

## **Autoreferat**

### **1. Imię i Nazwisko**

Grzegorz Kopec

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

- Lekarz medycyny, dyplom z wynikiem bardzo dobrym - Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, 2002
- Doktor nauk medycznych, z wyróżnieniem - Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków 2007; Tytuł rozprawy doktorskiej: "Ocena zależności pomiędzy czynnością śródbłonna, sztywnością aorty a stopniem zaawansowania miażdżycy."
- Specjalista chorób wewnętrznych, dyplom z wynikiem bardzo dobrym - Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków 2009
- Master in Pulmonary Vascular Diseases, Uniwersytet Boloński, Bolonia, Włochy, 2012
- Certyfikat Uniwersytetu Cambridge "Certificate in Advanced English", Kraków, Cambridge 2002

### **3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.**

Studia na Kierunku Lekarskim Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum - 1996-2002

Szpital Uniwersytecki w Krakowie - staż podyplomowy - 2002-2003

Studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum - 2003-2007

Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II - od roku 2003

Szkoła Medyczna dla Obcokrajowców Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum - od roku 2005

Roczne studia podyplomowe na Uniwersytecie Bolońskim w zakresie chorób naczyniowych płuc, 2011-2012

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

**a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,**

Monotematyczny cykl publikacji wymienionych w punkcie 4b zatytułowany:

**Charakterystyka czynności i struktury serca i naczyń płucnych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.**

**b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),**

A. Kopeć G, Moertl D, Jankowski P, Tyrka A, Sobień B, Podolec P. Pulmonary artery pulse wave velocity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2013;29:683-90.

B. Kopeć G, Moertl D, Steiner S, Stępień E, Mikołajczyk T, Podolec J, Waligóra M, Stępniewski J, Tomkiewicz-Pajak L, Guzik T, Podolec P. Markers of thrombogenesis and fibrinolysis and their relation to inflammation and endothelial activation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE* 2013;8: e82628.

C. Kopeć G, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, Sobień M, Waligóra M, Brózda M, Podolec P. Electrocardiogram for the diagnosis of right ventricular hypertrophy and dilation in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation J* 2012;76:1744-49.

D. Kopeć G, Moertl D, Miszalski-Jamka T, Waligóra M, Tyrka A, Sarnecka A, Podolec P. Left ventricular mass is preserved in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Heart Lung and Circ* 2013; December 11 [epub ahead of print] doi: 10.1016/j.hlc.2013.12.002

E. Kopeć G, Tyrka A, Miszalski-Jamka T, Mikołajczyk T, Waligóra M, Guzik T, Podolec P. Changes in exercise capacity and cardiac performance in a series of patients with Eisenmenger's syndrome transitioned from selective to dual endothelin receptor antagonist. *Heart Lung and Circ* 2012;21:671-8.

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

### **Cele pracy**

Celem pracy była ocena zmian strukturalnych i czynnościowych w krążeniu płucnym w grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przy zastosowaniu nowoczesnych narzędzi diagnostycznych. Cele szczegółowe przedstawione w cyklu wyżej wymienionych publikacji obejmowały:

A. Charakterystykę prędkości fali tętna tętnicy płucnej oraz jej predyktorów u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

B. Charakterystykę procesów krzepnięcia i fibrynolizy oraz ich związku ze wskaźnikami aktywacji śródbłonna i uogólnionego odczynu zapalnego u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

C. Ocenę przydatności badania elektrokardiograficznego w ocenie występowania przerostu i powiększenia prawej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

D. Analizę zmian morfometrycznych lewej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym oraz z zespołem Eisenmengera.

E. Ocenę zmian hemodynamiki krążenia płucnego w wyniku zamiany selektywnej blokady receptora A dla endoteliny na nieselektywną blokadę receptorów A i B u pacjentów z zespołem Eisenmengera.

### **Grupa badana i metodyka**

Od stycznia 2009 roku do listopada 2012 roku przeanalizowano pod kątem włączenia do badania 267 pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego lub z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem płucnym tętnicznym. Pacjenci byli rekrutowani z Poradni Nadciśnienia Płucnego w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II. Po szczegółowej diagnostyce różnicowej do dalszej części badania kwalifikowano jedynie pacjentów, u których badania nieinwazyjne wskazywały na rozpoznanie idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu wad przeciekowych serca z zespołem Eisenmengera. W tej grupie po badaniu hemodynamicznym tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznano u 71 chorych.

