

# Autoreferat

## 1. Imię i Nazwisko.

Wiktoria Wojciechowska

Nazwisko rodowe Baran

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania.

- |      |   |
|------|---|
| 1993 | Dyplom ukończenia Studium Języka Polskiego dla Cudzoziemców Uniwersytetu Łódzkiego.   |
| 1999 | Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.   |
| 2005 | Obrona publiczna rozprawy doktorskiej w dziedzinie medycyny „Polimorfizm genów alfa-adducyny i syntazy aldosteronu a właściwości elastyczne dużych naczyń tętniczych”. Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków. |
| 2007 | Specjalizacja z chorób wewnętrznych, Kraków.  |
| 2011 | Specjalizacja z kardiologii, Kraków.  |

## 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

Z I Kliniką Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum jestem związana od 3 roku studiów, wówczas moim opiekunem indywidualnego toku studiów została Pani Profesor Kalina Kawecka – Jaszcz. Pracując w przyklinicznym kole naukowym byłam współautorem prac przedstawianych w kolejnych latach (1997-1999) na Ogólnopolskich i Międzynarodowych Konferencjach Naukowych Studentów Medycyny. Tematyka prac dotyczyła dyspersji odcinka QT w elektrokardiogramie po interwencjach przezskórnych na

tętnicach wieńcowych, następnie oceny parametrów układu sercowo-naczyniowego u kobiet w wieku menopauzalnym i mężczyzn w odpowiadającej grupie wiekowej – praca została wyróżniona na 37 Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej Studentów Medycyny w Krakowie. Doktor Marek Rajzer zainteresował mnie tematyką sztywności tętnic, po przeszkoleniu samodzielnie wykonywałam pomiary prędkości fali tętna u młodych osób bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby nadciśnieniowej. Wynik pracy był prezentowany, poza konferencją studencką, również na konferencji Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 1999 roku w Mediolanie, a następnie opublikowany w *Journal of Hypertension* (1999, 17, 1821-1824). Praca uzyskała w 1999 roku Pierwszą Nagrodę Naukową Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Po studiach, w trakcie półtorarocznego stażu podyplomowego, kontynuowałam działalność naukową w I Klinice Kardiologii. W tym czasie odbyłam staż naukowy (22.01.2001-06.03.2001) w *Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Faculty of Medicine and Health Sciences* (Belgia, opiekunowie: profesor Luc Van Bortel i doktor Ernst Rietzschel), gdzie zgłębiałam wiedzę teoretyczną na temat własności elastycznych dużych naczyń tętniczych. Ponadto zdobyłam praktyczne umiejętności oceny budowy i funkcji tętnic trzema metodami, włączając ultrasonografię tętnic dogłowych, pomiar grubości błony wewnętrznej i środkowej przy zastosowaniu *wall track system* oraz badanie prędkości fali tętna i ocenę obwodowej i aortalnej fali tętna przy zastosowaniu tonometrii aplanacyjnej. W tym czasie odbyłam szkolenie na Uniwersytecie w Maastricht - w pracowni, gdzie skonstruowano *wall track system*. Ponadto nawiązałam współpracę z profesorem Janem Staessenem z *Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Belgia*, koordynatorem naukowym European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) - międzynarodowego projektu, w którym uczestniczyła I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia

Tętniczego UJ CM. Wówczas zaproponowano, aby w populacjach objętych badaniem dokonać oceny fenotypu naczyniowego według jednolitego protokołu.

Po ukończeniu stażu podyplomowego rozpoczęłam stacjonarne studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pod opieką naukową profesor Kaliny Kaweckiej-Jaszcz. Projekt badawczy był realizowany w ramach Programu Międzynarodowej Współpracy Naukowo-Technicznej pomiędzy Polską i Flandrią. Badaniem objęto 86 rodzin dwupokoleniowych zrekrutowanych w ramach projektu EPOGH. Praca doktorska uzyskała dofinansowanie w ramach Grantu Promotorskiego nr 3P05B03223 zrealizowanego w terminie 05.11.2002 – 04.11.2004 i zakończonego złożeniem rozprawy doktorskiej. Po zebraniu fenotypów ciśnieniowych i naczyniowych badanej populacji, od marca 2003 do października 2003 roku przebywałam na stażu naukowym z zakresu statystyki epidemiologicznej, przy zastosowaniu oprogramowania SAS w *University of Leuven, Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit Study Coordination Centre, Belgium*. Wówczas przygotowałam bazy danych i analizy statystyczne do mojej pracy doktorskiej, opisującej związek nosicielstwa allelu -344C genu syntazy aldosteronu (CYP11B2) z większą sztywnością aorty ocenianą przy zastosowaniu systemu SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia), którą ukończyłam po powrocie do Polski. Dążąc do zweryfikowania uzyskanych wyników na większej populacji, rozszerzyłam badania o ocenę fenotypów naczyniowych w dostępnych populacjach projektu EPOGH (łącznie ocena populacji Polski, Belgii i Czech).

