

# **AUTOREFERAT**

OPIS DOROBKU I OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH

**Dr n. med. Robert Zymliński**

Katedra i Klinika Chorób Serca

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2018

## Spis treści

1. Imię i nazwisko.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	4
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2013 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311).....	5
a) <i>Tytuł osiągnięcia naukowego</i> .....	5
b) <i>Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny</i> .....	5
c) <i>Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania</i> .....	10
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	32
a) <i>Wykaz publikacji poza cyklem</i> .....	32
b) <i>Aktywność na zjazdach międzynarodowych i krajowych</i> .....	39
c) <i>Recenzowanie publikacji w czasopismach</i> .....	39
d) <i>Uczestnictwo w badaniach naukowych i projektach badawczych</i> .....	40
e) <i>Członkostwo w Towarzystwach Naukowych</i> .....	40
f) <i>Stáže w zagranicznych ośrodkach naukowych</i> .....	41
g) <i>Działalność organizacyjna i na rzecz propagowania nauki</i> .....	41
h) <i>Działalność naukowo-dydaktyczna</i> .....	41
i) <i>Nagrody i certyfikaty</i> .....	45

**1. Imię i Nazwisko:** Robert Zymliński

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

1996 - dyplom ukończenia Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu – Wydział Lekarski ( wówczas Akademii Medycznej )

2000 - uzyskanie I stopnia specjalizacji w zakresie Chorób Wewnętrznych Wrocław

2001 - uzyskanie dyplomy ukończenia Studiów Podyplomowych Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu – Studium Medycyny Społecznej i Zdrowia - Publicznego Menadżer Ochrony Zdrowia 2001 (wówczas Akademii Medycznej )

2005 – uzyskanie II stopnia specjalizacji w zakresie Chorób Wewnętrznych Wrocław

2008 - uzyskanie tytułu doktora n. medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt. : „Ocena stężenia homocysteiny w osoczu krwi u chorych na przewlekłą niewydolność serca ”. Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu - Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego. Promotor . Prof. Dr . hab. n. medycznych Piotr Ponikowski

2009 – uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie Kardiologii Łódź

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

1997-2001 młodszy asystent, asystent Oddział Chemioterapii Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

1997-2001 młodszy asystent, asystent Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego we Wrocławiu

2001-2004 asystent a następnie starszy asystent w Klinice Kardiologii Ośrodka Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego przy ul. Weigla 5 we Wrocławiu

2005-2009 starszy asystent w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej w Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego przy ul. Weigla 5 we Wrocławiu

2009-obecnie ordynator Oddziału Intensywnej Terapii kardiologicznej w Ośrodku Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego przy ul. Weigla 5 we Wrocławiu

2017 - obecnie adiunkt w Katedrze Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):**

a) *Tytuł osiągnięcia naukowego:*

*Uszkodzenie wielonarządowe w ostrej niewydolności serca: diagnostyka, patofizjologia i znaczenie prognostyczne.*

b) *Wykaz publikacji będących podstawą do sformułowania wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego w dziedzinie medycyny:*

Przedmiotem osiągnięcia naukowego jest jednotematyczny **cykl 10 publikacji**, z których w 5 jestem pierwszym autorem, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, o łącznej punktacji **IF: 54,672; pkt. MNiSW/KBN: 258,00** Na cykl składa się 7 prac oryginalnych (łączny **IF: 54,000; pkt. MNiSW/KBN: 223,00**) , 1 opis przypadków (**IF: 0,519; pkt. MNiSW/KBN: 15,00**), 1 praca poglądowa (**IF: 0,519 ; pkt. MNiSW/KBN: 15,00**) oraz jeden list naukowy ( **IF: 2,658; pkt. MNiSW/KBN: 30,00**).

1) Jan Biegus, **Robert Zymlński**, Joanna Szachniewicz, Paweł Siwołowski, Aleksander Pawluś, Waldemar Banasiak, Ewa A. Jankowska, Piotr Ponikowski.: Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality in 270 consecutive patients hospitalised due to acute heart failure in a single cardiology centre during one year *Kardiologia Polska*. 2011 T.69 nr 10; s.997-1005

**IF: 0,515**

**Pkt. MNiSW/KBN: 13,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, analizie statystycznej i interpretacji danych, przygotowaniu

piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

2) Jan Biegus, **Robert Zymlński**, Mateusz Sokolski, Sylwia Nawrocka, Paweł Siwołowski, Joanna Szachniewicz, Ewa A. Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Liver function tests in patients with acute heart failure  
Pol.Arch.Med.Wewn. 2012 T.122 nr 10; s.471-479

**IF: 1,833**

**Pkt. MNiSW/KBN:10,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, analizie statystycznej i interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

3) Ewa A. Jankowska, Monika Kasztura, Mateusz Sokolski, Marek Bronisz, Sylwia Nawrocka, Weronika Oleśkowska-Florek, **Robert Zymlński**, Jan Biegus, Paweł Siwołowski, Waldemar Banasiak, Stefan D. Anker, GerasimosFilippatos, John G.F. Cleland, Piotr Ponikowski.: Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure  
Eur.Heart J. 2014 Vol.35 no.36; s.2468-2476

**IF: 15,203**

**Pkt. MNiSW/KBN: 50,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, analizie statystycznej i interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

4). Mateusz Sokolski, **Robert Zymlński**, Jan Biegus, Paweł Siwołowski, Sylwia Nawrocka-Millward, John Todd, Malli Rama Yerramilli, Joel Estis, Ewa Anita Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Urinary levels of novel

kidneybiomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure Eur.J.HeartFail. 2017 Vol.19 no.6; s.760-767

**IF: 10,683**

**Pkt. MNiSW/KBN: 40,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, analizie statystycznej i interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

5). **Robert Zymliński**, Mateusz Sokolski, P. Siwołowski, Jan Biegus, S. Nawrocka, Ewa A. Jankowska, J. Todd, R. Yerramilli, J. Estis, W. Banasiak, Piotr Ponikowski.: Elevated troponin I level assessed by a new high-sensitive assay and the risk of poor outcomes in patients with acute heart failure Int.J.Cardiol. 2017 Vol.230; s.646-652

**IF: 4,034**

**Pkt. MNiSW/KBN:35,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji manuskryptu, zbieraniu i interpretacji danych , wyborze piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

6) **Robert Zymliński**, Jan Biegus, Mateusz Sokolski, Paweł Siwołowski, Sylwia Nawrocka-Millward, John Todd, Ewa A. Jankowska, Waldemar Banasiak, Gad Cotter, John G. Cleland, Piotr Ponikowski.: Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion Eur.J.Heart Fail. 2018 Vol.20 no.6; s.1011-1018

**IF: 10,683**

**Pkt. MNiSW/KBN:40,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, manuskryptu, zbieraniu i interpretacji danych, wyborze piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

7) **Robert Zymlński**, Mateusz Sokolski, Jan Biegus, Paweł Siwołowski, Sylwia Nawrocka-Millward, Justyna M. Sokolska, Marta Dudkowiak, Dominik Marciniak, John Todd<sup>4</sup>, Ewa A. Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski Multi-organ dysfunction/injury on admission identifies acute heart failure patients at high risk of poor outcome European Journal of Heart Failure (2018) doi:10.1002/ejhf.1378

**IF-10,683**

**Pkt. MNiSW/KBN: 40,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, manuskrypcie, zbieraniu i interpretacji danych, wyborze piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskrypcie. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

8) Jan Biegus, **Robert Zymlński**, Katarzyna Kulej, Joanna Szachniewicz, Waldemar Banasiak, Ewa Anita Jankowska, Piotr Ponikowski.: Zastosowanie lewosimendanu u chorych z ostrą niewydolnością serca z objawami małego rzutu minutowego serca: opis serii przypadków Kardiologia Pol. 2013 T.71 nr 3; s.275-278

**IF: 0.519**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badania, manuskrypcie, zbieraniu i interpretacji piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskrypcie. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

9) **Robert Zymlński**.: Ostra niewydolność serca: czy problem kończy się w dniu wypisu? Kardiologia Pol. 2013;71(7):721-722.

