - obserwacja 5 letnia]. Lipids Health Dis. 2013; 8;12(1):47 doi: 10.1186/1476-511X-12-47.

(MNiSW=20, **IF=2,310**)

Jestem pierwszym autorem tej pracy, mój udział szacuję na 75%, w tym: wkład w koncepcję badania i projekt badawczy, uzyskanie grantu MNiSW na przeprowadzenie badania,

rekrutacja i przygotowanie pełnej charakterystyki klinicznej pacjentów, przegląd piśmiennictwa, wykonanie badań echokardiograficznych, pobranie i przygotowanie próbek do oznaczeń biomarkerów, analiza i interpretacja danych, przygotowanie wstępnej wersji manuskryptu, zapewnienie integralności całego badania.

2. **Bielecka-Dabrowa A**, von Haehling S, Aronow WS, Ahmed MI, Rysz J, Banach M. Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. [Biomarkery niewydolności serca u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową]. *Int J Cardiol.* 2013; 3,168(3):2404-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.157.

(MNiSW=35, IF=6,175)

Jestem pierwszym autorem tej pracy, mój udział szacuję na 75%, w tym: przygotowanie koncepcji badania i projektu badawczego, uzyskanie grantu MNiSW na przeprowadzenie badania, rekrutacja i wykonanie pełnej charakterystyki klinicznej pacjentów, przegląd piśmiennictwa, pobranie i przygotowanie próbek do oznaczeń biomarkerów, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zapewnienie integralności całego badania.

3. **Bielecka-Dabrowa A**, Michalska –Kasiczak M, Gluba A, Ahmed A, von Healing S, Gerdts E, Rysz J, Banach M. Biomarkers and Echocardiographic Predictors of Myocardial Dysfunction in Patients with Hypertension. [Biomarkery i echokardiograficzne predyktory dysfunkcji mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem]. *Scientific Reports* 2015, 5, doi:10.1038/srep08916.

(MNiSW=40, IF=5,578)

Jestem pierwszym autorem tej pracy, mój udział szacuję na 75%, w tym: przygotowanie koncepcji badania i projektu badawczego, uzyskanie w wyniku konkursu grantu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Klubu 30 na wykonanie tego projektu, rekrutacja i wykonanie pełnej charakterystyki klinicznej pacjentów, przegląd piśmiennictwa, pobranie i przygotowanie próbek do oznaczeń biomarkerów, wykonanie badań echokardiograficznych pacjentów, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zapewnienie integralności całego badania.

4. **Bielecka-Dabrowa A**, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension.

[Podejście oparte na wielu biomarkerach niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem]
Int. J. Mol. Sci. 2015; 16: 10715-10733; doi:10.3390/ijms160510715.

(MNiSW=30, IF=2,862)

Jestem pierwszym autorem tej pracy, mój udział szacuję na 75%, w tym: przygotowanie koncepcji badania i projektu badawczego, uzyskanie grantów MNiSW oraz Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na wykonanie tego projektu, rekrutacja i wykonanie pełnej charakterystyki klinicznej pacjentów, przegląd piśmiennictwa, pobranie i przygotowanie próbek do oznaczeń biomarkerów, wykonanie badań echokardiograficznych pacjentów, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zapewnienie integralności całego badania.

Prace 1 i 2 finansowane były przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant No IP2010002770), praca 3 finansowana była w ramach Grantu dla Młodych Naukowców pod patronatem Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach grantu No IP2011003271. Praca 4 była finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant No IP2011003271) oraz Grant Wydziału Wojskowo-Lekarskiego na badania służące rozwojowi młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich No 502-03/5-139-02/502-54-008.

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

Wprowadzenie

Wybrany cykl prac oryginalnych dotyczy zagadnienia niewydolności serca, badałam biomarkery oraz oceniałam echokardiograficzne wskaźniki funkcji lewej komory w kardiomiopatii rozstrzeniowej i nadciśnieniu tętniczym, chorobach, które prowadzą do rozwoju tej jednostki chorobowej.

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym będącym końcowym wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych. Według wytycznych ESC (*European Society of Cardiology*) niewydolność serca jest zespołem klinicznym, w którym chory ma objawy kliniczne niewydolności serca, odczuwa duszność w spoczynku lub podczas wysiłku i/lub zmęczenie, ma objawy retencji płynów, takie jak zastój w krążeniu płucnym lub obrzęki wokół kostek, a obiektywne dane wskazują na istnienie nieprawidłowości budowy i czynności

serca w spoczynku. Średnie 4-letnie przeżycie chorych z niewydolnością serca wynosi ok. 50 proc., jest ono zatem podobne lub nawet gorsze niż w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej. Dlatego głównym celem prowadzonych przeze mnie badań jest odkrycie metod diagnostycznych, które pozwolą na wczesne wykrycie nieprawidłowości układu krążenia, jeszcze przed wystąpieniem objawów, co pozwoli zapobiec rozwojowi pełnoobjawowej choroby, a u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca biochemicznych i echokardiograficznych markerów służących do oceny rokowania, powikłań narządowych, monitorowania i optymalizacji leczenia.

Badania nad niewydolnością serca rozwijającą się w wyniku kardiomiopatii rozstrzeniowej we współpracy z wiodącymi ośrodkami naukowymi m.in. w Berlinie, Birminham, Londynie i Palermo prowadzę przez ponad 10 lat badając odległy efekt leczenia statyną w tej grupie chorych oraz opracowałam panel biomarkerów dla tej jednostki chorobowej. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest wieloczynnikową chorobą mięśnia sercowego charakteryzującą się poszerzeniem i upośledzeniem funkcji kurczliwej jednej lub obu komór serca. Wyczerpanie mechanizmów wyrównawczych prowadzi do wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności serca. Cytokiny zapalne mają kluczowe znaczenie w szerzeniu się i powiększaniu odpowiedzi immunologicznej. Są zaangażowane w przyciąganie komórek do miejsca zapalenia, stymulują ich podziały, proliferację, różnicowanie. Wiele objawów zespołu niewydolności serca może być wytłumaczonych poprzez efekty biologiczne cytokin. Wysoka produkcja prozapalnych cytokin w leukocytach chorych z DCM oraz obecność czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i interleukiny -6 (IL-6) w tkance sercowej sugerują silną komponentę immunologiczną w patogenezie tego schorzenia.