Od początku kariery zawodowej jestem zatrudniona w I Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie początkowo jako lekarz stażysta a następnie jako asystent i aktualnie jako starszy asystent. W tym czasie odbyłam szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych, a następnie z kardiologii (egzamin specjalizacyjny odpowiednio w 2007 i 2011 roku). Swoje zainteresowania naukowe i zdobyte umiejętności w ultrasonograficznej

ocenie tętnic zaowocowały dalszym zainteresowaniem ultrasonografią w codziennej pracy zawodowej. W praktyce zajmuje się echokardiografią, w tym wykonuję również badania czynnościowe i przezprzetykowe, oraz ultrasonografią tętnic dogłowych. Doświadczenie zawodowe w tym zakresie potwierdza akredytacja indywidualna w zakresie echokardiografii Zarządu Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (EAI nr 0212/2013). Poza pracą na oddziale klinicznym, gdzie z uwagi na profil kliniki (obecna nazwa I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego) hospitalizowani są pacjenci z szerokiego zakresu kardiologii, pracuję również w pierwszej w Małopolsce Poradni Nadciśnieniowej dedykowanej dla pacjentów trudnych i nietypowych, w tym z opornym nadciśnieniem tętniczym, z podejrzeniem wtórnego nadciśnienia tętniczego, kobiet z nadciśnieniem w ciąży oraz chorych kwalifikowanych do inwazyjnego leczenia nadciśnienia opornego.

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

Na osiągnięcie naukowe dotyczące zagadnienia **‘Własności elastyczne dużych naczyń tętniczych: determinanty i metodyka oceny’** składa się cykl czterech publikacji w czasopismach o łącznym Impact Factor wynoszącym 11.71. Publikacje te powstały w oparciu o wieloletnie doświadczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, uzyskane podczas pracy w I Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie i badań nad fenotypem naczyniowym zarówno u zdrowych ochotników, jak i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Obejmują istotny aspekt zmian zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym - przebudowy dużych elastycznych tętnic - ze szczególnym uwzględnieniem patogenezy

powstających zmian oraz sposobów wiarygodnej oceny sztywności tętnic celem zastosowania uzyskiwanych parametrów w codziennej praktyce klinicznej.

Wiktoria Wojciechowska, Jan A. Staessen, Tim Nawrot, Marcin Cwynar, Jitka Seidlerova, Katarzyna Stolarz, Jerzy Gąsowski, Milena Ticha, Tom Richart, Lutgarde Thijs, Tomasz Grodzicki, Kalina Kawecka-Jaszcz, Jan Filipovsky.

2006. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens. Res.* Vol. 29, nr 7, 475-483.

(IF: 3.177; pkt. MNiSW: 15)

Marek W. Rajzer, Wiktoria Wojciechowska, Marek Klocek, Ilona Palka, Małgorzata Brzozowska-Kiszka, Kalina Kawecka-Jaszcz.

2008. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J. Hypertens.* Vol. 26, nr 10, 2001-2007.

(IF: 5.132; pkt. MNiSW: 24)

Wiktoria Wojciechowska, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Valerie Tikhonoff, Tom Richart, Jitka Seidlerova, Marcin Cwynar, Lutgard Thijs, Yan Li, Tatiana Kuznetsova, Jan Filipovsky, Edoardo Casiglia, Tomasz Grodzicki, Kalina Kawecka-Jaszcz, Michael O'Rourke, Jan A. Staessen.

2012. Age dependency of central and peripheral systolic blood pressures : Cross-sectional and longitudinal observations in European populations. *Blood Press.* Vol. 21, nr 1, 58-68.

(IF: 1.391; pkt. MNiSW: 20)

Wiktoria Wojciechowska, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Agnieszka Olszanecka, Łukasz Klima, Jerzy Gąsowski, Tomasz Grodzicki, Kalina Kawecka - Jaszcz, Danuta Czarnecka.

2016. Subclinical arterial and cardiac damage in white-coat and masked hypertension. *Blood Press.* Mar 8:1-8.

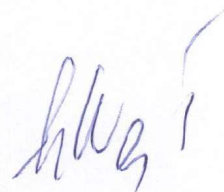
(IF: 2.010; pkt. MNiSW: 15)

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

### **Cele badania:**

1. Poszukiwanie czynników determinujących sztywność tętnic, ze szczególnym uwzględnieniem:
  - a. wieku;
  - b. wartości ciśnienia tętniczego.
2. Ocena możliwości optymalizacji badania sztywności tętnic w codziennej praktyce klinicznej poprzez:
  - a. określenie wartości referencyjnych aortalnego i obwodowego ciśnienia tętna;
  - b. porównanie dostępnych metod badania aortalnej prędkości fali tętna.

Nadciśnienie tętnicze, jako najczęstsza choroba układu sercowo-naczyniowego i główny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, jest przedmiotem wielu badań poświęconych zarówno patogenezie nadciśnienia, jak i aspektom terapeutycznym choroby. Od lat udoskonalane są systemowe rozwiązania w formie wytycznych ukierunkowanych na poprawę sytuacji epidemiologicznej w zakresie rozpowszechnienia i złej kontroli nadciśnienia w wielu krajach, w tym w Polsce. Od kilkunastu lat postępowanie terapeutyczne w nadciśnieniu opiera się nie tylko na samych wartościach ciśnienia tętniczego krwi, ale uwzględnia pełną charakterystykę kliniczną pacjenta, włączając główne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, uszkodzenia narządowe oraz współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek. W kompleksowej ocenie pacjenta, obok klasycznych powikłań narządowych nadciśnienia, jak przerost lewej komory serca, podwyższenie poziomu kreatyniny czy mikroalbuminurii, istotną rolę odgrywają pomiary przebudowy naczyń



tętnicznych, czyli grubość kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa tętnic szyjnych oraz szyjno-udowa prędkość fali tętna.