**IF: 0.519**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji manuskrypcie, interpretacji danych, wyborze piśmiennictwa, przygotowaniu i edycji tekstu manuskrypcie. Mój udział procentowy szacuję na 100%.



10) **Robert Zymliński**, Jan Biegus, Mateusz Sokolski, Ewa A. Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Validation of transurethral intra-abdominal pressure measurement in acute heart failure Pol.Arch.Med.Wewn. 2018 Vol.128 no.6; s.403-405

**IF: 2,658**

**Pkt. MNiSW/KBN:30,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji manuskryptu, zbieraniu i interpretacji danych, wyborze piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

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

## **WSTĘP**

Spośród chorób układu sercowo-naczyniowego ciągły wzrost częstości występowania występuje tylko w przypadku niewydolności serca ( NS ). Obserwowane wydłużenie życia populacji ogólnej, spektakularna poprawa rokowania w wielu przewlekłych chorobach, coraz doskonalsze leczenie farmakologiczne oraz inwazyjne m.in. choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego czy też zaburzeń rytmu paradoksalnie sprzyjają rozwojowi NS, która pozostaje nieuchronnym finałem wielu chorób układu krążenia. Wdrażanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca optymalnych strategii diagnostycznych, terapeutycznych oraz działań profilaktycznych pozwoliło na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat istotnie poprawić nie tylko przeżycie ale także jakość życia, zredukować konieczność hospitalizacji.

Niestety takiego oczekiwanego i spektakularnego postępu nie uzyskano jeszcze w ostrej niewydolnością serca ( ONS ). Ten wyjątkowo heterogenny etiologicznie, skomplikowany patofizjologicznie zespół chorobowy cechuje się niezadowalająco wysoką śmiertelnością wewnątrzszpitalną i poszpitalną oraz dużą częstością rehospitalizacji.

Jedną z przyczyn tego zjawiska jest złożona i nie do końca zrozumiała patofizjologia ONS. Duże zróżnicowanie fenotypowe, szereg różnorodnych zaburzeń hemodynamicznych ( m.in. zmiany systemowego i płucnego oporu naczyniowego, wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego, upośledzenie rzutu serca ), przewodnienie obejmujące akumulację ale także redystrybucję płynów, współistniejące zaburzenia metaboliczne oraz neurohormonalne mogą ostatecznie prowadzić do upośledzenia perfuzji systemowej. Naturalną konsekwencją tych procesów jest wtórna dysfunkcja, a w wielu przypadkach nieodwracalne uszkodzenie i niewydolność ważnych życiowo narządów. Niezależnie od patofizjologicznych różnic konsekwencje ONS można porównywać do znanego w intensywnej terapii zespołu niewydolności wielonarządowej, zespołu trudnego w leczeniu i obciążonego niekorzystnym rokowaniem.

Przykładami tego zjawiska u chorych z NS jest np. zespół sercowo – nerkowy, w którym pierwotne uszkodzenie serca prowadzi do wtórnego uszkodzenia

nerek poprzez wzajemne skomplikowane interakcje na poziomie hemodynamicznym i neurohormonalnym oraz wtórna dysfunkcja wątroby z rozwojem np. ostrego kardiogenego uszkodzenia ( np. zespół ACLI . ang. Acute Cardiogenic Liver Injury ). Znajduje to potwierdzenie w szeregu prac , rejestrach, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Niestety nie dysponujemy aktualnie wystarczającą wiedzą pozwalającą na pełne zrozumienie tych zależności, ich jasnego kontekstu klinicznego. Co więcej nie potrafimy jednoznacznie identyfikować chorych wysokiego ryzyka w całej populacji. Tym samym bardzo istotna wydaje się umiejętność zdefiniowania profilu chorych najwyższego ryzyka w tak zróżnicowanej grupie podobnie jak robimy do np. w stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrym zespołem wieńcowym poprzez wykorzystanie skali GRACE. Rodzi to naturalną potrzebę optymalnego wykorzystania dotychczasowych narzędzi oraz wdrażania do codziennej praktyki nowych coraz doskonalszych i powszechniej stosowanych platform diagnostycznych

Celem naukowym prezentowanego cyklu prac była ocena występowania zaburzeń wielonarządowych i metabolicznych oraz ich znaczenia rokowniczego u chorych z ostrą niewydolnością serca .

Analizie poddano chorych hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca w Klinice Kardiologii Ośrodka Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, a opiekunem naukowym cyklu był Prof. dr hab. Piotr Ponikowski.

## **ANALIZA POSZCZEGÓLNYCH PRAC**

Ad.1)

Ostra niewydolności serca (ONS) charakteryzuje się ciągle wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem , wynikającym z wysokiej śmiertelności wewnątrzszpitalnej i pozaszpitalnej oraz niezadowalająco dużej częstości rehospitalizacji. Celem prezentowanej pracy było kliniczne scharakteryzowanie oraz zidentyfikowanie czynników predykcyjnych śmiertelności wewnątrzszpitalnej w populacji chorych z ONS. W badaniu analizowano chorych włączonych do rejestru obejmującego wszystkich pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem ONS w Klinice Kardiologii od października 2008 do listopada 2009 r.

Analizowano wybrane parametry kliniczne oraz laboratoryjne przy przyjęciu oraz po 48 godzinach hospitalizacji.

Do badania włączono 270 chorych. Ogólna charakterystyka chorych była następująca : śr. wiek  $68 \pm 13$  lat, 71% populacji stanowili mężczyźni, 27% chorych miało rozp. ONS de novo , u 55% chorych etiologia uszkodzenie serca była zdefiniowana jako niedokrwienna, 56% chorych prezentowało zdekompensowaną przewlekłą niewydolnością serca, u 80% chorych przy przyjęciu stwierdzono zgodnie z wytycznymi profil mokry ciepły,. Śmiertelność wewnątrzszpitalna w badanej populacji wynosiła 8.5% (n = 23).

U chorych, którzy zmarli w porównaniu do chorych , którzy przeżyli hospitalizację stwierdzono istotnie statystycznie większą częstość występowania wstrząsu kardiogenego oraz izolowanej prawokomorowej niewydolności serca ( odpowiednio 17% vs 1% i 22% vs 2%;  $p < 0.001$ ), profilu hemodynamicznego zimnego -mokrego i zimnego-suchego ( odpowiednio 22% vs 2% i 17% vs 1%, ;  $p < 0.001$ ) oraz częstsze współistnienie ostrego zespołu wieńcowego (17% vs 7%).