Wśród nich kryteria włączenia do poszczególnych analiz (w tym udzielenie świadomej zgody) spełniło łącznie 56 pacjentów w tym 34 pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz 22 pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu wady przeciekowej serca z zespołem Eisenmengera. Grupę kontrolną stanowiły osoby bez nadciśnienia płucnego. Szczegółowy opis kryteriów włączenia oraz wyłączenia w poszczególnych analizach jak również sposób doboru grupy kontrolnej przedstawiono w publikacjach wymienionych w punkcie 4 b.

W skład panelu badań wykonywanych u włączonych do badania pacjentów wchodziły zarówno standardowe badania wykorzystywane w diagnostyce nadciśnienia płucnego a także dodatkowe badania niezbędne dla realizacji celów projektu, w tym między innymi:

- badanie rezonansu magnetycznego układu sercowo-naczyniowego,
- cewnikowanie prawostronne serca z oceną prędkości fali tętna tętnicy płucnej i podatności tętnic płucnych,
- ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS) tętnic płucnych,
- badanie elektrokardiograficzne ze szczegółową oceną kryteriów przerostu prawej komory serca,
- badania laboratoryjne z oceną markerów aktywacji śródbłonna, stanu zapalnego i krzepnięcia.

Sposób przeprowadzenia badań szczegółowo omówiono w publikacjach wymienionych w punkcie 4b.

Badania i analizę danych przeprowadzono we współpracy z naukowcami będącymi pracownikami Kliniki Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum kierowanej przez Pana Prof. dr hab. med. Piotra Podolca oraz pracownikami Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II a także z naukowcami z zewnętrznych ośrodków krajowych i zagranicznych w tym z:

- Panem Prof. dr. hab. med. Tomaszem Guzikiem i Panem Dr. Tomaszem Mikołajczykiem z Katedry Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
- Panem Prof. dr. hab. med. Piotrem Jankowskim z I Kliniki Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum,

- Panią Dr hab. med. Ewą Stępień z Zakładu Diagnostyki Genetycznej i Nutrigenomiki Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
- Panią Prof. Sabine Steiner z Division of Angiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria
- Panem Prof. Deddo Moertl z Department of Internal Medicine III (Cardiology and Emergency Medicine), Landeskrankenhaus St. Poelten, St. Poelten, Austria

Badanie było realizowane w ramach projektu własnego finansowanego ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa wyższego pt. "Znaczenie rokownicze markerów naczyniowych i wskaźników aktywacji układu krzepnięcia w wybranych grupach pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętniczym" (N N402 387638).

### **Główne wyniki i wnioski uzyskane z przeprowadzonych badań oraz ich potencjalne zastosowanie**

**Ad A.** Charakterystyka prędkości fali tętna tętnicy płucnej oraz jej predyktory u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

#### **Wnioski**

Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu do osób bez nadciśnienia płucnego charakteryzują się większą prędkością fali tętna tętnicy płucnej, zmniejszoną podatnością oraz większą średnicą i grubszą ścianą tętnic płucnych.

Niezależnymi predyktorami zwiększonej prędkości fali tętna w tętnicy płucnej są podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, niskie stężenie cholesterolu LDL oraz zmniejszony wskaźnik masy ciała  $<25 \text{ kg/m}^2$ .

#### **Omówienie**

Obciążenie następcze prawej komory jest sumą składowej stałej oraz składowej pulsacyjnej. W praktyce klinicznej u pacjentów z nadciśnieniem płucnym ocenia się zwykle jedynie składową stałą poprzez pomiar naczyniowego oporu płucnego.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że prawa komora u osób zdrowych zużywa aż 30% swojej energii na generowanie składowej pulsacyjnej ciśnienia a wartość ta znacznie się zwiększa w miarę sztywnienia tętnicy płucnej; w niektórych przypadkach zrównuje się z ilością

energii zużywaną na utrzymanie stałego przepływu przez płuca. Dlatego ocena składowej pulsacyjnej ciśnienia wydaje się zasadna w stanach chorobowych, w których dochodzi do upośledzenia czynności prawej komory serca, np. w nadciśnieniu płucnym.