Parametrem, który dokładnie opisuje podatność aorty i dużych tętnic, czyli zdolność do zamiany przepływu pulsacyjnego zgodnego z cyklem pracy serca na ciągły, jest wskaźnik wzmocnienia ciśnienia skurczowego. Wskaźnik ten jest definiowany jako iloraz różnicy późnego i wczesnego szczytów fali tętna a ciśnienia tętna wyrażony w procentach. Kształt fali tętna warunkuje jej składowa pierwotna i odbita. Amplituda i prędkość fali odbitej wzrasta wraz ze wzrostem kurczliwości miokardium, proksymalnym ulokowaniem miejsc odbicia fali i sztywnością tętnic. Wskaźnik wzmocnienia uzyskiwany na podstawie analizy fali tętna odzwierciedla w jakim stopniu fala odbita przyczynia się do wzrostu wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Parametr ten był przedmiotem badania w czasie moich studiów doktoranckich. Wówczas poszukując genów kandydatów, których produkty mają udowodniony molekularny i biochemiczny wpływ na patomechanizm zmian narządowych w nadciśnieniu tętniczym skupiłam się na ocenie związku dwóch polimorfizmów genetycznych: enzymu konwertującego angiotensynę i syntazy aldosteronu z elastycznymi właściwościami aorty (*J. Hypertens*, 2004). Badaniem objęto 160 rodzin dwupokoleniowych (co najmniej jeden rodzic i co najmniej 2 dorosłych dzieci). Głównym wynikiem badania było potwierdzenie, zarówno w analizie populacyjnej, jak i analizie rodzin, związku zwiększonej sztywności tętnic z obecnością w genotypie allelu -344C genu syntazy aldosteronu, przy czym efekt ten był bardziej zaznaczony u osób, których dobowe wydalanie sodu przekraczało 210 mmol/dobę. Wynik badania potwierdził tezę, że u osób predysponowanych do niekorzystnego remodelingu naczyń redukcja spożycia sodu w diecie niesie wymierne korzyści.

Ważnym z punktu widzenia roli sztywności naczyń w patofizjologii nadciśnienia tętniczego było stwierdzenie w omawianym badaniu, że wzmocnienie ciśnienia skurczowego jest istotnie



wyższe w aorcie niż na obwodzie. Wynik ten potwierdza istotną zależność między aortalnym ciśnieniem skurczowym a sztywnością tętnic. Na uwagę zasługuje również wynik regresji krokowej, który w tym przekrojowym badaniu wskazywał na dominującą rolę wieku w warunkowaniu wskaźników wzmocnienia i ciśnienia tętna. Zauważono, że wraz ze wzrostem sztywności tętnic z wiekiem powrót fali odbitej odbywa się w krótszym czasie powodując zwiększenie ciśnienia skurczowego w aorcie.

Obserwacje te wymagały potwierdzenia w analizach prospektywnych. W tym celu zaplanowano ponowne badanie omówionej populacji ze szczególnym uwzględnieniem oceny zmian ciśnienia centralnego z wiekiem. Ten kierunek badań uzasadniało wzrastające zainteresowanie tematyką ciśnienia centralnego również w innych grupach badawczych, po publikacji badań wskazujących na wartość prognostyczną tego parametru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Badanie (*Age dependency of central and peripheral systolic blood pressures: Cross-sectional and longitudinal observations in European populations. Blood Pressure*) oparto na wieloletniej obserwacji próby populacji europejskiej liczącej 1420 osób (z Polski, Belgii, Czech i Włoch). Z wyjściowo liczącej 1807 osób grupy wyłączono 387 uczestników stosujących leki przeciwnadciśnieniowe. Przeanalizowano wpływ wieku na obwodowe i aortalne ciśnienie skurczowe, na wzmocnienie ciśnienia (różnica maksymalnego skurczowego ciśnienia i jego wartości przed powrotem fali odbitej) oraz na amplifikację ciśnienia skurczowego od aorty na obwód (różnica skurczowego ciśnienia na obwodzie i w aorcie). Analiza przekrojowa całej badanej grupy wykazała zależny od wieku wzrost obwodowego i centralnego skurczowego ciśnienia, z bardziej stromym nachyleniem krzywej zależności u kobiet w porównaniu do mężczyzn. W konsekwencji, wraz z wiekiem obserwowano redukcję amplifikacji skurczowego ciśnienia na obwód o  $-0.24$  mmHg / rok. Zależny od wieku wzrost wzmocnienia skurczowego ciśnienia był większy w aorcie w porównaniu do wartości



ocenianych na obwodzie. Większy, związany z wiekiem, wzrost zarówno w przypadku obwodowego, jak i aortalnego wzmocnienia skurczowego ciśnienia cechował kobiety w porównaniu do mężczyzn.