W grupie chorych o lepszym rokowaniu w porównaniu do grupy chorych obarczonych większą śmiertelnością stwierdzano istotną różnicę w wysokości ciśnienia tętniczego oraz nieadekwatnym leczeniu moczopędnym ( odpowiednio 26% vs 4% oraz 45% vs 22%;  $p < 0.05$ ). Wyjściowa wartość średniego ciśnienia tętniczego wynosiła odpowiednio  $94 \pm 20$  vs  $79 \pm 19$  mm Hg. Stwierdzono także istotną statystycznie różnicę w stężeniu  $\text{Na}^+$  w obu grupach - odpowiednio  $140 \pm 4$  vs  $136 \pm 5$  mmol/L, (  $p < 0.001$ , dla obu analiz ).

W grupie chorych , którzy zmarli w porównaniu do pozostałych chorych stwierdzono bardziej zaawansowane zaburzenia narządowe : upośledzenie funkcji nerek ( stężenie kreatyniny odpowiednio 1.7 [1,1, 2.5] vs 1.2 [1,1 - 1.6] mg/dL, wyższe stężenia BUN, odpowiednio 40 [24- 65] vs 24 [19- 33] mg/dL;  $p < 0.05$ ), z istotnym pogorszeniem tych parametrów w trakcie dalszej hospitalizacji( wzrost stężenia kreatyniny 2.0 [1.2-2.5] vs 1.2 [0.9- 1.5] mg/dL, oraz BUN n64 [45- 77] vs 27 [19- 36] mg/dL;  $p < 0.01$ ). Wyjściowe stężenia peptydów natriuretycznych nie wykazywały różnic w obu grupach, wykazano natomiast istotnie niższe stężenie NT-pro-BNP w 48 h w grupie chorych o lepszym rokowaniu (3560 [1711, 6738] vs 11780 [5371, 18912] pg/mL;  $p < 0.01$ ). Różnica ta mogła wynikać z nieoptymalnej korekty przewodnienia, jako jednego z najważniejszych celów terapeutycznych i parametru decydującego o dysfunkcji nerek. Potwierdza to znany wpływ

podwyższonego ciśnienia żylnego na perfuzję nerkową – zjawisko to odgrywa fundamentalną rolę w uszkodzeniu wielonarządowym u chorych z ONS.

Prezentowana praca pozwoliła na dokonanie przejrzystej charakterystyki klinicznej chorych hospitalizowanych z powodu ONS. Intrygującą obserwacją jest zarejestrowanie relatywnie wysokiej śmiertelności w badanej populacji w porównaniu do innych rejestrów w tamtym okresie. Dla przykładu śmiertelność w Europejskich Rejestrach wynosiła od 3.8% (ESC-HF Pilot) do 6.7% (EHFS II) i 7.1% (FINN-AKVA). Uzyskane dane mogły wynikać z faktu, iż do Ośrodka w którym prowadzono obserwację kierowani byli i są pacjenci z całego regionu, zazwyczaj trudni i oporni na leczenie.

Dodatkowo w analizie wykazano zasadność sekwencyjnego monitorowania parametrów nie tylko klinicznych ale także metabolicznych w rozumieniu funkcji ważnych życiowo narządów oraz oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie hospitalizacji. Niekorzystna trajektoria zmian oraz brak odpowiedzi na leczenie pozwala na identyfikację chorych wysokiego ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego.

Ad. 2)

Istnieje wiele przesłanek potwierdzających, niekorzystne rokownicze znaczenie zaburzenia funkcji wielu ważnych życiowo narządów w trakcie epizodu ONS.

Z uwagi na znaczenie czynnościowe i metaboliczne niezwykle interesującym jest ocena zaburzeń funkcji wątroby u chorych z ONS.

Jest to bardzo heterogenne etiologicznie zjawisko, którego przyczyną może być m.in. zastój lub niedokrwienie, które generują szereg nieprawidłowości możliwych do klinicznego monitorowania dostępnymi testami służącymi do oceny funkcji wątroby.

Celem prezentowanej pracy była ocena częstości występowania zaburzeń funkcji wątroby u chorych z ONS i ich znaczenia rokowniczego.

Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników testów laboratoryjnych wykonywanych u chorych przy przyjęciu: stężenie bilirubiny, aminotransferaz (AST, ALT) oraz albumin. Wartości nieprawidłowe były definiowane jako stężenia przekraczające górną granicę normy (upper normal limit) dla bilirubiny, AST oraz ALT lub stężenie poniżej dolnej granicy normy (lower normal limit) dla albumin.

Analizie poddano 189 pacjentów hospitalizowanych z powodu ONS (śr. wiek 68 ±11 lat; mężczyźni, 68%; ONS de novo, 25%).

Przy przyjęciu stwierdzono podwyższone stężenia AST u 46% chorych, podwyższone stężenia ALT u 31% , bilirubiny u 33% oraz obniżone stężenia albumin u 44% chorych. W analizie wykazano , że tylko u 29 % chorych nie rejestrowano żadnych zaburzeń funkcji wątroby.

Czynnikami niezależnie związanymi z dysfunkcją wątroby były: wysokie stężenie hemoglobiny, NT=pro-BNP dla AST oraz ALT, wysokie stężenie hemoglobiny, hyponatremia oraz przeciążenie prawej komory dla bilirubiny, wysokie stężenia NT-pro-BNP dla albumin (dla wszystkich  $P < 0.05$ ). U 21 chorych u których wykonano pełne monitorowanie hemodynamiczne ( cewnikowanie prawego serca z wykorzystaniem cewnika Swana - Ganz ) tylko podwyższone stężenie bilirubiny niezależnie korelowało z wysokim ciśnieniem w prawym przedsionku (  $P < 0.005$ ).

Zwiększona śmiertelność 180 dniowa była związana z istotnie podwyższonym stężeniem AST oraz ALT ( definiowane jako trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy) oraz hypoalbuminemią

Przeprowadzona analiza wykazała, że u chorych z ONS uszkodzenie / dysfunkcja wątroby wyrażona poprzez podwyższone stężenia aminotransferaz, bilirubiny lub hypoalbuminemię jest zjawiskiem bardzo częstym. Tylko niecałe 30% chorych nie prezentowało cech dysfunkcji wątroby przy przyjęciu do szpitala

Ocena parametrów hemodynamicznych w podgrupie badanych chorych potwierdza dodatkowo znaczenie podwyższonego ciśnienia żylnego w patofizjologii zaburzeń perfuzji narządowej.

Co więcej zaobserwowane nieprawidłowości mają określone niekorzystne znaczenie prognostyczne i pozwalają identyfikować chorych wysokiego ryzyka. Powyższa obserwacja potwierdza tezę o wielonarządowym charakterze epizodu ONS i jego odległych konsekwencjach.

Ad. 3)

W ONS poza szeregiem zaburzeń hemodynamicznych także zaburzenia metaboliczne mogą odgrywać istotną rolę . Zaburzenia homeostazy na poziomie tkankowym wtórne do zaburzeń perfuzyjnych mogą prowadzić do upośledzenia ważnych czynnościowo procesów. Utrzymanie niezbędnej równowagi na poziomie komórkowym może być utrudnione w przypadku narastania niedoborów energetycznych. Postuluje się kluczową rolę jonów żelaza - mikroelementu niezbędnego do funkcjonowania i prawidłowego przebiegu wielu procesów

wewnątrzkomórkowych. Szczególnie wrażliwe na niedobór żelaza są tkanki i komórki o wysokim potencjale przemian i zapotrzebowaniu energetycznym ( mięsień sercowy, wątroba, nerki, mięśnie szkieletowe ), które zarazem są niezwykle wrażliwe na zaburzenia perfuzyjne .