Prędkość fali tętna jest markerem sztywności tętnic a dodatkowo determinuje czas kiedy fala odbita z naczyń obwodowych dociera do centralnych tętnic płucnych. Odzwierciedla więc dobrze mechanizm w jakim wzrost sztywności tętnicy płucnej zwiększa obciążenie następcze prawej komory. Dotychczas jednak nie scharakteryzowano prędkości fali tętna tętnicy płucnej u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Do oceny prędkości fali tętna tętnicy płucnej wykorzystano opracowany przez autorów pracy i sprawdzony wcześniej w badaniach nad aortą inwazyjny sposób pomiaru tego parametru. Jak wykazano prędkość fali tętna tętnicy płucnej jest zwiększona u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Podobnie jak w przypadku naczyń krążenia systemowego prędkość fali tętna tętnicy płucnej jest wprost proporcjonalna do wysokości ciśnienia w tętnicy płucnej. Odwrotnie zaś niż w krążeniu systemowym, takie czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jak zwiększone stężenie cholesterolu LDL lub zwiększony wskaźnik masy ciała są związane z mniejszą prędkością fali tętna tętnicy płucnej. Potencjalne mechanizmy takiej zależności przedyskutowano obszernie w suplemencie (Supplemental Discussion S2) do pracy pt. "Pulmonary artery pulse wave velocity in idiopathic pulmonary arterial hypertension". W celu oceny wpływu struktury tętnicy płucnej na jej prędkość fali tętna posłużono się nowoczesną metodą obrazowania ściany naczyniowej jaką jest ultrasonografia wewnątrznacyniowa. Jak wykazano zarówno szerokość elastycznych tętnic płucnych jak i ich grubość są zwiększone w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym jednak nie wykazują one bezpośredniego związku z prędkością fali tętna tętnicy płucnej.

#### **Potencjalne zastosowanie wyników:**

- praca wskazuje na nowy, możliwy cel terapii nadciśnienia płucnego jakim jest zwiększona prędkość fali tętna tętnicy płucnej. Jej zmniejszenie mogłoby teoretycznie zredukować obciążenie następcze prawej komory serca i poprawić wydolność fizyczną i przeżycie chorych,
- wskazanie potencjalnych przyczyn i mechanizmów zwiększania się prędkości fali tętna tętnicy płucnej może stać się polem dla badań eksperymentalnych mających na celu zahamowanie lub odwrócenie tego procesu.

**Szczegółowy opis metodyki i wyników pracy przedstawiono w publikacji pt.:** Kopec G, Moertl D, Jankowski P, Tyrka A, Sobieñ B, Podolec P. Pulmonary artery pulse wave velocity in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Can J Cardiol. 2013;29:683-90.

**Ad B. Charakterystyka procesów krzepnięcia i fibrynolizy oraz ich związku ze wskaźnikami aktywacji śródbłonna i uogólnionego odczynu zapalnego u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.**

### **Wnioski**

U pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym zaobserwowano zwiększenie osoczowego tężenia markerów aktywacji fibrynolizy takich jak tkankowy aktywator plazminogenu lub kompleks plazmina-anty-plazmina pomimo braku istotnej aktywacji procesu krzepnięcia ocenionego pomiarem poziomów kompleksu trombina-anty-trombina oraz fragmentów protrombiny 1+2. Aktywacja procesu fibrynolizy była związana z pobudzeniem procesu zapalnego (mierzonego poziomem interleukiny - 6) oraz aktywacją śródbłonna (mierzonej poziomem endoteliny-1). Stężenie kompleksu plazmina-anty-plazmina zmniejszało się u pacjentów, u których zastosowano swoiste leczenie nadciśnienia płucnego.

### **Omówienie**

Badania histopatologiczne wskazują na częste występowanie zakrzepicy in situ w krążeniu płucnym u pacjentów chorujących na idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne. Dodatkowo część badań obserwacyjnych wykazała, że w tej grupie chorych zastosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych korzystnie wpływa na rokowanie. Dlatego obecnie antagoniści witaminy K są standardem w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. Wskazanie to jest w ostatnim czasie kwestionowane w związku z faktem, że większość pacjentów z nadciśnieniem płucnym leczonych w sposób celowany nie musi pozostawać w łóżku. Dodatkowo, jak wykazano pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym są narażeni na ryzyko krwawienia bardziej niż inni chorzy stosujący antagonistów witaminy K. Kontrowersje te jak również ograniczone dane z badań podstawowych wskazują na potrzebę dalszej analizy procesu hemostazy w tej jednostce chorobowej.