W analizie prospektywnej z udziałem 208 kobiet i 190 mężczyzn badanych wyjściowo i po około 5 latach stwierdzono, że roczny wzrost aortalnego skurczowego ciśnienia i aortalnego wzmocnienia ciśnienia skurczowego był większy niż odpowiednie wartości obwodowe. Obserwacja odległa wykazała również, że u kobiet amplifikacja ciśnienia skurczowego na obwód wraz z wiekiem ulega redukcji w większym stopniu niż u mężczyzn. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła wcześniejsze wyniki własne, że główną determinantą zarówno centralnego, jak obwodowego ciśnienia pozostaje wiek. Było to pierwsze opublikowane badanie, w którym oceniono zjawisko amplifikacji ciśnienia w obserwacji odległej, potwierdzając, że z wiekiem wartość obwodowego skurczowego ciśnienia jest bliska jego wartości w aorcie. Wynik ten może tłumaczyć, dlaczego właśnie u starszych osób obwodowe skurczowe ciśnienie jest głównym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych. Zainteresowanie sztywnością tętnic wzrosło pod koniec XX wieku za sprawą badań nad izolowanym ciśnieniem skurczowym u osób w podeszłym wieku jak *Systolic Hypertension in Elderly Program* znanym pod akronimem SHEP, w którym terapia przeciwnadciśnieniowa przyczyniała się do redukcji incydentów naczyniowo-mózgowych oraz zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej. Badania nad stopniem różnicy skurczowego ciśnienia w aorcie i na obwodzie, z uwzględnieniem różnic płci, doprowadziły do sformułowania odrębnych zaleceń postępowania w nadciśnieniu tętniczym (w 2013 roku) dla zdrowych młodych mężczyzn z izolowanym skurczowym nadciśnieniem, u których ciśnienie centralne pozostaje prawidłowe. U nich bowiem uzasadniona jest ścisła obserwacja bez konieczności włączania farmakoterapii.

Mimo dużej ilości danych wskazujących na różnorodność czynników prowadzących do zwiększenia sztywności tętnic, większość prac podkreśla dwie najważniejsze determinanty, jakimi są omówiony powyżej proces starzenia się oraz nadciśnienie tętnicze. Z jednej strony utrata właściwości sprężystych aorty pod wpływem różnorodnych czynników może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, z drugiej nadciśnienie jest rozpatrywane jako przyczyna wzrostu sztywności tętnic. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, aby odpowiednio wcześnie oceniać zmiany narządowe w celu ewentualnej modyfikacji postępowania terapeutycznego, zwłaszcza w sytuacjach kiedy rozpoznajemy nadciśnienie białego fartucha czy nadciśnienie zamaskowane. Wyniki dostępnych w literaturze badań nad wpływem tych postaci nadciśnienia na sztywność tętnic nie są spójne, czego przyczyny można po części dopatrywać się w zróżnicowanym definiowaniu tych form nadciśnienia. W przeprowadzonym badaniu (*Subclinical arterial and cardiac damage in white-coat and masked hypertension. Blood Pressure*) oceniono nasilenie zmian narządowych w obrębie dużych tętnic z wykorzystaniem aktualnie zalecanych metod, czyli pomiaru: prędkości fali tętna, grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa tętnicy szyjnej wspólnej (intima – media thickness) oraz ciśnienia tętna. Poszczególne formy nadciśnienia zdefiniowano natomiast według najnowszych kryteriów European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (J Hypertens. 2014), w których szczególnie podkreśla się, aby podczas diagnozowania wspomnianych form nadciśnienia uwzględniać wszystkie podokresy dobowej rejestracji ciśnienia tętniczego krwi.

Populację badaną w większej części stanowiły osoby uprzednio uczestniczące w omawianych powyżej badaniach przy niewielkim udziale osób zrekrutowanych *de novo*. Wszystkie fenotypy ciśnieniowe i naczyniowe oraz badania laboratoryjne wykonano od marca 2012 roku do grudnia 2013, stosując wypracowane standardowe protokoły. Wśród 303 uczestników 102 osoby były leczone przeciwnadciśnieniowo. Analizując uczestników bez

leczenia hipotensyjnego - u 10% osób stwierdziliśmy nadciśnienie białego fartucha, u 12% nadciśnienie zamaskowane, a u 20% utrwalone nadciśnienie. Wszystkie podgrupy z nadciśnieniem cechowały się wyższymi wartościami obwodowego i aortalnego ciśnienia tętna, prędkości fali tętna i grubości kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa tętnicy szyjnej wspólnej oraz indeksu masy lewej komory serca. Ponadto w analizie wieloczynnikowej z uwzględnieniem zmiennych zakłócających, włączając wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, sztywność tętnic mierzona prędkością fali tętna i ciśnieniem tętna była większa u osób z nadciśnieniem białego fartucha, zamaskowanym czy utrwalonym w porównaniu do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi. Wyniki badania wskazują, że obserwowane zmiany narządowe indukowane długotrwałym narażeniem na podwyższone wartości ciśnienia tętniczego wyprzedzają w czasie wystąpienie tzw. uszkodzeń narządowych, przyczyniając się do podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z chorobą nadciśnieniową. Z tego wynika, że zdiagnozowanie zarówno nadciśnienia białego fartucha, jak i nadciśnienia zamaskowanego, jest istotne nie tylko dla samej klasyfikacji chorych, ale również dla stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić konieczność aktywnego poszukiwania tych form nadciśnienia, zwłaszcza u osób z obecnością innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu krążenia. Warto zaznaczyć również inną bardzo istotną z praktycznego punktu widzenia obserwację. Otóż analizując grupę osób leczonych przeciwnadciśnieniowo wykazano, że wykonanie ABPM może zapobiec niepotrzebnej intensyfikacji leczenia hipotensyjnego aż u około 40% chorych, a jednocześnie u ponad 30% pozwala na optymalizację terapii zapewniając należytą kontrolę ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji redukcję niekorzystnych następstw niekontrolowanego nadciśnienia.