Często rozwijająca się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową również charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem, a krzywe przeżywalności nie zmieniają się od wielu lat. Chociaż echokardiografia jest najbardziej przydatną nieinwazyjną metodą diagnostyczną do oceny dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego, obecnie wykonywany schemat badania ma ograniczoną wartość dla oceny przewidywania wystąpienia niewydolności serca dlatego badałam zastosowanie nowych metod echokardiograficznych i echokardiografii wysiłkowej w diagnostyce niewydolności serca. Niewydolność serca to wynik genetycznych, neurohormonalnych, zapalnych i biochemicznych zmian wpływających na kardiomiocyty i tkankę śródmiąższową serca. Tak więc, sekwencja zdarzeń, które prowadzą do jawnych zmian w komorach zaczyna się na poziomie komórkowym i ocena tych zjawisk może mieć dużą wartość dla poprawy prognozowania niewydolności serca. Biomarkery dostarczają

ważnych informacji na temat patogenezy niewydolności serca, ale są także cennym narzędziem diagnostycznym w identyfikacji pacjentów z ryzykiem niewydolności serca, w jej diagnostyce, ocenie ryzyka i monitorowaniu leczenia.

Nadciśnienie tętnicze stanowi 2/3 wszystkich przyczyn rozwoju niewydolności serca. Dane te wskazują, że sprawą niezwykle istotną jest wczesne zdiagnozowanie oraz optymalne leczenie przyczynowe oraz objawowe wczesnej fazy niewydolności serca, tak by nie dopuścić do rozwoju źle rokującej, zaawansowanej postaci tej choroby. Zagadnienie duszności wysiłkowej u pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłowym wynikiem spoczynkowego badania echokardiograficznego jest zagadnieniem nowym zarówno w Polsce jak i na świecie. Dotychczas nie ma rekomendacji postępowania w tej grupie pacjentów. Optymalne postępowanie może zapobiec przejściu tych chorych w stadium jawnej niewydolności serca, a tym samym może przynieść wymierne korzyści nie tylko samym pacjentom, ale również, poprzez ograniczenie kosztownych hospitalizacji, może istotnie zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej.

Dlatego w prowadzonych badaniach u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dusznością wysiłkową opracowałam metody diagnostyczne, które pozwolą na wczesne wykrycie nieprawidłowości mięśnia sercowego i włączenie optymalnego leczenia tych pacjentów.

Moje badania nad biomarkerami i wskaźnikami funkcji lewej komory są ściśle związane z praktyką lekarską i problemami spotykanymi zarówno w Szpitalu jak i w opiece ambulatoryjnej, na które obecnie nie ma jeszcze odpowiedzi.

Wczesna identyfikacja i monitorowanie pacjentów z niewydolnością serca może opóźnić progresję tej choroby. Liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca szacuje się w Polsce na 100 000 rocznie, a koszty leczenia szpitalnego przekraczają 70% całości kosztów związanych z leczeniem niewydolności serca.

Omówienie głównych wyników 4 publikacji włączonych do pracy habilitacyjnej:

1. **Bielecka-Dąbrowa A**, Mikhailidis DP, Rizzo M, von Haehling S, Rysz J, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation, left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy -- 5-year follow-up. [Wpływ atorwastatyny na wskaźniki zapalne, funkcję lewej komory, hospitalizacje i

śmiertelność u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową - obserwacja 5 letnia]. *Lipids Health Dis.* 2013; 8;12(1):47 doi: 10.1186/1476-511X-12-47.

Celem tej pracy było pogłębienie wiedzy na temat niewydolności serca i mechanizmów powstawania kardiomiopatii rozstrzeniowej, możliwości wykorzystania plejotropowego działania statyn w jej leczeniu oraz oceny użyteczności potencjalnych biomarkerów jak cytokiny zapalne w tej jednostce chorobowej. Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM) jest wieloczynnikową chorobą mięśnia sercowego charakteryzującą się poszerzeniem i upośledzeniem funkcji kurczliwej jednej lub obu komór serca. Na podstawie wytycznych ESC kardiomiopatię rozstrzeniową rozpoznajemy na podstawie rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej lewej komory jeżeli pacjent nie choruje dodatkowo na chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze, zastawkową chorobę serca lub nie ma wrodzonej wady serca na tyle istotnej, że mogłaby prowadzić do obserwowanej patologii miokardium. Wyczerpanie mechanizmów wyrównawczych prowadzi do wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności serca. Chorzy z DCM stanowią prawie połowę populacji poddawanej transplantacji serca. Cytokiny mają kluczowe znaczenie w szerzeniu się i powiększaniu odpowiedzi immunologicznej. Są zaangażowane w przyciąganie komórek do miejsca zapalenia, stymulują ich podziały, proliferację, różnicowanie. Statyny to grupa leków obniżających poziom lipidów we krwi. Efekty plejotropowe statyn mogą być związane z ich podstawowym mechanizmem działania, czyli hamowaniem reduktazy HMG-CoA. W tym mechanizmie dochodzi nie tylko do zmniejszenia syntezy cholesterolu, ale także pochodnych kwasu mewalonowego – izoprenoidów. Ograniczając produkcję izoprenoidów, statyny blokują funkcję cytoplazmatycznych białek regulatorowych – GTP-az z rodziny białek Rho i przez to wpływają korzystnie na przebieg reakcji wewnątrzkomórkowych, związanych m.in. z hamowaniem przerostu i przebudowy mięśnia sercowego, zmniejszeniem stresu oksydacyjnego oraz zwiększoną endotelialną syntezą tlenku azotu i zmniejszoną ekspresją endoteliny-1 co ma korzystny efekt na funkcję śródbłonna. Z drugiej strony opisywano potencjalny niekorzystny wpływ statyn u chorych z niewydolnością serca związany z brakiem wiązania bakteryjnych lipopolisacharydów przez lipoproteiny bogate w cholesterol i hamowanie syntezy ubiquinonu. W badaniu tym oceniałam wpływ małej dawki atorwastatyny na biomarkery zapalne, funkcję lewej komory ocenianą echokardiograficznie, stan kliniczny pacjentów oraz hospitalizacje i zgony u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową. Po 5 latach obserwacji w tym prospektywnym, randomizowanym badaniu stwierdzono istotnie niższe stężenie interleukiny -6 (IL -6), czynnika martwicy nowotworów α (TNF - α) oraz kwasu