Zwykle proces fibrynolizy jest wyzwalany wtórnie do aktywacji układu krzepnięcia. Jednak w przedstawionej pracy u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym markery

fibrynolizy były zwiększone mimo niepodwyższonych markerów procesu krzepnięcia. Korelowały one zaś zarówno ze stężeniami interleukiny - 6 jak i endoteliny-1.

Przedstawione wyniki nie zaprzeczają wynikom omawianych powyżej badań histopatologicznych. W niedawnej publikacji wykazano zwiększoną oporność fibryny na lizę u pacjentów z nadciśnieniem płucnym co sugeruje, że nawet aktywowany proces fibrynolizy może nie być wydolny aby rozpuszczać tworzące się w łożysku naczyniowym skrzepliny.

#### **Potencjalne zastosowanie wyników:**

- przedstawiono możliwy mechanizm zwiększonego ryzyka krwawień u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym obserwowany w niektórych badaniach. Przyszłe badania mogą określić czy pacjenci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym mogliby skorzystać z badań aktywacji procesu fibrynolizy w celu określenia ryzyka krwawień.
- wskazano na istnienie związku pomiędzy aktywacją procesu fibrynolizy a czynnością śródbłonna i procesem zapalnym u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Określenie czy czynność śródbłonna jak i stan zapalny mogą stanowić potencjalne cele leczenia u chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym i krwawieniami wymaga dalszych badań.
- obserwowane zmniejszenie stężenia plazminy-anty-plazminy pod wpływem swoistego leczenia nadciśnienia płucnego może stanowić podstawę do dalszych badań nad rolą tego markera w monitorowaniu procesu leczenia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

**Szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w publikacji:** Kopec G, Moertl D, Steiner S, Stępień E, Mikołajczyk T, Podolec J, Waligóra M, Stępniewski J, Tomkiewicz-Pająk L, Guzik T, Podolec P. Markers of thrombogenesis and fibrinolysis and their relation to inflammation and endothelial activation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. PLoS ONE 2013;8: e82628.



## **Ad C. Przydatność badania elektrokardiograficznego w ocenie występowania przerostu i powiększenia prawej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.**

### **Wnioski**

U pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym jedynie kryteria elektrokardiograficzne przerostu prawej komory oparte na pomiarze amplitudy załamka R w odprowadzeniu V1, amplitudy załamka R w aVR, załamka P w odprowadzeniu II oraz czasu aktywacji komór w V1 są użyteczne w rozpoznawaniu przerostu prawej komory serca ocenianego w badaniu rezonansu magnetycznego. Kryteria przerostu prawej komory nie są przydatne do oceny zwiększenia jej objętości za wyjątkiem czasu aktywacji komór w V1.

### **Omówienie**

Długotrwałe przeciążenie ciśnieniowe prawej komory wtórne do nadciśnienia płucnego może prowadzić do zwiększenia masy (przerostu) prawej komory. Wraz z postępowaniem choroby zwiększa się objętość prawej komory a następnie dochodzi do jej niewydolności. W różnych grupach pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętniczym wykazano znaczenie prognostyczne powiększenia (idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne) lub przerostu prawej komory (twardzina układowa, 70% chorych w tym badaniu miało nadciśnienie płucne) ocenianych metodą rezonansu magnetycznego. Jednak zarówno koszt jak i ograniczona dostępność a także potencjalne przeciwwskazania do wykonania tego badania uzasadniają poszukiwanie prostszych, tańszych i ogólnie dostępnych metod oceny przerostu i powiększenia prawej komory serca. Aktualne wytyczne wymieniają 24 kryteria elektrokardiograficzne przerostu prawej komory. Nie jest znana ich wartość diagnostyczna u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym; nie jest też jasne na ile odzwierciedlają one przerost lub powiększenie prawej komory serca.

W przedstawionej publikacji oceniono trafność obecnie stosowanych kryteriów elektrokardiograficznych przerostu prawej komory serca w diagnozowaniu przerostu i powiększenia prawej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Do oceny masy i objętości prawej komory posłużono się metodą referencyjną jaką jest rezonans magnetyczny serca. Zaproponowano również nowe wartości odcięcia kryteriów elektrokardiograficznych, które cechują się największą czułością i swoistością w rozpoznawaniu przerostu lub powiększenia prawej komory.

### **Potencjalne zastosowanie wyników:**

- praca wskazuje kryteria elektrokardiograficzne przydatne w praktyce lekarskiej do diagnostyki przerostu i powiększenia prawej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

### **Szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w publikacji:**

Kopeć G, Tyrka A, Miszański-Jamka T, Sobień M, Waligóra M, Brózda M, Podolec P. Electrocardiogram for the diagnosis of right ventricular hypertrophy and dilation in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation J* 2012;76:1744-49.