Obserwowany postęp wiedzy na temat właściwości dużych naczyń tętniczych zawdzięczamy dynamicznemu rozwojowi metod badawczych sztywności tętnic. W ostatnich dziesięcioleciach od technik zarezerwowanych do badań naukowych ewaluowały do stosowanych w codziennej praktyce klinicznej narzędzi diagnostycznych. Nasze badania po części stały się przyczynkiem tego postępu.

Analiza fali tętna przy zastosowaniu urządzenia SphygmoCor, po krótkim przeszkoleniu pozwala na wiarygodną ocenę centralnego ciśnienia, wzmocnienia ciśnienia skurczowego, wskaźnika wzmocnienia, jak również prędkości fali tętna z bardzo dobrą powtarzalnością wyników. W badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) przy zastosowaniu tonometrii aplanacyjnej i oprogramowania SphygmoCor mierzono centralne ciśnienie, a wyniki badania wskazywały, że mimo porównywalnych wartości obwodowego ciśnienia skurczowego, ciśnienia aortalne było istotnie niższe w grupie leczonej połączeniem amlodypiny i perindoprilu w porównaniu do skojarzenia atenololu z diuretykiem tiazydowym. Różnica między grupami dotyczyła również wskaźnika wzmocnienia ciśnienia w aorcie. Ponadto, wykazano, że wysokość centralnego ciśnienia tętna silnie korelowała z uzyskanymi wynikami w zakresie twardych punktów końcowych. Wprowadzenie danego parametru do zastosowania klinicznego wymaga jednak określenia jego wartości prawidłowych. Celem naszego nowatorskiego opracowania (*Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device, Hypertens Res*) było ustalenie wartości granicznych dla nowo wprowadzanych parametrów, jak ciśnienie tętna i wskaźnik wzmocnienia. Grupa objęła 870 osób, w tym populację ujętą we wcześniejszych badaniach oraz osoby włączone do badania w okresie późniejszym w ramach rekrutacji uzupełniającej. Do analizy włączono osoby bez nadciśnienia, cukrzycy, dyslipidemii oraz bez farmakoterapii innych chorób układu krążenia; łącznie 228 mężczyzn i 306 kobiet w średnim wieku 34.9 lat. Zależność badanych parametrów od wieku nie miała charakteru prostoliniowego. Zarówno

obwodowy jak i aortalny wskaźnik wzmocnienia ciśnienia był niższy u mężczyzn w porównaniu do kobiet. Dla mężczyzn w wieku 40 lat w oparciu o 95 percentyl zależności analizowanych parametrów od wieku wyliczono następujące wartości graniczne: 60 mmHg dla obwodowego ciśnienia tętna, 40 mmHg dla aortalnego ciśnienia tętna, 90% dla obwodowego wskaźnika wzmocnienia oraz 30% dla aortalnego wskaźnika wzmocnienia. Stwierdzono również, że referencyjna wartość aortalnego ciśnienia tętna oraz wskaźników wzmocnienia powinna być korygowana do wieku z niższą i wyższą wartością dla odpowiednio młodszych i starszych osób. Dodatkowo u kobiet w każdym wieku graniczna prawidłowa wartość powinna być wyższa o 10% w przypadku obwodowego wskaźnika wzmocnienia i o 7% przy określaniu wartości aortalnego wskaźnika wzmocnienia ciśnienia skurczowego. W pracy zamieszczono tabelę przedstawiającą szczegółowo zależne od płci i wieku wartości graniczne wspomnianych czterech parametrów. Opracowanie wstępnych wartości referencyjnych, co prawda w stosunkowo wąskiej wiekowej grupie, bo maksymalny wiek uczestników sięgał zaledwie 60 lat, było próbą zaproponowania wartości ułatwiających posługiwaniem się tymi parametrami do czasu ukazania się wyników analiz dużych populacji oraz badań prospektywnych oceniających wartości graniczne w oparciu o ich związek z podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Badania obejmujące 45 tysięcy osób opublikowano dopiero w 2014 roku, gdzie w ten sam sposób, jak w naszej pracy, wyliczono wartości graniczne skurczowego ciśnienia centralnego, uzyskując zbliżone wartości graniczne badanych parametrów.

Za 'złoty standard' w badaniu sztywności tętnic uważany jest pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna (*Pulse Wave Velocity – PWV*). Jest on rekomendowany jako parametr zalecany do oceny powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego w obrębie dużych naczyń tętniczych, począwszy od wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2007 roku. PWV została dodana do listy czynników wpływających na rokowanie - jako

wczesny wskaźnik sztywności dużych tętnic. Za wartość graniczną uznano 12 m/s. Prędkość fali tętna stała się szybko bardzo popularnym miernikiem sztywności tętnic w różnych badaniach klinicznych, w tym dotyczących działania leków przeciwnadciśnieniowych - za sprawą najlepiej udokumentowanej spośród wszystkich wskaźników zależności z rokowaniem w różnych populacjach chorych z nadciśnieniem tętniczym. Do wyliczenia PWV konieczne jest obliczenie ilorazu dwóch parametrów: drogi przebytej przez falę oraz czasu przejścia fali. Początkowo badania prowadzono za pomocą urządzenia Complior (Colson, Garges les Genosse, France), w którym wykorzystano czujniki piezoelektryczne do rejestracji fali tętna na tętnicach szyjnej i udowej, ale wprowadzono nowe techniki w których zastosowano inne rozwiązania techniczne do uzyskania PWV.