moczowego w grupie przyjmującej statynę. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia NT-proBNP, parametrów echokardiograficznych, dystansu w 6-minutowym teście marszowym pomiędzy pacjentami leczonymi i nie leczonymi statynami. Po 5 latach w grupie atorwastatyny stwierdzono jednak spadek stężenia N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w porównaniu do wartości wyjściowych oraz spadek wymiaru rozkurczowego lewej komory (LVdD) i wymiaru skurczowego lewej komory (LVsD). Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) istotnie wzrosła jedynie w grupie leczonej małą dawką atorwastatyny w czasie 5-letniej obserwacji. Na podstawie krzywych Kaplana-Meiera oceniono możliwość pięcioletniego przeżycia pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową na 63%. Na podstawie krzywych log-rank prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat jest wyższe w grupie leczonej małą dawką statyny. Z wykorzystaniem wykreślonych krzywych ROC stwierdzono, że czynnikami istotnie wpływającymi na zarówno na ryzyko zgonu jak i ponownych hospitalizacji u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową były wskaźnik masy ciała poniżej 25.5, LVEF <30% i NT-proBNP >1826 pg/ml. W wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej niezależnymi czynnikami zgonu były NT-proBNP (p=0.007) i LVdD (p=0.025), a ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca dystans w 6-minutowym teście marszowym 6-MWT (p=0.001). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziłam, że plejotropowe działanie statyn istotnie zmniejsza stężenie cytokin zapalnych oraz kwasu moczowego u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową co może mieć potencjalny wpływ na przeżycie tej grupy chorych. Szczególnie zagrożeni ryzykiem ponownych hospitalizacji i zgonu są chorzy z wartościami NT-proBNP >1826 pg/ml, LVEF <30% oraz niskim wskaźnikiem masy ciała. Niezależnymi czynnikami zgonu są NT-proBNP oraz LVdD, a ponownych hospitalizacji krótki dystans w 6-MWT.

Na podstawie wyników przeprowadzonych przez mnie badań kandydaci do leczenia statyną z niewydolnością serca o podłożu kardiomiopatii rozstrzeniowej powinni charakteryzować się II lub III klasą wg NYHA, prawidłowymi bądź podwyższonymi wartościami lipidogramu oraz nie wykazywać cech kacheksji sercowej.

2. Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, Aronow WS, Ahmed MI, Rysz J, Banach M. Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. [Biomarkery niewydolności serca u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową]. *Int J Cardiol.* 2013; 3,168(3):2404-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.157.

Przewlekła niewydolność serca jest istotnym problemem zdrowotnym a częstość jest występowania rośnie z wiekiem. Biomarkery mogą stanowić istotne kliniczne narzędzie celem oceny progresji niewydolności serca i mogą być zastosowane w diagnostyce, ocenie ryzyka, monitorowaniu pacjentów i przy wyborze terapii. Są jedynie nieliczne badania oceniające biomarkery w grupie chorych z niewydolnością serca o etiologii kardiomiopatii rozstrzeniowej zwłaszcza w długoterminowej ocenie klinicznej i echokardiograficznej. Ze względu na szereg ograniczeń i wpływu czynników pozasercowych nie można polegać na oznaczeniu poziomu jednego markera biochemicznego jako uniwersalnym, bezbłędnym kryterium rozpoznawczym. Dlatego przeprowadziłam badania mające na celu opracowanie zestawów biomarkerów, które pozwolą na wczesne rozpoznanie niewydolności serca u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz posłużą monitorowaniu skuteczności leczenia i szacowaniu rokowania. Zaobserwowano negatywną korelację pomiędzy stężeniami NT-proBNP i frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) jak również pozytywną korelację z cystatyną C, wymiarem skurczowym lewej komory (LVsD), stopniem niedomykalności zastawki mitralnej (IM), ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej (PASP) i klasą NYHA. Zarówno cystatyna C jak i NT-proBNP i syndekan 4, ale nie TNF alfa, IL-6 korelowały negatywnie z LVEF. Z pacjentów, którzy przeżyli 5 lat, wyodrębniono grupę, u której zaobserwowano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Pacjenci Ci charakteryzowali się niższym stężeniem cystatyny C i niższym stężeniem NT-proBNP i te biomarkery mogą znaleźć zastosowanie jako predyktory LVEF u pacjentów z DCM. W przebiegu niewydolności serca obserwuje się uszkodzenia również innych narządów co pogarsza rokowanie chorych, dlatego oprócz typowego biomarkera związanego z niewydolnością serca - NTproBNP, będącego obecnie złotym standardem, oznaczono cystatynę C, biomarker związany z funkcją nerek. Zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy cystatyną C i NT-proBNP i pomiędzy cystatyną C i wymiarem prawej komory oraz negatywną korelację pomiędzy cystatyną C i wskaźnikiem przesączanie kłębuszkowego (GFR MDRD), frakcją wyrzutową lewej komory oraz dystansem w 6 minutowym teście marszowym. Cystatyna C może oprócz zastosowania jako biomarker wczesnego uszkodzenia nerek mieć zastosowanie również w niewydolności serca, gdyż z oznaczanych biomarkerów tylko cystatyna C korelowała ujemnie zarówno z funkcją nerek jak i wydolnością fizyczną. Syndekan 4 to transbłonowa glikoproteina przenosząca siarczan heparanu, która pośredniczy w przekazywaniu sygnału aktywowanym przez czynniki wzrostu i komórkowe receptory powierzchniowe, przez co moduluje regenerację tkanek, angiogenezę i adhezję ogniskowe. Stężenie syndekanu 4 było większe u chorych z niższą LVEF i korelowało pozytywnie z

wymiarem skurczowym lewej komory (LVsD) i wymiarem rozkurczowym lewej komory (LVdD). Wykazane zależności wskazują, że syndekan 4 może być biomarkerem remodelingu lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową. U pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową celowe może być zastosowanie panelu markerów niewydolności serca w celu oceny skuteczności leczenia i rokowania. w opinii autora w takim panelu oprócz NT-proBNP znaczenie mają cystatyna C oraz syndekan 4.

Zastosowane w ocenie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową biomarkery różnią się właściwościami, dlatego mogą zaoferować lekarzom komplementarną informację prognostyczną i pomóc we właściwej stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych.

3. **Bielecka-Dabrowa A**, Michalska –Kasiczak M, Gluba A, Ahmed A, von Healing S, Gerdt E, Rysz J, Banach M. Biomarkers and Echocardiographic Predictors of Myocardial Dysfunction in Patients with Hypertension. [Biomarkery i echokardiograficzne predyktory dysfunkcji mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem]. Scientific Reports 2015, 5, doi:10.1038/srep08916.