Dysponujemy szeregiem danych o znaczeniu prognostycznym niedoboru tego czynnika w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego

W oparciu o dane dotyczące w/w zaburzeń obserwowanych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w prezentowanym badaniu postanowiono ocenić rokownicze znaczenie zaburzeń gospodarki oraz niedoboru Fe u chorych z ONS .

Celem pracy była próba zdefiniowania niedoboru żelaza u chorych z ONS w oparciu o ocenę poziomu hepcydyny oraz stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny ( solubletransferrin receptor - sTfR) w surowicy . Markery te są relatywnie prostym i możliwym do wykorzystania sposobem doraźnej szybkiej oceny zaburzeń metabolizmu żelaza. Ponadto zaplanowano ocenę częstości występowania oraz identyfikację czynników związanych z wystąpieniem tej nieprawidłowości. Dodatkowo zaplanowano ocenę rokowniczego znaczenia zaburzeń gospodarki Fe u chorych z ONS w trakcie 12 miesięcznej obserwacji.

Do badania włączono 165 chorych hospitalizowanych z powodu ONS ( śr. wiek 65+12 lat, , 81% mężczyźni, 31% chorzy z rozp. NS de novo ). Niedobór jonów żelaza prospektywnie definiowano jako: obniżony poziom hepcydyny w surowicy odzwierciedlający obniżone zapasy Fe (<14.5 ng/mL,) oraz podwyższone stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny ( solubletransferrin receptor - sTfR) odzwierciedlającego zwiększone zapotrzebowanie na żelazo na poziomie komórkowym (  $\geq 1.59$  mg/L )

Obniżone stężenie hepcydyny oraz podwyższone stężenie sTfR ( odzwierciedlające najpoważniejszy niedobór Fe ) stwierdzono u 37% chorych , izolowane podwyższone stężenia sTfR lub obniżone stężenia hepcydyny stwierdzono u odpowiednio 29 and 9% pacjentów, u 25% chorych stwierdzono prawidłowy status metabolizmu Fe. U chorych w pierwszej grupie stwierdzono bardziej nasilone objawy niewydolności serca ( obrzęki obwodowe ) oraz wyższe stężenia NT-proBNP oraz bardziej nasilone zaburzenia metaboliczne wyrażone wyższym stężeniem kwasu moczowego oraz niedokrwistością w porównaniu do pozostałych chorych ( $p < 0,055$ ). Grupa ta cechowała się większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną ( 5% vs 0% ). W okresie 12 miesięcznej obserwacji w całej badanej grupie stwierdzono 33 (20%)

zgonów. Pacjenci u których stwierdzono obniżone stężenie hepcydyny oraz podwyższone stężenie sTfR obarczeni byli niekorzystnym rokowaniem [(41% (95% CI: 29–53%)] w porównaniu do 2 pozostałych grup z izolowanym [15% (5–25%)] lub brakiem zaburzeń (0%) (P , 0.001).

Przedstawione badanie potwierdza wielowymiarowy charakter ONS. Pośród wielu stwierdzanych zaburzeń o charakterze czynnościowym (dysfunkcja nerek ,watroby ) u istotnego odsetka chorych obserwujemy zaburzenia i niedobory metaboliczne. Co więcej stwierdzenie tych zaburzeń identyfikuje chorych obarczonych wyjątkowo złym rokowaniem. Należy zauważyć , że poza samym faktem rokowniczym znaczenia tego zjawiska bardzo atrakcyjną z praktycznego i klinicznego punktu widzenia wydaje się być możliwość wdrażania celowanej farmakoterapii. Mając na uwadze możliwość suplementacji, niedobór Fe może stać się celem terapeutycznym. Aktualnie prowadzone są badania oceniające skuteczność takiej strategii

#### Ad.4)

Pogorszenie filtracji kłębuszkowej bądź wystąpienie cech uszkodzenia nerek u chorych z ONS jest zjawiskiem bardzo niekorzystnym. Współistnienie uszkodzenia nerek może komplikować przebieg choroby i dodatkowo odgrywać istotną rolę prognostyczną.

Niestety zjawisko to u chorych z ONS nie jest do końca zrozumiałe. Nie dysponujemy uniwersalną definicją uszkodzenia nerek, co więcej wykorzystanie klasycznych metod oceny filtracji kłębuszkowej nie uwzględnia specyficznych uwarunkowań, i dynamiki zmian w tej grupie chorych i nie pozwala na pełne i wczesne wykrycie funkcji nerek.

Heterogenność etiologiczna (zaburzenia perfuzyjne, przewodnienie, wpływ schorzeń systemowych, uszkodzenia jatrogenne ) budzi wiele kontrowersji i tworzy oczywistą potrzebę przededefiniowania dotychczasowych poglądów na temat rozpoznawania uszkodzenia i wtórnej niewydolności nerek w ONS. Pojawiają się przesłanki sugerujące konieczność weryfikacji roli i znaczenia klasycznego markera funkcji nerek jakim jest kreatynina. Jest to standardowa technika wykorzystywana w codziennej praktyce ale znane są oczywiste ograniczenia tej metody wynikające z dużej bezwładności. Postuluje się dodatkowo konieczność interpretacji dynamiki zmian stężenia tego parametru w korelacji ze stanem klinicznym w celu



identyfikacji chorych z tzw. prawdziwym uszkodzeniem nerek ( tzw. "trueWorseningRenalFaliure" ). Zrozumienie tego fenomenu może odgrywać istotną rolę w interpretacji i zróżnicowaniu obserwowanego często wzrostu stężenia kreatyniny w trakcie adekwatnego odwadniania z poprawą stanu klinicznego od rzeczywistego pogorszenia czynności nerek.

Możliwości oceny funkcji nerek poprzez wykorzystanie nowych biomarkerów analizowanych w próbkach moczu ( NGAL, KIM-1, CysC ) pozwala na zdecydowanie szybszą, bardziej precyzyjną i swoistą ocenę.

Celem prezentowanej pracy była ocena przydatności w rozpoznaniu oraz związku w/w biomarkerów z ryzykiem wystąpienia prawdziwego uszkodzenia nerek ( ang. True Worsening Renal Failure ) oraz ich znaczenia rokowniczego u chorych z ONS w odniesieniu do klasycznej oceny filtracji kłębuszkowej..

Zgodnie z przyjętą dotychczas definicją za pogorszenie funkcji nerek uznawano wzrost stężenia kreatyniny  $\geq 0.3$ mg/dL lub spadek filtracji kłębuszkowej  $>25\%$  [eGFR; n mL/min/1.73m<sup>2</sup> w/g Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD) w odniesieniu do wartości wyjściowej w trakcie pobytu w szpitalu.

Chorych z pogorszeniem funkcji nerek i obserwowanym w trakcie pobytu pogorszeniem stanu klinicznego lub brakiem poprawy lub też zgonem, lub koniecznością intensyfikacji leczenia zdefiniowano jako rzeczywiste / prawdziwe pogorszenie funkcji nerek.