### **Ad D. Analiza zmian morfometrycznych lewej komory serca u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym oraz z zespołem Eisenmengera.**

#### **Wnioski**

U pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym pomimo trwałego zmniejszenia obciążenia wstępnego lewa komora nie ulega hipotrofii a jej masa nie wykazuje związku z hemodynamicznymi wskaźnikami zaawansowania choroby. Masa lewej komory jest również zachowana u pacjentów z zespołem Eisenmengera. U chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym istotnie zmniejsza się objętość lewej komory, co koreluje ze wskaźnikami prognostycznymi w nadciśnieniu płucnym takimi jak zwiększony opór naczyniowy i zmniejszony rzut serca. Objętość lewej komory nie jest zaś zmniejszona u pacjentów z zespołem Eisenmengera, u których zmniejszony napływ płucny może być kompensowany objętością przecieku prawolewego.

#### **Omówienie**

Zaburzenia czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory często towarzyszą nadciśnieniu płucnemu a ich występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem. Są one uważane również za jedną z przyczyn obrzęku płuc w okresie przywracania krążenia u pacjentów po przeszczepieniu płuc z powodu nadciśnienia płucnego. Jednym z sugerowanych mechanizmów dysfunkcji lewej komory jest jej atrofia wynikająca z przewlekłego zmniejszenia obciążenia wstępnego. Jak wykazano, u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, podobnym z punktu widzenia zmian hemodynamiki do idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego, dochodzi do zmniejszenia się masy lewej komory.

W omawianej pracy porównywano masę i objętość lewej komory pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym i pacjentów z zespołem Eisenmengera względem osób zdrowych. Grupę ograniczono do osób  $\leq 55$  rż aby uniknąć potencjalnego wpływu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na wyniki. Czynność skurczową i strukturę serca oceniano metodą rezonansu magnetycznego.

Wyniki badania sugerują, że zmniejszenie obciążenia wstępnego nie jest wystarczającym bodźcem do atrofii lewej komory u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Przedstawione dane mogą potwierdzać przypuszczenia, że obserwowane w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym zmniejszenie masy lewej komory może być wynikiem działania czynników (takich jak cytokiny czy neurohormony) uwalnianych przez zmienione łożysko płucne, które hamują proliferację miocytów i stymulują ich apoptozę.

#### **Potencjalne zastosowanie wyników:**

- praca może stanowić podstawę do dalszych badań nad niehemodynamicznymi czynnikami ryzyka (cytokiny, komórki, immunoglobuliny, inne) hipotrofii lewej komory u pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.

**Szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w publikacji:** Kopeć G, Moertl D, Miszański-Jamka T, Waligóra M, Tyrka A, Sarnecka A, Podolec P. Left ventricular mass is preserved in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. Heart, Lung and Circulation 2013; December 11 [epub ahead of print]

#### **E. Ocena zmian hemodynamiki krążenia płucnego w wyniku zamiany selektywnej blokady receptora A dla endoteliny na nieselektywną blokadę receptorów A i B u pacjentów z zespołem Eisenmengera.**

#### **Wnioski**

Zamiana sitaxsentanu (selektywny antagonist receptorów A dla endoteliny) na bosentan (nieselektywny antagonist receptorów A i B dla endoteliny) u pacjentów z zespołem Eisenmengera skutkowało zwiększeniem masy i frakcji wyrzutowej lewej komory jak również wzrostem przepływu płucnego co klinicznie się przejawiało wydłużeniem dystansu w teście 6 minutowego marszu oraz zmniejszeniem stężenia peptydu natriuretycznego (NTproBNP).

## **Omówienie**

Endotelina-1 jest wydzielana w zwiększonych ilościach u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym a jej stężenie koreluje z zaawansowaniem choroby. Ze śródbłonna uwalniana jest głównie do ściany naczynia, gdzie łączy się z receptorem A i B co prowadzi do skurczu naczyń oraz proliferacji komórek mięśni gładkich i fibroblastów ściany naczynia. Niewielka ilość endoteliny-1 wydzielana jest do światła naczynia gdzie wiąże się z receptorami B na powierzchni śródbłonna, efektem czego jest pobudzenie wydzielania tlenu azotu i prostacykliny oraz proliferacja komórek śródbłonna. Endotelina-1 jest wydzielana również w sercu, gdzie przez receptory A wywiera działanie inotropowe i stymuluje wzrost komórek mięśniowych. Usuwana jest z krwioobiegu przez wiązanie się z receptorami B w krążeniu płucnym.