Kolejna praca dotyczy również zagadnienia niewydolności serca ale we wczesnej fazie. W praktyce klinicznej pacjenci z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym nierzadko zgłaszają duszność wysiłkową bez odzwierciedlenia w wyniku spoczynkowego standardowego badania echokardiograficznego (wynik prawidłowy) i bez danych na chorobę wieńcową. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od obecności przerostu mięśnia lewej komory, mogą mieć zaburzenia funkcji lewej komory, które można zdiagnozować jedynie podczas wysiłku i być może w ten sposób wyjaśnić duszność wysiłkową.

Różne echokardiograficzne markery skurczowej i rozkurczowej wydolności lewej komory były stosowane do oceny wydolności lewej komory. Jednakże napływ mitralny jest zależny od relaksacji lewej komory i ciśnienia w lewym przedsionku dlatego wpływające na te parametry stany chorobowe mogą istotnie wpływać na wartości prędkości napełniania lewej komory oceniane metodą dopplerowską. Obrazowanie metodą Dopplera tkankowego (TDI) rejestruje skurczowe i rozkurczowe prędkości mięśnia sercowego, pozwalając na dokładną ocenę funkcji lewej komory.

Niewydolność serca to wynik genetycznych, neurohormonalnych, zapalnych i biochemicznych zmian wpływających na kardiomiocyty i tkankę śródmiąższową serca. Tak więc, sekwencja zdarzeń, które prowadzą do jawnych zmian w komorach zaczyna się na

poziomie komórkowym i ocena tych zjawisk może mieć dużą wartość dla poprawy prognozowania niewydolności serca. Biomarkery mogą odgrywać ważną rolę w tym zakresie.

W przeprowadzonym badaniu połączyłam ocenę kliniczną pacjentów z oceną echokardiograficzną w spoczynku i podczas wysiłku i analizą wybranych biomarkerów niewydolności serca. Badanie miało znaczenie poznawcze celem wyjaśnienia etiologii duszności wysiłkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym spoczynkowym wynikiem echokardiografii, co przełoży się na poprawę jakości życia pacjentów, którzy nie mogą uzyskać odpowiedzi od lekarzy odnośnie przyczyny swoich dolegliwości, zgłaszają zaburzenia lękowe związane ze stanem zdrowia.

Dodatkowym celem było ustalenie panelu oznaczeń diagnostycznych echokardiograficznych i biochemicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, które pozwolą na wczesne wykrycie nieprawidłowości i ocenę ich roli w przewidywaniu wystąpienia niewydolności serca.

Zagadnienie duszności wysiłkowej oraz jawnej niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłowym wynikiem spoczynkowego badania echokardiograficznego jest zagadnieniem nowym zarówno w Polsce jak i na świecie. Nie ma rekomendacji postępowania w tej grupie pacjentów. Dotychczas ukazały się na świecie jedynie pojedyncze prace na ten temat analizujące osobno zagadnienia echokardiograficzne lub przydatność pojedynczych biomarkerów dlatego projekt wydaje się pionierski. Nie było do tej pory publikacji na świecie, w której podjęto by próbę opracowania niedrogiego i prostego panelu diagnostycznego w celu przewidywania i oceny rokowania w niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wczesna identyfikacja pacjentów z ryzykiem rozwoju niewydolności serca może pomóc zapobiec lub opóźnić progresję tej choroby.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdziłam, że krążący marker metabolizmu kolagenu - N-końcowy propeptyd kolagenu III może być pierwszym wczesnym biomarkerem rozwoju niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zaobserwowałam, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i objawami wysiłkowymi mają upośledzoną funkcję lewego przedsionka a także gorszą relaksację mięśnia lewej komory w trakcie wysiłku. U pacjentów bez objawów występował w trakcie wysiłku wzrost późnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (A') nie stwierdzany u pacjentów z dusznością wysiłkową. Pacjenci z dusznością mieli również niższą szczytową prędkość wczesnorozkurczową pierścienia mitralnego (E'), a wskaźnik E/E' był istotnie wyższy u pacjentów objawowych w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i objawami wysiłkowymi mają upośledzoną funkcję włókien podłużnych mięśnia sercowego objawiającą się podczas wysiłku

co stwierdziłam na podstawie niższych wartości szczytowych skurczowych prędkości pierścienia mitralnego (S'). Wykonanie badania echokardiograficznego z wykorzystaniem doplera tkankowego w czasie wysiłku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i objawami może wskazać chorych z rozpoczynającą się niewydolnością serca wymagających intensyfikacji leczenia. W badaniu tym wykazałam, że krążące biomarkery przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej oraz echokardiografia wysiłkowa mogą stanowić niekosztowny i prosty panel diagnostyczny dla przewidywania wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przed opublikowaniem wyniki mojej pracy zostały przyjęte do zaprezentowania na Międzynarodowej Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego --Scientific Session of American Heart Association w Chicago, gdzie miałam możliwość przedstawić je osobiście dzięki Grantowi Wyjazdowemu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

4. **Bielecka-Dabrowa A**, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension. [Podejście oparte na wielu biomarkerach niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem] Int. J. Mol. Sci. 2015; 16: 10715-10733; doi:10.3390/ijms160510715

Kolejna publikacja to kontynuacja zagadnienia biomarkerów niewydolności serca. Biomarkery mogą dostarczyć ważnych informacji na temat patogenezy niewydolności serca, ale mogą być także cennym narzędziem diagnostycznym w identyfikacji pacjentów z ryzykiem niewydolności serca, w jej diagnostyce, ocenie ryzyka i monitorowaniu leczenia. Oznaczenia stężeń peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i N-końcowego pro-BNP (NT-proBNP) włączono do narzędzi diagnostycznych mających na celu rozpoznanie i leczenie niewydolności serca. Ich stężenie wzrasta w odpowiedzi na zwiększone naprężenie ścian mięśnia sercowego. Bodźcem do wydzielania BNP jest w większym stopniu rozciągnięcie miocytów niż samo obciążenie ciśnieniowe. Zwykle niższe stężenia peptydów natriuretycznych obserwuje się u chorych z zachowaną funkcją skurczową LK. Peptydy natriuretyczne typu B są wytwarzane pierwotnie z prohormonu (preproBNP), który po odszczepieniu peptydu sygnałowego przekształca się w proBNP, ulegający dalej rozkładowi przy udziale przez błonowej proteazy serynowej na uwalniane bezpośrednio do krwioobiegu BNP i NT-proBNP. BNP i NT-proBNP to tanie i łatwo dostępne testy na niewydolność serca i dysfunkcję lewej komory. Jednakże, w celu zdiagnozowania niewydolności serca, znajomość niekardiologicznych czynników, które wpływają na stężenie NT-proBNP jest

kluczowa. Niedokrwistość, powszechna w niewydolności serca i nerek, jest jednym z czynników wpływających na stężenia peptydów natriuretycznych. Wykazano również wiele innych czynników wpływających na poziom peptydów natriuretycznych, w tym wiek, płeć, BMI, uszkodzenie wątroby i nerek oraz rozkurczowe ciśnienie. BNP/NT-proBNP nie spełniają kryteriów idealnego biomarkera. Badanie miało na celu ocenę przydatności potencjalnych nowych biomarkerów niewydolności serca (w odniesieniu do złotego standardu NT-proBNP) w przewidywaniu i rozpoznawaniu niewydolności serca a także oceny zaawansowania choroby. Dodatkowo oceniono zależności i korelacje nowych biomarkerów oraz podjęto próbę wytypowania biomarkerowego panelu diagnostycznego niewydolności serca.