Powstało zatem zasadne praktyczne pytanie: czy dostępne urządzenia zapewniają porównywalną ocenę PWV? W tym celu przeprowadzono pionierskie badanie (*Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph, J. Hypertens*) wśród 64 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1 lub 2 stopnia. U wszystkich badanych wykonywaliśmy pomiar prędkości fali tętna przy użyciu 3 dostępnych urządzeń: Complior, SphygmoCor i Arteriograph (TensioMed, Budapeszt, Hungary), w celu określenia, w jakim stopniu metodologiczne różnice pomiaru przebytej przez falę drogi i czasu wpływają na potencjalne różnice w uzyskiwanych wynikach PWV. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że szyjno-udowa prędkość fali tętna zmierzona za pomocą urządzenia Complior była istotnie wyższa niż w przypadku urządzenia SphygmoCor czy Arteriograph (odpowiednio 10.2 m/s vs 9.54 m/s vs 9.2 m/s). Porównanie wyżej wymienionych metod pozwoliło na ustalenie przyczyny stwierdzonej różnicy PWV, która wynikała z różnic w pomiarze drogi przebytej przez falę. Wszystkie urządzenia, mimo różnic koncepcyjnych, trafnie i powtarzalnie odmierzały czas rozprzestrzeniania się fali w aorcie. Badanie wyeksponowało konieczność, po pierwsze - zwrócenia uwagi na problem różnic w

samej wartości PWV między dostępnymi metodami, a po drugie - wskazało kierunek prac mających na celu wyeliminowanie tych różnic. Dalsze badania, w tym z dokładnym pomiarem drogi przebytej metodą rezonansu magnetycznego, doprowadziły do opublikowania w 2012 roku dokumentu pod tytułem „*Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity*” w *Journal of Hypertension*, w którym eksperci zamieścili zalecenia dotyczące badania sztywności tętnic. Godny uwagi jest fakt, że autorzy dokumentu skupili się przede wszystkim na standaryzacji pomiaru odległości pomiędzy miejscami rejestracji fali podczas badania prędkości fali tętna. Autorzy stwierdzili, że optymalnym rozwiązaniem jest stosowanie 80 % bezpośredniego pomiaru przebytej drogi, bo wartość uzyskiwana w ten sposób najbardziej odpowiada anatomicznie rzeczywistemu dystansowi. Równocześnie eksperci uzasadnili zmianę granicznej wartości PWV z 12 m/s na 10 m/s, co zostało uwzględnione w obecnie obowiązujących wytycznych (*2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*).

##### **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.**

Mój całkowity dorobek naukowy to 73 publikacje, w tym 30 w czasopismach posiadających Impact Factor (łączny IF 74.031; KBN/MNiSW 701; IC 696.78; liczba cytowani 387; współczynnik Hirscha 10). Publikacje te obejmują 40 prac oryginalnych, 4 opisy przypadków, 2 listy do redakcji, 20 prac poglądowych oraz 7 monografii lub rozdziałów w monografiach. Ponadto jestem współautorem 93 doniesień zjazdowych międzynarodowych i 19 krajowych.

W mojej pracy naukowej szczególne miejsce zajmowała tematyka roli badania echokardiograficznego w doborze pacjentów mogących odnieść najlepsze rezultaty z leczenia inwazyjnego niewydolności serca metodą wszczepienia rozrusznika resynchronizującego.

Szereg publikacji odzwierciedla moje zainteresowania tą tematyką. Jako współbadacz programu naukowego (grant KBN 501-G-568, 2008) uczestniczyłam w opracowaniu szczegółowego protokołu badania echokardiograficznego, a następnie wykonywaniu badań echokardiograficznych z ich analizą off-line, jak również w opracowaniu uzyskanych wyników i przygotowaniu publikacji. Wyniki badania koncentrowały się na określeniu: czynników warunkujących odpowiedź na terapię resynchronizującą, wpływu terapii na funkcję lewej i prawej komory serca, a także na aspektach jakości życia pacjentów poddawanych implantacji rozrusznika resynchronizującego (*Arch Med Sci 2015; Kardiol Pol 2012; Europace 2011, Cardiol. J 2011, Prz. Lek 2009*).

Szereg moich publikacji jest wynikiem pracy w przyklinicznej Poradni Nadciśnieniowej. W ramach przeprowadzonych programów badawczych analizowaliśmy wpływ stosowania systemów telemonitorowania na kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (Grant KBN 501/G/504 - współbadacz) (*Arterial Hypertension 2007*). Badaliśmy wpływ sanacji uzębienia na poziom markerów zapalnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (PB 1436/P05/2000/19 -współbadacz) (*Int. J. Cardiol 2009*).