Biorąc pod uwagę przedstawione mechanizmy działania obu receptorów, można by przypuszczać, że selektywna blokada receptorów A może być bardziej korzystna niż blokada obu receptorów. Obecnie jednak w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowani są z powodzeniem zarówno selektywni (blokują głównie receptor A, np. ambrisentan) jak i nieselektywni (blokują receptor A i B, np. bosentan, macitentan) antagoniści receptora dla endoteliny. Sitaxsentan będący antagonistą selektywnym został wycofany z rynku w 2010 roku z uwagi na działanie hepatotoksyczne.

Przedstawione badanie jest pierwszym porównującym kliniczne efekty selektywnych i nieselektywnych antagonistów receptora endoteliny i wskazuje na bezpieczeństwo zamiany sitaxsentanu na bosentan u pacjentów z zespołem Eisenmengera.

### **Potencjalne zastosowanie wyników:**

- możliwe różnice w klinicznych efektach selektywnych i nieselektywnych blokerów receptorów dla endoteliny mogą mieć implikacje praktyczne; przedstawione dane mogą być uzasadnieniem dla badania typu head - to - head porównującego skuteczność selektywnych i nieselektywnych blokerów receptora dla endoteliny

### **Szczegółowy opis metodyki i wyników przedstawiono w publikacji**

Kopeć G, Tyrka A, Miszański-Jamka T, Mikołajczyk T, Waligóra M, Guzik T, Podolec P. Changes in exercise capacity and cardiac performance in a series of patients with Eisenmenger's syndrome transitioned from selective to dual endothelin receptor antagonist. *Heart, Lung and Circ.* 2012;21:671-8.

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

### **Autor:**

- 31 prac oryginalnych, w tym 26 w czasopismach posiadających impact factor
- 3 listów do redakcji w czasopismach posiadających impact factor
- 2 opisów przypadków
- 34 prac poglądowych; w tym 16 wytycznych w czasopismach posiadających impact factor
- 57 rozdziałów w podręcznikach
- 114 streszczeń ze zjazdów

### **Wskaźniki cytowań**

Całkowity impact factor: 72,224

punkty KBN/MNISW: 738

całkowita liczba cytowań: 232 (ISI Web of Science z dnia 19.12.2013); 271 (Scopus z dnia 19.12.2013)

Indeks Hirsha: 8 (ISI Web of Science z dnia 19.12.2013); 9 (Scopus z dnia 19.12.2013)

### **Projekty badawcze**

1. "Znaczenie rokownicze markerów naczyniowych i wskaźników aktywacji układu krzepnięcia w wybranych grupach pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętnicznym", 2010-2013, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N N402 387638, kierownik projektu.
2. „Ocena zależności pomiędzy czynnością śródbłonna, sztywnością aorty a stopniem zaawansowania miażdżycy”, 2006 - 2008, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 2 P05B 150 30, grant promotorski, wykonawca.
3. „Zmiany w układzie krążenia u chorych z toczniem rumieniowatym układowym, wpływ leczenia statynami", 2006-2009, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N402 012 31/0460, wykonawca.

4. „Miażdżycowe zwężenia tętnic nerkowych a choroba niedokrwienna serca. Wpływ przezskórnej angioplastyki tętnic nerkowych na przebieg choroby nadciśnieniowej i czynność nerek”, 2006-2008, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 2 P05B 015 28, wykonawca.

5. „Strategia postępowania, wskazania i wyniki leczenia zwężeń tętnic podobojczykowych i kręgowych przezskórną angioplastyką u chorych z chorobą niedokrwienną serca”, 2006-2009, grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 2P05B09330, wykonawca.

**Tematyka pozostałych prac badawczych:**

- zaburzenia czynności śródbłonna i sztywność tętnic u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca
- znaczenie prognostyczne echokardiografii spoczynkowej i wysiłkowej w niewydolności serca
- zaburzenia procesu krzepnięcia i fibrynolizy
- prewencja chorób układu krążenia

Pozostałe osiągnięcia przedstawiono w załączniku pt. "Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki".

Kraków, 10.02.2014

Grzegorz Kopecki