Pozostałych pacjentów, u których wykazano, tylko izolowane zmiany kreatyniny/EGFR sklasyfikowano jako pseudo- uszkodzenie nerek ( and. pseudo - Worsening Raenal Failure ). Pacjentów poddano 12 miesięcznej obserwacji. Głównym punktem końcowym obserwacji badania była śmiertelność ogólna w okresie 12 miesięcy od wypisu ze szpital po przebytych epizodzie ONS.

Do badania włączono 132 chorych z ONS u , których dokonano sekwencyjnej oceny stężeń NGAL, uKIM-1 i CysC w próbkach moczu. z wykorzystaniem testu Highly sensitive immunoassay based on a single-molecule counting technology (Singulex, Alameda, CA, USA) przy przyjęciu oraz w 2 i 3 dniu hospitalizacji. Opierając się na w/w definicjach " True WRF "stwierdzono u 13 (10%) chorych , "pseudo-WRF" u 15 (11%) chorych natomiast brak cech pogorszenia funkcji nerek u pozostałych 104 (79%) chorych.

Prawdziwe uszkodzenie nerek częściej występowało u kobiet . W grupie tej w pierwszym oznaczeniu stwierdzono wyższe stężenia NT-proBNP, kreatyniny i

mocznika oraz wyższy stosunek stężenia albumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu w dniu 2, wyższe stężenia NGAL w moczu przy przyjęciu oraz w dniu 2 i 3 oraz wyższe stężenia KIM-1 w dniu 2 ( True-WRF vs. pseudo-WRF vs. without WRF, all  $P < 0.05$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w badanych parametrach pomiędzy pacjentami z pseudo oraz brakiem uszkodzenia nerek. W przeprowadzonej analizie modelu wieloczynnikowego podwyższone stężenia NGAL w moczu w każdym ocenianym punkcie czasowym oraz stężenia KIM-1 w dniu 2 pozostawały niezależnymi predyktorami prawdziwego uszkodzenia nerek ('true WRF).

W badanej populacji w okresie 12 miesięcznej obserwacji stwierdzono 36 (27%) zgonów. Nie wykazano istotnej statycznie różnicy w zgonach pomiędzy badanymi grupami ( 5 [38%] zgonów w grupie chorych z : true WRF, 2 [13%] zgony w wśród chorych z pseudo-WRF i 29 [28%] w grupie chorych bez uszkodzenia nerek,  $p=0.32$ .)

Natomiast w analizie jednoczynnikowej utrzymywanie się podwyższonego stężenia NGAL w moczu przy przyjęciu oraz w 2 i 3 dniu hospitalizacji było związane z wyższym ryzykiem zgonu (HR 1.29, 95% CI 1.00–1.67,  $P = 0.050$ ; HR 1.29, 95% CI 1.04–1.60,  $P = 0.018$ ; and HR 1.32, 95% CI 1.03–1.70,  $p=0.026$ , odpowiednio). Także podwyższone stężenie CysC w moczu w dniu 2 było związane z wyższą śmiertelnością (HR 1.35, 95% CI 1.08–1.68,  $P = 0.007$ ). Przy uwzględnieniu innych prognostykatorów ( istotnych we analizie jednoczynnikowej - skurczowe ciśnienie tętnicze, konieczność zastosowania amin katecholowych, początkowe stężenie NT-proBNP oraz mocznika) podwyższone stężenia NGAL w moczu przy przyjęciu (HR 1.39, 95% CI 1.03–1.87,  $P = 0.031$ ), w 2 dniu (HR 1.35, 95% CI 1.04–1.74,  $P = 0.022$ ) oraz w 3 dniu (HR 1.45, 95% CI 1.09–1.92,  $P = 0.011$ ) wraz z podwyższonym stężeniem CysC w dniu 2 (HR 1.34, 95% CI 1.08–1.68,  $P = 0.009$ ) były przepowiadały zwiększoną śmiertelności. Nie stwierdzono tej zależności przy obserwowanych podwyższonych stężeniach KIM-1.

Wyniki omawianego podania pokazały, że wykorzystanie nowych technik diagnostycznych daje szansę na bardziej precyzyjne opisanie zaburzeń narządowych u chorych z ONS. Markery uszkodzenia cewek nerkowych, a zwłaszcza NGAL w moczu pozwalają przewidzieć wystąpienie tzw. prawdziwego uszkodzenia nerek.

Utrzymywanie się podwyższonych stężeń w moczu biomarkerów takich ( NGAL CysC w trakcie hospitalizacji mimo leczenia identyfikuje chorych obarczonych niekorzystnym rokowaniem , istotnie większym ryzykiem zgonu poszpitalnego. Bez wątplenia analiza ta nie pozwala na pełne opisanie obserwowanych zaburzeń, wydaje się jednak ważną obserwacją sygnalizującą potrzebę przedefiniowania dotychczasowej wiedzy oraz zmiany strategii diagnostycznych u chorych z ONS zagrożonych uszkodzeniem nerek .

Ad. 5)

Towarzyszące epizodowi ONS zaburzenie funkcji lub nieodwracalne uszkodzenie narządów (serce, nerki, wątroba) może odgrywać istotną rolę w w progresji choroby. Za uszkodzenie mięśnia sercowego niezależnie od niekorzystnych zjawisk hemodynamicznych może odpowiadać szereg zaburzeń neuroendokrynych, aktywację czynników prozapalnych, nasilenie stresu oksydacyjnego.

Powszechnie stosowanym, praktycznym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego jest troponina sercowa . Interpretacja i użyteczność kliniczna obserwowanych zmian stężenia troponin u chorych z ONS pozostaje jednak kontrowersyjna. Pojawiają się bardzo interesujące przesłanki o określonym znaczeniu prognostycznym podwyższonych stężeń troponin. W części prac postuluje się znaczenie nawet niewielkich zmian w poziomie troponin jako dowodu na uszkodzenie miokardium i związanego z tym niekorzystnego rokowania ( podwyższonego ryzyka zgonu, zarówno wewnątrz- jak i poszpitalnego ). Wydaje się, że analiza trajektorii zmian może także służyć monitorowaniu skuteczności leczenia. Należy jednak dodać, że po dzień dzisiejszy nie mamy ustalonego precyzyjnego, uniwersalnego punktu odcięcia podwyższonego stężenia troponiny w ONS.

Niestety część dostępnych technik nie pozwala na wykrycie wczesnych, zwłaszcza niewielkich zmian stężeń., Wynika to z wykorzystywania w codziennej praktyce bardzo różnych, cechujących się różną czułością platform diagnostycznych, które sprawdzają się w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych ujawniających jednak pewne ograniczenia w diagnostyce ONS. .

Celem prezentowanej pracy była ocena wyjściowego poziomu oraz zmienności stężenia troponiny I w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji z wykorzystaniem nowej ultraczułej techniki laboratoryjnej ( immunoassay by single-molecule counting technology, Singulex, Alameda, USA; hs-TnI) przewyższającej znacznie swoją czułością dostępne testy. Dodatkowo przeprowadzono charakterystykę kliniczną chorych, oceniano związek dynamiki uszkodzenia miokardium z czasem hospitalizacji. oraz. Dodatkowymi punktami końcowymi badania była ocena zmienności objawów NS ( duszności ) w trakcie hospitalizacji oraz 12 miesięcznej śmiertelności sercowo- naczyniowej.