Ze szczególnym zaangażowaniem uczestniczyłam w wieloośrodkowym badaniu mającym na celu identyfikację hemodynamicznych modulatorów (woleń, inotropizm i reaktywność naczyń) i ocenę stanu hemodynamicznego pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym przy zastosowaniu impedancji kardiologicznych systemem HOTMAN® (HEMO SAPIENS Inc). W badaniu tym, inicjowanym przez Centres of Excellence European Society of Hypertension przeprowadziłam analizę całościowej bazy danych, która poza wynikami z naszego ośrodka obejmowała dane ośmiu innych europejskich ośrodków badawczych, co zaowocowało wspólną publikacją (*Blood Press. 2013*).

Z racji mojego zainteresowania własnościami dużych naczyń tętniczych ważna i interesująca była dla mnie praca nad projektem oceniającym wpływ leczenia chinaprylem na zmiany



lepkości krwi, wielkości sił ścinających, aktywność metaloproteinaz i własności elastycznych dużych tętnic u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Grant statutowy UJ CM 501/NKL/129/L - współbadacz) (*Arterial Hypertension* 2008).

Następnie na większej grupie pacjentów badaliśmy związek lepkości krwi i powiązanych z nią sił ścinających, modulujących aktywność enzymów proteolitycznych, ze sztywnością tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Oceniano również wpływ głównych pięciu klas leków przeciwnadciśnieniowych - zarówno na zmiany warunków reologicznych krwi jak i na aktywność osoczną metaloproteinaz oraz na wskaźniki sztywności tętnic (KBN 2007-2009 - współbadacz) (*Thromb. Res* 2012).

U kobiet w okresie okołomenopauzalnym ocenialiśmy zmiany czynnościowe i biochemiczne w łagodnym nadciśnieniu tętniczym (UJ CM 501/KL/621/L -współbadacz) (*Kardiolog Pol* 2009, *Arterial Hypertension* 2008).

Szereg moich publikacji dotyczy procesu terapeutycznego nadciśnienia tętniczego, w tym opracowania podsumowujące aktualny stan wiedzy i aspekty praktyczne stosowania niektórych klas leków przeciwnadciśnieniowych czy konkretnych szeroko stosowanych preparatów. Moje starsze publikacje dotyczą terapii otyłości czy leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą (*Prz. Lek* 2004, *Kardiolog. Pol* 2005). Część moich prac stanowią opisy przypadków klinicznych (*Pol Arch Med Wewn* 2015, *Prz. Lek.* 2015, *Postępy Kardiolog. Interwencyjnej* 2013, *Kardiologia Med. Prakt.* 2011).

Szczególnie interesująca zarówno z praktycznego jak i naukowego punktu widzenia była współpraca nawiązana z zespołem naukowców z Kliniki Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. W ramach realizowanego projektu byłam odpowiedzialna za wykonywanie ultrasonografii tętnic szyjnych u członków rodzin z hipercholesterolemią rodzinną, w tym u dzieci i młodzieży. Przeprowadzone badania zaowocowały publikacjami, które pogłębiły wiedzę na temat zaawansowania zmian

strukturalnych i czynnościowych dużych tętnic u osób z hipercholesterolemią rodzinną (*Angiology 2016, Kardiol Pol 2013*).

W ramach pozostałej działalności naukowej uczestniczyłam w realizacji kilku programów / grantów badawczych:

- European Project On Genes in Hypertension (EPOGH); 1998–2002, współbadacz;
- Wpływ wybranych genów na strukturę i funkcję ściany naczyniowej dużych tętnic – polsko-flamandzkie badanie populacyjne; program naukowo-technicznej współpracy międzyrządowej Polska-Flandria, 2001–2003, współbadacz;
- Ciśnienie tętnicze, struktura i funkcja naczyń tętniczych oraz lewej komory serca a czynniki genetyczne warunkujące gospodarkę sodową oraz szybkość skracania telomerów. Program współpracy naukowo-technicznej z Flandrią, 2006-2007, współbadacz;
- Projekt badawczy Narodowego Centrum Nauki “Metabolizm witaminy D i zmienność genetyczna jej receptora a ciśnienie tętnicze, struktura i funkcja naczyń tętniczych oraz lewej komory serca”; Nr umowy UMO-2011/01/B/NZ5/00341, 2011-2014, współbadacz;
- Sieć Doskonałości ‘Integrating Genomics, Clinical Research and Care in Hypertension (InGenious HyperCare)’; 6 Program Ramowy Unii Europejskiej, 2006-2011, współbadacz;
- Projekt Zintegrowany ‘European Network for Epidemiological and Genetic studies: building a method to dissect complex genetic traits using essential hypertension as a disease model (HYPERGENES)’; 7 Program Ramowy Unii Europejskiej, 2008-2011, współbadacz;
- Konsorcjum ‘International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) od 2009, projekt niesponsorowany, współbadacz.

Moje osiągnięcia uzyskały następujące nagrody i wyróżnienia:

- Nagroda za najlepszą pracę naukową ‘Alberto Ferrari Poster Prize’ podczas zjazdu Joint Meeting ESH-ISH, Ateny 2014.

- Wyróżnienie w konkursie na najlepszy plakat w kategorii „Aspekty metaboliczne” podczas XII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w Szczecinie. 2010 rok.
- Zespołowa Nagroda Naukowa. Polska Akademia Nauk. Wydział Nauk Medycznych. 2007 rok.
- Nagroda za najlepszą pracę opublikowaną w czasopiśmie „Nadciśnienie Tętnicze” w latach 2004-2006.
- Pierwsza Nagroda Naukowa za rok 1999. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Prowadzę ponadto działalność recenzencką dla:

- Blood Pressure (Taylor & Francis);
- Hypertension (Lippincott Williams & Wilkins);
- BMC Cardiovascular Disorders (BioMed Central The Open Access Publisher);
- Medicine (Wolters Kluwer).