Wybrane biomarkery były analizowane pod kątem ich wartości dyskryminacyjnej w rozpoznawaniu niewydolności serca. Biomarkery z istotnym polem pod krzywą (area under the curve - AUC), które mogłyby poprawić rozpoznawanie niewydolności serca to kardiotrofina 1 (CT-1), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-beta), syndekan 4, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), cystatyna C (Cys C), lipokalina związana z żelatynazą neutrofili (NGAL). Na podstawie analizy krzywych operacyjnych wykazaliśmy, że CT-1 >152 pg/ml; TGF-beta <7.7 ng/ml; Syndekan >2.3 ng/ml; NT-proBNP >332.5 pg/ml; CysC >1mg/l and NGAL >39.9 ng/ml to istotne predyktory jawnej niewydolności serca. Do oceny wartości predykcyjnej biomarkerów zastosowano modele wieloczynnikowe. W analizie jednoczynnikowej biomarkery statystycznie zwiększające ryzyko jawnej niewydolności serca to: CT-1, TGF-beta, syndekan, NT-proBNP and CysC. Porównałam również użyteczność wybranych biomarkerów w rozpoznawaniu niewydolności serca HF do NT-proBNP jako złotego standardu. TGF - beta był jedynym biomarkerem wskazującym na HF w tym samym stopniu co NT-proBNP. Stężenia innych biomarkerów w gorszy sposób wpływały na rozpoznanie niewydolności serca.

Kiedy zastosowałam panel biomarkerów wybranych na podstawie analizy jednoczynnikowej: **NT-proBNP, TGF -beta, CT-1, CysC**, obserwowano lepszą zdolność rozpoznawania niewydolności serca niż dla stężenia samego NT-proBNP. Panel biomarkerów z różnych szlaków patofizjologicznych (NT-proBNP, TGF-beta, CT-1, Cys-C) zwiększa wartość prognostyczną dla rozpoznawania niewydolności serca w porównaniu z samym NT-proBNP. Dodatkowa wartość predykcyjna uzyskana poprzez połączenie biomarkerów z różnych szlaków biologicznych odzwierciedla wielosystemowy charakter niewydolności serca.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

W nawiasach podano odnośniki do pozycji piśmiennictwa umieszczonego osobno pod każdym podpunktem.

a) Nadciśnienie tętnicze

Pracując w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego kierowanym przez Pana Profesora Macieja Banacha rozwijałam swoje zainteresowania w zakresie hipertensjologii. W pracy przeglądowej dokonaliśmy przeglądu piśmiennictwa na temat znaczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą wieńcową leczoną z zastosowaniem pomostowania aortalno-wieńcowego (1,2). W kolejnej publikacji podjęliśmy próbę ustalenia miejsca beta-blokerów w leczeniu nadciśnienia tętniczego (3). Praca pt. Wzrost i spadek nadciśnienia tętniczego, czego nauczyła nas wschodnia Europa? przedstawia analizę epidemiologiczną nadciśnienia tętniczego w krajach wschodniej Europy i porównanie z krajami zachodnimi (4). W pracy kazuistycznej opisałam ciekawy przypadek prowadzonej przeze mnie pacjentki z opornym nadciśnieniem tętniczym związanym z obecnością dodatkowej zwężonej tętnicy nerkowej (5). W metaanalizie, której jestem współautorem ocenialiśmy efekt statyn na ciśnienie tętnicze u osób z prawidłowym ciśnieniem i z nadciśnieniem tętniczym (6). Wspólnie z Panem Profesorem Maciejem Banachem i Panem Profesorem Jackiem Ryszem jesteśmy autorami rozdziałów dotyczących roli statyn w leczeniu nadciśnienia tętniczego (7), powiązania otyłości z nadciśnieniem (8) oraz docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nefropatią nadciśnieniową (9).

Prace dotyczące tego tematu:

1. **Bielecka-Dabrowa A**, Michalska M, Rysz J, Banach M. Arterial hypertension in patients with coronary artery disease treated with coronary artery bypass surgery. Arch Med Sci 2009; 5, 2A: S 378–S 392
2. **Bielecka-Dabrowa A**, Michalska M, Rysz J, Banach M. Nadciśnienie tętnicze w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji. Arch. Med. Sci. 2009; 5: 196-210.
3. **Bielecka-Dąbrowa A**, Aronow WS, Rysz J, Banach M. Current Place of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. Curr Vasc Pharmacol. 2010 Jul 14. [Epub ahead of print]
4. **Bielecka-Dabrowa A**, Wilbert S, Aronow, Jacek Rysz and Maciej Banach.

The Rise and Fall of Hypertension: Lessons Learned from Eastern Europe. Curr Cardiovasc Risk Rep. DOI 10.1007/s12170-010-0152-2.

5. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Stępień M, Banach M. Refractory hypertension due to the presence of additional renal arteries? ClinExpMedLett 2011; 52(3):139-141.

6. Banach M, Nikfar S, Rahimi R, **Bielecka-Dąbrowa A**, Pencina MJ, Mikhailidis DP, Narkiewicz K, Rysz J, Ray KK, Abdollahi M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. The effects of statins on blood pressure in normotensive or hypertensive subjects - A meta-analysis of randomized controlled trials.

7. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Statyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Czy powinniśmy mieć wątpliwości? Nowości w nadciśnieniu tętniczym 2011 pod redakcją J.D. Kasprzaka i M. Nowickiego. Cornetis 2011.

8. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Obesity and hypertension. Obesity and related commorbidities pod redakcją Józefa Drzewoskiego. Polskie Towarzystwo Chorób Metabolicznych 2010. Wyd 1.

9. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nefropatią nadciśnieniową. Nadciśnienie tętnicze a nerki. Kontrowersje wokół nefropatii nadciśnieniowej pod redakcją J. Rysza i M. Banacha. Termedia 2012.

b) Niewydolność serca oraz biomarkery niewydolności serca nieujęte w zestawieniu osiągnięcia wynikającego z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r.

Pierwsze moje prace dotyczące niewydolności serca powstały w trakcie pracy w Klinice Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii i dotyczyły pozawałowej przebudowy serca (1), chirurgicznych metod leczenia schyłkowej niewydolności serca (2). Brałam udział w projektach badawczych prowadzonych w Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant Service Royal Perth Hospital w Australii związanych ze znaczeniem rokowniczym skróconej do 6 miesięcy glikokortykosterydoterapii dla poprawy odległego przeżycia pacjentów po przeszczepie serca oraz kwalifikacją i opieką nad pacjentami z mechanicznymi urządzeniami wspomagającymi krążenie, zapoznałam się również z nowoczesnymi metodami leczenia i prowadzenia badań naukowych. Efektem współpracy z Panem Profesorem Gerrym O'Discroll były prace dotyczące możliwości terapeutycznych leczenia ciężkiej niewydolności serca w przebiegu zawału oraz urządzeń wspomagających pracę komór (3,4,5) oraz rozdział w książce międzynarodowej omawiający jak osiągnąć największe dla pacjenta korzyści z urządzeń wspomagających pracę komór

mięśnia sercowego (6). Prace dotyczące biomarkerów niewydolności serca dotyczyły cytokin prozapalnych jako potencjalnego celu terapeutycznego (7, 8), we współpracy międzynarodowej powstały analizy określające znaczenie hiperkaliemii (9) i hipokaliemii (10) w niewydolności serca oraz publikacje przeglądowe dotyczące biomarkerów niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (11) oraz w kardiomiopatii rozstrzeniowej (12).

Prace dotyczące tego tematu:

1. **Bielecka A**, Wierzbicka M. Pozawałowa przebudowa serca – patomechanizm, implikacje terapeutyczne. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2006; 8(1): 58-63.
2. **Bielecka A**, Wierzbicka M. Chirurgiczne metody leczenia schyłkowej niewydolności serca. *Forum Kardiologów* 2005;10: 100-106.
3. **Bielecka A**, Wierzbicka M, O'Driscoll G, Goch JH. Severe cardiac insufficiency as a result of complicated myocardial infarction – choice of therapy. *Folia Cardiologica* 2006; 13 (6): 524-529.
4. **Bielecka A**. Urządzenia wspomagające pracę komór: leczenie pomostowe do momentu uzyskania ponownej wydolności komory lub do czasu przeszczepu oraz leczenie docelowe. *Folia Cardiologica Excerpta* 2007,2,2.
5. **Bielecka A**, Wierzbicka M, O'Driscoll G, Goch JH. Ciężka niewydolność serca w przebiegu zawału – możliwości terapeutyczne. *Folia Cardiologica Excerpta* 2006; 1(4): 221-226.
6. **Bielecka-Dąbrowa A**, Banach M, Rysz J, O'Driscoll G. Ventricular assist device – how to obtain optimal benefits?. *Ventricular assist devices edited by Jeffrey H. Shuhaiber. Intech* 2011 .
7. **Bielecka – Dąbrowa A**, Wierzbicka M, Goch JH. Cytokiny prozapalne w chorobach układu krążenia jako potencjalny cel terapeutyczny” *Wiadomości Lekarskie* 2007; LX: 9-10.
8. **Bielecka-Dąbrowa A**, Wierzbicka M, Goch A. Anti-inflammatory strategies in heart failure. *Clin Exp.Med. Lett.* 2007;48(3):141-145.
9. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Mikhailidis DP, Banach M. What is the risk of hyperkalaemia in heart failure? *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(15):2329-38.
10. **Bielecka-Dąbrowa A**, Mikhailidis DP, Jones L, Rysz J, Aronow WS, Banach M. The meaning of hypokalemia in heart failure. *Int J Cardiol.* 2011 Jul 18. [Epub ahead of print]
11. Gluba A, **Bielecka-Dąbrowa A**, Mikhailidis DP, Wong ND, Franklin SS, Rysz J, Banach M. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012

Sep;30(9):1681-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283569a9c. Review. Erratum in: J Hypertens. 2013 Apr;31(4):844.

12. **Bielecka-Dabrowa A**, von Haehling S, Aronow WS, Ahmed MI, Rysz J, Banach M. Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2013; 168:2404-2410.

c) Choroba wieńcowa i ostre zespoły wieńcowe

Działalność naukową rozpoczęłam już w czasie studiów medycznych realizując w latach 2002-2006 Indywidualny Tok Studiów w Klinice Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie z Panią Dr n. med. Magdaleną Wierzbicką prowadziłam pierwsze badania na temat znaczenia wczesnej przezskórnej interwencji wieńcowej w ostrym zespole wieńcowym z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, czynników ryzyka u chorych z chorobą wieńcową i napisałam pierwsze publikacje. Za pracę pt. „Znaczenie wczesnej przezskórnej interwencji wieńcowej w ostrym zespole wieńcowym z przetrwałym uniesieniem odcinka ST” otrzymałam II Miejsce w Sesji Chorób Wewnętrznych w IX Ogólnopolskiej Konferencji Studenckich Kół Naukowych Akademii Medycznych we Wrocławiu (1,2), badania te kontynuowałam również w czasie pracy w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego. Ocenialiśmy m.in. znaczenie HSP-70 w rozwoju miażdżycy (3). HSP 70 to rodzina białek odgrywających kluczową rolę podczas formowania się łańcuchów polipeptydowych w komórkach, które wiążą i stabilizują tworzące się podczas translacji, niesfałdowane polipeptydy, opisaliśmy pozytywny wpływ HSP70 w małych stężeniach przeciwko miażdżycy prawdopodobnie poprzez jego przeciwzapalny i protekcyjny efekt.

Efektem mojego stażu i współpracy z Panem Profesorem Jarosławem Kasprzakiem i Panem Profesorem Janem Zbigniewem Perugą było opublikowanie ciekawych przypadków klinicznych wyjaśniających przyczynę niedokrwienia po operacji pomostowania aortalno - wieńcowego (MIDCAB) w wyniku zespołu podkradania przez gałąź boczną tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej i pokazaliśmy możliwość leczenia poprzez przeznaczyniowe zamknięcie tego naczynia przy pomocy sprężynki naczyniowej - Embolization Coil-IMWCE-3-PDA5 (CookMedical, Bjaeverskov, Denmark) (4) oraz jatrogennego zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej po operacji wymiany zastawki aortalnej, w której podkreśliliśmy, że niestabilna dławica, niewydolność serca czy arytmia komorowa mogą być objawami zagrażającego życiu powikłania pooperacyjnego i wymagają pilnej diagnostyki (5).