Do badania włączono 130 chorych z rozpoznaniem ONS (średni wiek:  $65 \pm 13$  lat, 77% mężczyzn), u których oceniono stężenia TnI przy przyjęciu, po 24 i 48 h. Podwyższone stężenie troponiny ( URL > 10.19 pg/mL) stwierdzono przy przyjęciu u 59% chorych , po 24 h u 61% chorych, a po 48 h u 58% chorych.

U pacjentów z podwyższonym stężeniem troponiny częściej występowała choroba niedokrwienna serca, przewlekła choroba nerek oraz cukrzyca.

Przeprowadzono analizę porównawczą uwzględniającą dynamikę zmian stężenia troponiny: okresie 48 godzin hospitalizacji. W oparciu o dane literaturowe wzrost definiowany jako zwiększenie stężenia >20% wartości wyjściowej stwierdzono u 25 chorych, spadek >20% wartości wyjściowej u 37 chorych , a brak zmiany stężenia określony jako zmienność <20% wartości wyjściowej u 55 chorych.

Podwyższone przy przyjęciu stężenia troponiny wiązały się w większy nasileniem objawów NS ( dusznością ), nie wykazano natomiast takiej zależności przy rejestrowanych dynamicznych zmianach stężenia w trakcie hospitalizacji.

W badanej populacji w okresie 12 miesięcznej obserwacji stwierdzono 32 zgony ( 25% ) z przyczyn sercowo- naczyniowych . Podwyższone początkowe oraz szczytowe stężenia troponiny nie przewidywały zwiększonej śmiertelności. .

Wykazano natomiast istotny związek wzrostu stężenia troponiny u chorych z dynamiczną zmianą stężenia ( definiowaną jako wzrost >20% wartości wyjściowej, niezależnie czy było to stężenie powyżej, czy też poniżej normy ) ze zwiększoną 12 miesięczną śmiertelnością sercowo-naczyniową w porównaniu do pozostałych chorych [ HR (95% CI: 3.22 (1.52–6.82)p=0.002.]

Przeprowadzone badanie wykazało, że u 60 % chorych z ONS obserwuje się podwyższone stężenia troponin sercowych w okresie pierwszych 48 godzin hospitalizacji. Dodatkowo monitorowanie zmian stężenie poprzez wykorzystanie

ultraczułej platformy diagnostycznej ( wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej ) w trakcie hospitalizacji mimo prowadzonego leczenia identyfikuje chorych obarczonych gorszym rokowaniem. Jest to bez wątplenia dowód na postulowany destrukcyjny charakter epizodu ONS, prowadzącego do uszkodzenia ważnych narządów.

Potwierdza to zasadność znacznie szerszego monitorowania stanu chorego, przebiegu i odpowiedzi na leczenie w ONS. Jak pokazała w/w analiza nawet niewielkie uszkodzenie miokardium, możliwe do detekcji przy użyciu bardzo czułych metod może niezależnie wpływać na gorsze rokowanie u chorych z ONS.

Ad.6)

Znaczenie podwyższonego stężenia laktatów u chorych w stanie ciężkim, często krytycznym ( np. we wstrząsie septycznym, wstrząsie kardiogenym ) hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii jest dobrze znane. Parametr ten jest relatywnie prostym , łatwo mierzalnym markerem m.in. hipoperfuzji , wynikającej przede wszystkim z hipoksji na poziomie tkankowym i związanym z tym nasileniem mało wydajnej energetycznie glikolizy beztlenowej, w której w cyklu przemian kwasu pirogronowego powstają mleczany. Nasilająca się hypoksja komórkowa , wtórna do nieadekwatnej perfuzji generuje wzrost stężenia tego metabolitu.

Marker ten jak wspomniano powyżej znalazł praktyczne zastosowanie w ocenie stopnia zaburzeń metabolicznych głównie u chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii. Stał się ważnym i pomocnym narzędziem w prognozowaniu i identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka zgonu, w podejmowania decyzji terapeutycznych i oceny odpowiedzi na leczenie. Nie ma żadnych wątpliwości co do sensu i korzyści z zastosowania tego parametru w ocenie chorych w stanach zagrożenia życia.

Tym bardziej interesującym wydaje się być zachowanie tego markera u chorych z ostrą niewydolnością serca (ONS), której istotą zgodnie z definicją jest nieadekwatna do aktualnych potrzeb perfuzja systemowa. Wykluczając chorych z cechami wstrząsu, z jawnymi klinicznie cechami hypoerfuzji w pozostałej populacji występuje szereg mechanizmów, które mogą potencjalnie wpływać na metabolizm i akumulację mleczanów. Zaburzenia hemodynamiczne ( wysoki systemowy opór naczyniowy, niski rzut serca , wysokie ośrodkowe ciśnienie żyłne), nadmierna aktywacja neurohormonalna i pobudzenie układu współczulnego prowadzą wtórnego

zaburzenia przepływu krwi przez wątrobę i nerki oraz do zaburzeń na poziomie mikrokrążenia. Mechanizmy czy to na drodze wzmożonej syntezy, czy też poprzez upośledzenie eliminacji m.in., przez wątrobę (narząd ten w cyklu Corie w warunkach prawidłowych skutecznie metabolizuje mleczany) mogą prowadzić do wzrostu stężenia laktatów.

dane te stały się przesłanką do podjęcia próby oceny częstości występowania podwyższonego stężenia mleczanów (definiowanego zgodnie z obowiązującym piśmiennictwem jako wartość  $>2$  mmol/L) u chorych z ONS przy przyjęciu do szpitala.

W niniejszej pracy po raz pierwszy zaproponowano uwzględnienie w stratyfikacji ryzyka ocenę wyjściowego stężenia mleczanów u chorych z ONS. Jak dotychczas dane dotyczące znaczenia podwyższonego stężenia mleczanów u chorych z ONS są niezwykle skąpe,

Punktami końcowymi badania były poza dokonaniem klinicznej charakterystyki klinicznej, ocena częstości występowania i konsekwencji rokowniczych podwyższonego stężenia mleczanów przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z ONS bez jawnej klinicznych cech hypoperfuzji. Oceniano śmiertelność całkowitą oraz częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w rocznej obserwacji.

Do badania włączono 237 pacjentów z ONS (średnia wieku  $67 \pm 12$  lat, 70% mężczyzn) bez jawnych klinicznie objawów hipoperfuzji obwodowej - 'profil ciepły hemodynamiczne' (chorzy podlegali dokładnej ocenie zgodnie z algorytmem diagnostycznym rekomendowanym w Wytycznych dotyczących leczenia chorych z ostrą niewydolnością serca). Mediana stężenia mleczanów ocenianych przy przyjęciu wynosiła 1,8 (1,5 - 2,4) mmol/L.

U 103 (43%) pacjentów zanotowano podwyższone stężenie mleczanu ( $\geq 2$  mmol/L).

U chorych tych, w porównaniu do chorych z prawidłowym stężeniem mleczanów zanotowano cechy uszkodzenia narządowego wyrażonego podwyższonym stężeniem wysoko czułej troponiny I [15,4 pg/mL (8,5 - 26,1) vs 9,9 (4,3; 19,6) pg/mL] oraz aminotransferazy asparaginianowej [28 IU/L (20; 44) vs 24 (19; 36) IU/L].