W ramach działalności organizacyjnej aktywnie uczestniczyłam w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych:

- Międzynarodowa Konferencja Towarzystwa ARTERY ‘Artery 2015’, 2015 rok, Kraków.
- XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, 2012 rok, Kraków.
- ‘Arterial Elasticity in Hypertension – Historical Perspectives and Recent Advances – ESH Satellite Symposium, 2011, Mediolan.
- ‘Nadciśnienie Tętnicze u Kobiet’. Sympozjum Satelitarne 14th European Meeting of Hypertension, 2004, Kraków.
- ‘Vascular Abnormalities in Hypertension’. Sympozjum Satelitarne 19-th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 12th European Meeting of Hypertension, 2002, Kraków.

Jestem członkiem następujących międzynarodowych i krajowych organizacji oraz towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (Sekretarz Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w kadencji 2015-2017).
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.
- Przynależność do Sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego:

- a. Klub 30 od;
- b. Echokardiografii;
- c. Prewencji i Epidemiologii;
- d. Kardiologicznego Rezonansu Magnetycznego i Tomografii Komputerowej;
- e. Choroby Serca u Kobiet ( Skarbnik Zarządu Sekcji w kadencji 2016-2018);
- f. Wad Zastawkowych Serca;
- European Society of Cardiology;
- European Association of Cardiovascular Imaging.

Moja działalność dydaktyczna obejmuje:

- Prowadzenie ćwiczeń i seminariów dla studentów Wydziału Lekarskiego (propedeutyka chorób wewnętrznych, kardiologia) w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w latach 2001-2005.
- Prowadzenie wykładów w ramach fakultetu z nadciśnienia tętniczego dla studentów Wydziału Lekarskiego w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w latach 2001-2010.
- Prowadzenie ćwiczeń, seminariów i wykładów dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców (propedeutyka chorób wewnętrznych, kardiologia) w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w latach 2003-2016.
- Prowadzenie zajęć fakultatywnych z echokardiografii dla Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców (propedeutyka chorób wewnętrznych, kardiologia) w Uniwersytecie Jagiellońskim Collegium Medicum w roku 2010.
- Współorganizacja i prowadzenie warsztatów z zakresu metodologii pomiarów ciśnienia centralnego i sztywności tętnic podczas:
  - a. 'Workshop on the characteristics of blood pressure and arterial measurements in South Africans and Europeans' w 2005 roku, Ghent;
  - b. XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w 2008 roku; Warszawa;
  - c. Posiedzenia Podkarpackiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 roku, Rzeszów;
  - d. Konferencji Kardiologii Prewencyjnej w 2014 roku, Kraków.

- Współorganizację i prowadzenie warsztatów echokardiograficznych 'od obrazu prawidłowego do patologii - systematyczne podstawy obrazowania i pułapki ilustrowane przypadkami klinicznymi' 2015-2016 rok.
- W okresie od listopada 2010 do sierpnia 2012 comiesięczne przygotowanie doniesień naukowych pt. „Nowości w medycynie – Nadciśnienie Tętnicze” dla wydawnictwa Medical Tribune.

Ponadto sprawuję opiekę naukową nad lekarzami w toku specjalizacji:

- Kierownik specjalizacji z kardiologii w I Klinice Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego jednego lekarza w latach 2011-2012 - ukończone szkolenie specjalizacyjne, egzamin zdany pozytywnie w 2016 roku.
- Aktualnie kierownik specjalizacji z kardiologii w I Klinice Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego dwóch lekarzy odpowiednio od 2013 i od 2014 roku.

Odbyłam staże naukowe w zagranicznych i krajowych ośrodkach badawczych:

- Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Faculty of Medicine and Health Sciences, Belgia. 22.01.2001-06.03.2001. Staż naukowy z zakresu metod badania własności elastycznych dużych naczyń tętniczych.
- Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Belgia. 01.03.2003-30.10.2003. Staż naukowy z zakresu statystyki epidemiologicznej, przy zastosowaniu oprogramowania SAS.
- Wiosenna Szkoła Nadciśnienia Tętniczego w Mikołajkach, zorganizowana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (12.05 -16.05.2004).
- University of Leuven, Belgia. 31.03-01.04.2005. Szkolenie z Echokardiografii SPEQLE (Software Package for Echocardiographic Quantification Leuven).
- Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego: Letnia Szkoła Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Visegrad, Węgry 24-30.09.2005.
- International School of 3D Ultrasonography, Wiedeń, Austria, 27-28.04.2006. Echocardiography and Myocardial Velocity Imaging Course.

- Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Belgia. 02.07.2010-14.07.2010 Staż naukowy z zakresu oprogramowania SAGE oraz opracowania baz danych fenotypów naczyniowych.
- Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Belgia. 05.10.2010-20.10.2010. Staż z echokardiografii w badaniach epidemiologicznych – akwizycja i analiza off-line.
- W latach 2012 - 2014 kilkakrotnie udział w spotkaniach roboczych konsorcjum badawczych IDACO oraz EPOGH w Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Belgia lub w czasie Zjazdów European Society of Hypertension.

Kraśnik, 14.09.2016

Aljoja Chwałko