Prace dotyczące tego tematu:

1. **Bielecka-Dąbrowa A**, Wierzbińska M. Znaczenie czasu w leczeniu zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2009; 10(4): 320-325.
2. Wierzbińska M, Kośmider M, Bielecka-Dąbrowa A, Goch JH. The meaning of early percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome with preserved ST elevation. *Central European Journal of Medicine* 10.2478/s11536-009-0042-5.
3. **Bielecka-Dąbrowa A**, Barylski M, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. HSP 70 and atherosclerosis--protector or activator? *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(3): 307-317.
4. Peruga JZ, **Bielecka-Dąbrowa A**, Kasprzak JD. The unligated left internal mammary artery side branch as the cause of angina after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2012 Aug;15(4):E240-1.
5. Peruga JZ, **Bielecka-Dąbrowa A**, Kasprzak JD. Is Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty the Treatment of Choice for Iatrogenic Stenosis of the Left Main Coronary Artery following Aortic Valve Replacement? *Heart Surg Forum*. 2013 Aug 1;16(4):E190-2. doi: 10.1532/HSF98.20111169.

d) **Echokardiografia**

W trakcie wieloletniej współpracy z Panem Dr n. med. Markiem Maciejewskim i Kliniką Kardiologii kierowaną przez Pana Profesora Jana Henryka Gocha, a następnie Pana Profesora Jarosława Drożdża oraz Kliniką Kardiochirurgii kierowaną przez Pana Profesora Ryszarda Jaszewskiego, prowadziliśmy badania i powstały publikacje z zakresu echokardiografii m.in. oceniając źródła zatorowania u pacjentów z dobrze funkcjonującymi zastawkami mechanicznymi (1), badając ryzyko i wskazania do reoperacji u pacjentów z dysfunkcjami sztucznych zastawek (2) oraz oceniając biologiczne zastawki wszczepione u pacjentów przed 65 rokiem życia (3). Efektem tej współpracy był również opis przypadku problemów klinicznych pacjenta 30 lat po całkowitej korekcie tetralogii Fallota (4), a także artykuł w Kardiologii po Dyplomie dotyczący oceny echokardiograficznej pacjenta po chemioterapii (5). W wyniku tej współpracy powstały również: rozdział dotyczący sztucznych zastawek serca w Wielkiej Internecie pod redakcją panów profesorów P. Pruszczyka, T. Hryniewieckiego oraz J. Drożdża (6), rozdział dotyczący powikłań kardiologicznych chemioterapii w Internecie w obrazach echo pod redakcją pani profesor E. Płońskiej-Gościńskiak (7).

Prace dotyczące tego tematu:

1. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, **Bielecka-Dąbrowa A**, Jaszewski R, Goch JH. Sources of thromboembolism in patients with correctly functioning mechanical valves: a single-center transesophageal echocardiographic study –Heart Surgery Forum2011;14(3):E149-56.
2. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, **Bielecka-Dąbrowa A**, Piechowiak M, Jaszewski R. Redo surgery risk in patients with the cardiac prosthetic valve dysfunction. Archives of Medical Science 2011; 7:271-7.
3. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, **Bielecka-Dąbrowa A**, Walczak A. Biological artificial valve dysfunction - single-centre, observational echocardiographic study in patients operated on before age 65 years. Arch Med Sci. 2011 Dec 31;7(6):993-9
4. Piestrzeniewicz K, Maciejewski M, Łuczak K, Filipiak KJ, **Bielecka-Dąbrowa A**, Drożdż J. Clinical problems 30 years after total correction of tetralogy of Fallot. Clin Exp Med Lett, 2012; 53(2): 87-89.
5. Maciejewski M, Piestrzeniewicz K, **Bielecka-Dąbrowa A**. Elementarz echokardiograficznych konsultacji: pacjent po chemioterapii. Kardiologia po Dyplomie. 2009; 8: 52-59.
6. Maciejewski M, **Bielecka-Dąbrowa A**. Sztuczne zastawki serca. Wielka Interna, Tom I Kardiologia pod red. prof. dr hab. med. Piotra Pruszczyka, doc. dr hab. med. Tomasza Hryniewieckiego, prof. dr hab. med. Jarosława Drożdża, Medical Tribune 2009.
7. Maciejewski M, **Bielecka A**, Piestrzeniewicz K. Interna w obrazach echo. Pod redakcją Edyty Płońskiej – Gościński. Medical Tribune 2010.

e) Farmakoterapia chorób sercowo-naczyniowych

Kolejnym aspektem moich zainteresowań naukowych jest farmakoterapia chorób sercowo-naczyniowych. Badając mechanizmy patofizjologiczne chorób oraz biomarkery interesowałam mnie wpływ określonych leków i możliwość wyleczenia lub uzyskania poprawy stanu klinicznego pacjenta. Pierwsza praca o tej tematyce dotyczyła levosimendanu i możliwości jego zastosowania u leczenia ostrej niewydolności serca (1). W porównaniu do innych leków o działaniu inotropowo dodatnim, lek ten zwiększa funkcję inotropową bez niepożądanych efektów proarytmicznych oraz wykazuje działanie wazodylatacyjne bez zwiększania zapotrzebowania na tlen. Oceniając zwiększone stężenia cytokin zapalnych u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową zainteresowałam się wpływem plejotropowego działania statyn. Efektem były publikacje dotyczące pozytywnego efektu zastosowania statyn w leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej (2, 3, 4, 5, 6) oraz rozdziały w książkach dotyczące

zastosowania statyn w leczeniu nadciśnienia tętniczego - Nowości w leczeniu nadciśnieniu tętniczym 2011 pod redakcją Panów Profesorów J.D. Kasprzka i M. Nowickiego (7), oraz w niewydolności serca - Aktualny stan wiedzy na temat statyn pod redakcją Panów Profesorów M. Banacha, K.J. Filipiaka i G. Opolskiego (8).

Kolejne prace związane z farmakoterapią dotyczyły aktualnej pozycji nebiwololu w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych (9, 10, 11), pozytywnego działania polifenoli (12), potwierdzonej skuteczności leczenia lizinoprilem (13, 14) oraz działania irbesartanu (15).