W tej grupie zaobserwowano także wzrost stężenia NGAL podczas pierwszych 48 h, jako markera uszkodzenia nerek w ostrej fazie NS mimo prowadzonego leczenia, przy obserwowanym spadku u chorych z prawidłowym wyjściowym mleczanu [1,9 (-3,2; 9,7) vs. -1,3 (-13,9; 5,6)  $\mu\text{g/dL}$ ;  $P < 0,05$ ].

Dodatkowo stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w stężeniu endoteliny-1, jako markera m.in. nasilonej wazokonstrykcji ( $12.1 \pm 6.2$  vs  $9.3 \pm 3.9$  pg/mL) ( $P < 0,05$ ).

Przeprowadzona analiza rokownicza wykazała istotnie wyższą śmiertelność 12 miesięczną u chorych z podwyższonym w porównaniu do chorych z prawidłowym stężeniem mleczanu, odpowiednio 36% vs 21%; ( $P < 0,05$ ).

W analizie wieloczynnikowej, do której włączono wszystkie czynniki istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej, niezależnym predykatorem zgonu w obserwacji 1-roczej było podwyższone stężenie mleczanów ( $HR$  1.24, 95% CI 1.08 – 1,41;  $P < 0,05$ ).

Podsumowując wyniki badania można stwierdzić iż zaobserwowane u chorych z ONS przy przyjęciu podwyższone stężenie mleczanów identyfikuje chorych o istotnie gorszym rokowaniu odległym. Zjawisko to można tłumaczyć bardziej zaawansowanymi zaburzeniami czynnościowo-metabolicznymi, z wtórnym nasileniem przemian beztlenowych i upośledzeniem ich eliminacji, trudnych do oceny klinicznej przy braku jawnych klinicznie cech hypoperfuzji. Co ważne jak pokazała prezentowana analiza jest to niezależny czynnik prognostyczny, który w tej szczególnej populacji pozwala identyfikować chorych o istotnie gorszym rokowaniu, pozwalając na dodatkowe bardziej precyzyjne fenotypowanie chorych.

Oczywiście ostateczna użyteczność tego markera wymaga dalszych badań, zwłaszcza w kontekście dynamiki zmian stężenia w trakcie hospitalizacji i monitorowania skuteczności leczenia.

Ad.7)

Dysponując danymi na temat znaczenia izolowanych zaburzeń/uszkodzenia ważnych życiowo narządów u chorych z ONS w naturalny sposób zadajemy sobie pytanie jakie jest kliniczne znaczenie, także w kontekście rokowniczym stwierdzenie jednoczesowej dysfunkcji kilku narządów. Pytanie to staje się jeszcze bardziej interesujące i zasadne w przypadku odniesienia do roli wielonarządowego charakteru zaburzeń, ocenianego w intensywnej terapii poprzez wykorzystanie np. skali SOFA lub APACHE.

Celem prezentowanej pracy była ocena konsekwencji rokowniczych niewydolności wielonarządowej i ( uszkodzenie serca, nerek i wątroby ) jaka towarzyszyć może epizodowi ONS.

Obserwacji poddano 284 chorych z rozpoznaniem ONS prezentujących najczęstszy profil kliniczny - mokry ciepły. Z obserwacji wyłączono chorych z jawnymi cechami hypoperfuzji lub wstrząsu kardiogenego. Uszkodzenie mięśnia sercowego zdefiniowano jako podwyższenie stężenia troponiny sercowej  $>0.056$  ng/mL, uszkodzenie/dysfunkcję nerek jako obniżenie e GFR  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> oraz uszkodzenie wątroby przy spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 3-krotnie podwyższone stężenie AST i ALT powyżej górnej granicy normy, podwyższenie stężenia ( $>114$  IU/L oraz  $>105$  IU/L odpowiednio), podwyższone stężenie bilirubiny  $>1.3$  mg/mL) oraz obniżone stężenie albumin  $<3.5$  mg/dL] ocenianych przy przyjęciu do szpitala

Pierwotnym punktem końcowym badania było wystąpienie pogorszenia niewydolności serca w czasie pierwszych 48 godzin hospitalizacji mimo leczenia oraz ocena 12-miesięcznej śmiertelności ogólnej.

Przy przyjęciu cechy uszkodzenia/dysfunkcji narządów (serca, nerek i wątroby) stwierdzono odpowiednio u 38%, 50%, i 54% chorych. Badaną populację podzielono na 4 podgrupy. Brak uszkodzenia narządowego, uszkodzenie 1, 2 lub 3 narządów. Stwierdzono u odpowiednio 17%, 36%, 35%, 12% chorych. Wyjściowa kliniczna charakterystyka oraz profil etiologiczny, chorych były porównywalne.

12-miesięczne przeżycie w grupie chorych z uszkodzeniem,/dysfunkcją 3 narządów było istotnie niższe w porównaniu do chorych z uszkodzeniem 2, 1 lub brakiem cech uszkodzenia narządowego (odpowiednio 46%, HR 6.75, 95%CI, [2.52–18.13]; 67%; HR 3.54, 95% CI [1.38–9.08]; 84%; HR 1.58, 95% CI [0.58–4.30]; 90%;  $P < 0.01$ ).

W grupie chorych z uszkodzeniem 2 lub 3 narządów częściej dochodziło do nasilenia objawów NS w trakcie hospitalizacji w porównaniu do chorych z uszkodzeniem 1 narządu lub brakiem cech uszkodzenia (37% vs. 38% vs. 23% vs. 21%,  $P < 0.05$ ).

Badanie to dostarczyło kilku bardzo istotnych informacji. Wykazano, że w grupie i chorych uznawanych za sprawą prezentowanego profilu za populację lepiej rokującą bardzo częstym zjawiskiem jest obecność uszkodzenia narządowego przy przyjęciu. Zaledwie 17% chorych nie prezentowało żadnej dysfunkcji zdefiniowanej kryteriami badania. Chorzy z cechami wielonarządowego uszkodzenia charakteryzowali się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem oraz przebiegiem klinicznym. Wyniki badania mogą być przesłanką do bardziej precyzyjnego fenotypowania chorych z



ONS w celu identyfikacji, także w grupie o wyjściowo korzystnym klinicznie profilu , pacjentów wysokiego ryzyka. Jest to także dowód na systemowy, wielonarządowy charakter ONS.