Prace dotyczące tego tematu:

1. **Bielecka A**, Dąbrowa M. Levosimendan – mechanizm działania, zastosowanie w leczeniu ostrej niewydolności serca.” Forum Kardiologów 2006; 11(1): 19-22.
2. **Bielecka-Dąbrowa A**. Zastosowanie statyn w leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Polski Przegląd Kardiologiczny 2008;10(2): 150-154.
3. **Bielecka-Dąbrowa A**, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. Med Sci Monit. 2009;15(12):MS12-23.
4. **Bielecka-Dąbrowa A**, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. Influence of co-existing atrial fibrillation on the efficiency of atorvastatin treatment in patients with dilated cardiomyopathy. Lipids Health Dis. 2010; 239: 9-21.
5. **Bielecka-Dąbrowa A**, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-Associated Dyslipidemia. The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2010, 4, 000-000 [Epub ahead of print] .
6. **Bielecka-Dąbrowa A**, Mikhailidis DP, Hannam S, Aronow WS, Rysz J, Banach M. Statins and dilated cardiomyopathy: do we have enough data? Expert Opin Investig Drugs. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
7. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Statyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Czy powinniśmy mieć wątpliwości? Nowości w nadciśnieniu tętniczym 2011 pod redakcją J.D. Kasprzaka i M. Nowickiego. Cornetis 2011.
8. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Statyny w niewydolności serca. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. pod redakcją Panów Profesorów M. Banacha, K.J. Filipiaka i G.Opolskiego Poznań 2013.
9. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Current position of nebivolol in the treatment of cardiovascular diseases. Przegląd Kardiologiczny 2009; 4 (3): 106–113.
10. Banach M, **Bielecka-Dąbrowa A**, Barylski M, Rysz J. Aktualna pozycja nebiwololu w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. KOF 2010; 3: 203-210.

11. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Nebivolol-kardiologia. Termedia Poznań 2010 – wydanie drugie.
12. Michalska M, Gluba A, Mikhailidis DP, Nowak P, **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. The role of polyphenols in cardiovascular disease. Med Sci Monit 2010; 16(5):MS.
13. Barylski M, **Bielecka-Dąbrowa A**, Ciebiada M. Lizinopril w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego - skuteczność potwierdzona w badaniach. Geriatria 2011; 5: 55-64
14. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Lizinopril – kardiologia. ABC leków. Termedia 2010.
15. **Bielecka-Dąbrowa A**, Rysz J, Banach M. Irbesartan –kardiologia. ABC leków. Termedia 2011.

f) Kardiomiopatie

Kardiomiopatie to grupa chorób mięśnia sercowego powodowanych różnorodnymi przyczynami (etiologia heterogenna), prowadzących do dysfunkcji mięśnia sercowego.

W pracach dotyczących kardiomiopatii rozstrzeniowej dokonałam przeglądu potencjalnych nowych metod diagnostycznych tej jednostki chorobowej (1) oraz możliwości leczenia tych pacjentów statynami (2, 3) w związku z ich pozacholesterolowym działaniem związanym z ograniczeniem biodostępności miewalonianu, takim jak ograniczenie transmisji sygnałów z receptorów błonowych i spowolnienie patologicznej przebudowy naczyń i serca. W badaniach własnych oceniałam wpływ krótko - i długoterminowy atorwastatyny na wskaźniki zapalne i funkcję lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (4, 5). Badałam również wpływ współistniejącego migotania przedsionków na rokowanie i skuteczność działania statyn u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (6) wykazując korzystny antyarytmiczny efekt tej grupy leków i stwierdzając, że za te korzystne efekty w mniejszym stopniu odpowiada działanie immunomodulujące statyn – mniejsza redukcja stężenia cytokin zapalnych w grupie z migotaniem przedsionków. Jestem również autorem publikacji prezentującej aktualny stan wiedzy na temat kardiomiopatii Tako-Tsubo (7).

Prace dotyczące tego tematu:

1. **Bielecka-Dąbrowa A**, Wierzbicka M, Dąbrowa M, Goch A. New methods in laboratory diagnostics of dilated cardiomyopathy. Cardiology Journal 2008; 15(4): 388-396.
2. **Bielecka-Dąbrowa A**. Zastosowanie statyn w leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej. Polski Przegląd Kardiologiczny 2008;10(2): 150-154.

3. **Bielecka-Dabrowa A**, Mikhailidis DP, Hannam S, Aronow WS, Rysz J, Banach M. Statins and dilated cardiomyopathy: do we have enough data? Expert Opin Investig Drugs. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
4. **Bielecka-Dabrowa A**, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. Med Sci Monit. 2009;15(12):MS12-23.
5. **Bielecka-Dabrowa A**, Mikhailidis DP, Rizzo M, von Haehling S, Rysz J, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy -- 5-year follow-up. Lipids Health Dis. 2013 Apr 8;12(1):47.
6. **Bielecka-Dabrowa A**, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. Influence of co-existing atrial fibrillation on the efficiency of atorvastatin treatment in patients with dilated cardiomyopathy. Lipids Health Dis. 2010; 239: 9-21.
7. **Bielecka-Dabrowa A**, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi YJ, Banach M. Takotsubo cardiomyopathy - The current state of knowledge. Int J Cardiol. 2010 Jan 3. [Epub ahead of print]

6. Podsumowanie dorobku naukowego.

Mój dorobek naukowy obejmuje łącznie 56 publikacji pełnotekstowych, w tym: **13** prac oryginalnych, **28** artykułów poglądowych, **4** prace kazuistyczne oraz **7** rozdziałów w książkach, 3 książki, w **40** z tych publikacji jestem pierwszym autorem.

Łączny wskaźnik oddziaływania wszystkich publikacji pełnotekstowych wynosi: IF wg Journal Citation Reports=**66.186** pkt., w tym **50.418** jako pierwszy autor (w tym 16,925 w cyklu stanowiącym osiągnięcie).Całkowita liczba punktów MNiSW/KBN=**662** pkt. (w tym 125 w cyklu stanowiącym osiągnięcie).

Ilość cytowań wg ISI Web of Science **217**, indeks Hirscha=**9**; wg Scopus **313**, indeks Hirscha=**11**.

Jestem również autorem **30** doniesień konferencyjnych i zjazdowych opublikowanych w postaci streszczeń, w tym **20** polskich i **10** zagranicznych oraz jednego wykładu konferencyjnego na temat mechanizmów powstawania niewydolności serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wygłoszonego na 2 Międzynarodowym Kongresie Kardiologicznym w Shanghaju w Chinach, w grudniu 2010.

Agata Bielecka-Dabrowa