Ad.8)

Leczeniu ostrej niewydolności serca u części chorych wymaga zastosowania leków poprawiających kurczliwość mięśnia sercowego w celu uzyskania adekwatnej perfuzji systemowej. Jednym z leków, którego użycie należy rozważyć w leczeniu chorych z objawami niskiego rzutu minutowego serca, jest lewosimendan. Cząsteczka ta poprzez unikatowy mechanizm działania odmienny od klasycznych leków inotropowo dodatnich nie tylko poprawia kurczliwość mięśnia sercowego, ale także wykazuje właściwości zodylatacyjne. Lekten poprzez wiązanie się z podjednostką sercowej troponiny C uwrażliwia kardiomiocyty na jony wapnia (bez podwyższania stężenia  $Ca^{2+}$  wewnątrzkomórkowego), przez co zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego. Odbywa się to bez wpływu na wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP, a przez to bez wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co odróżnia lewosimendan od innych, „klasycznych” leków inotropowo dodatnich. Ponadto lewosimendan powoduje aktywację błonowych kanałów potasowych w naczyniach obwodowych, co skutkuje ich relaksacją. Konsekwencją tego jest redukcja obciążenia wstępnego i następczego, spadek oporu płucnego i obwodowego, a także poprawa perfuzji wieńcowej

W prezentowanej pracy przedstawiono opis 5 chorych, u których zastosowano lewosimendan, monitorując precyzyjnie efekty hemodynamiczne zastosowanego leku. Wszyscy pacjenci (mężczyźni) byli hospitalizowani na Oddziale Kardiologii 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2007–2009 z powodu AHF. Średnia wieku wynosiła  $59 \pm 12$  lat, wszyscy byli w IV klasie wg klasyfikacji NYHA (New York Heart Association). W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu u wszystkich chorych stwierdzono cechy ostrej niewydolności serca: dominującym objawem była duszność spoczynkowa i objawy małego rzutu minutowego serca, u 3 chorych dodatkowo zaobserwowano objawy przewodnienia.

Mimo stosowania intensywnej farmakoterapii: furosemid i.v. (100% pacjentów), dobutamina (100%), diuretyki tiazydowe (60%), digoksyna (60%), dopamina (20%),

norepinefryna (20%), nitrogliceryna (20%) (tab. 2) nie uzyskano poprawy stanu klinicznego, ujemnego bilansu płynowego (u chorych z cechami przewodnienia) i ustąpienia duszności spoczynkowej. Z uwagi na brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie u wszystkich chorych wykonano pomiary hemodynamiczne cewnikiem Swana-Ganza.

Uzyskano następujące parametry hemodynamiczne :skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) > 85 mm Hg, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP) > 18 mm Hg, wskaźnik sercowy (CI) < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>, systemowy opór naczyniowy (SVR) > 1400 dyn × s/cm<sup>5</sup>]. Kliniczny i hemodynamiczny profil chorych, brak odpowiedzi na leczenie uzasadniał zastosowanie leku o działaniu inotropowo dodatnim ( niski wskaźnik sercowy ) oraz wazodylatacyjnym ( wysoki systemowy opór naczyniowy ) pacjentów zakwalifikowano . Chorym podano 24 godzinny ciągły wlew levosimendanu leku w najniższej rekomendowanej dawce 0,05 µg/kg/min z pominięciem dawki nasycającej ( bolusa).

Po 24-godzinnej infuzji stan kliniczny wszystkich chorych uległ poprawie — stwierdzono istotną poprawę samopoczucia, ustąpienie duszności i zmniejszenie obrzęków obwodowych (u osób z obrzękami), uzyskano sprawna diurezę przywracając prawidłowy bilans płynowy.

W wyniku zastosowanego leczenia zaobserwowano trend w kierunku zwiększenia rzutu serca (CO) 47 ± 8 vs. 59 ± 11 ml (p = 0,13); pojemności minutowej serca (SV) 3,2 ± 0,7 vs. 4,3 ± 1,1 l/min (p = 0,13), wskaźnika pracy wyrzutowej lewej komory (LVSWI) 16 ± 4 vs. 26 ± 3 gm/m<sup>2</sup> (p = 0,07) oraz trend w kierunku obniżenia średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAM) 42 ± 6 vs. 32 ± 8 mm Hg (p = 0,07), PCWP 24 ± 3 vs. 14 ± 4 mm Hg (p = 0,07) i ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP) 8 ± 5 vs. 3 ± 1 mm Hg (p = 0,13) .

Poza hypotonią nie obserwowano innych zdarzeń niepożądanych. Wszyscy chorzy zostali wypisani do domu i przeżyli 30 dni od wypisu ze szpitala.

W prezentowanej pracy wykazano korzystny wpływ leku na poprawę stanu klinicznego oraz parametrów hemodynamicznych (zwiększenie CO, SV, spadek PCWP). Podczas podawania leku nie wystąpiły poważne działania niepożądane — zanotowano obecność dodatkowych pobudzeń komorowych (bez złożonych arytmii), co można wiązać z infuzją leku. Istotne jest brak wystąpienia odpornej na leczenie hipotonii, co zapewne wynikało z przyjętego protokołu dawkowania i podawania preparatu.

Prezentowana obserwacja pokazuje, że lewosimendan może być rozważany jako alternatywna forma leczenia chorych z ONS. Szczególnie w sytuacji braku skuteczności standardowej terapii. Należy jednak zauważyć, że kluczowa dla uzyskania korzyści tej formy leczenia jest staranna kwalifikacja chorych obejmująca precyzyjne sprofilowanie zaburzeń hemodynamicznych ( niskie CO, wysokie PCWP, podwyższony SVR ).

Ad. 9)

W prezentowanym artykule zostały opisane zagadnienia dotyczące problematyki diagnostyki i leczenia ONS w oparciu o analizę badania przeprowadzonego przez Marcinkiewicza obejmującą 2 letnią obserwację chorych leczonych z powodu kardiogenego obrzęku płuc.

U ok. 1/3 chorych przyczyną AHF był ostry zespół wieńcowy (ACS): u 69% zawał z uniesieniem, u 31% bez uniesienia odcinka ST. Zabiegi przezskórnej rewaskularyzacji przeprowadzono u 2/3 leczonych. Migotanie przedsionków, które rozpoznano u 38% osób, tylko w 4% przypadków było bezpośrednio związane z epizodem AHF. Śmiertelność 12- i 24-miesięczna w badanej grupie wynosiła odpowiednio 26% i 45%.

Wyjątkowo wyselekcjonowany charakter chorych nie pozwala jednak odnieść tych danych do ogólnej populacji po epizodzie ONS. Autorzy w swej retrospektywnej analizie zwrócili uwagę na rokownicze znaczenie funkcji mięśnia sercowego ( masa lewej komory i wymiar końcowo rozkurczowy prawej komory.). Dodatkowo wykazali, że w badanej grupie chorych odwracalność przyczyny ONS ( ostry zespół wieńcowy ) determinuje lepsze rokowanie, z kolei zapalenie płuc było czynnikiem zwiększonej śmiertelności.

Obserwacja ta potwierdza fundamentalne znaczenie fenotypowania chorych z ONS i związanej z tym szybkiej identyfikacji czynników sprawczych i ich sprawne usunięcie zgodnie z algorytmem postępowania rekomendowanym przez Europejskie i Polskie Towarzystwa Kardiologiczne. Zastosowanie w trybie pilnym zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji w przypadku ok. 30% chorych z ACS i obrzękiem płuc w korzystny sposób wpłynęło na losy leczonych, potwierdzając wcześniejsze dane wskazujące, że ta forma terapii jest postępowaniem z wyboru.

Dodatkowym walorem pracy jest zaraportowane przez Autorów częste współistnienie zapalenia płuc u chorych z ONS. Przez wiele lat istniało wiele kontrowersji dotyczących obiektywnego potwierdzenia zapalenia płuc i zasadności rozpoczynania terapii antybiotykami w trakcie ostrej dekompensacji układu krążenia. Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej możliwości oznaczania stężeń mózgowych peptydów natriuretycznych oraz prokalcytoniny i białka C-reaktywnego rozpoznawanie zapaleń płuc u pacjentów z AHF stało się bardziej zobiektywizowane (obok wywiadu, badania przedmiotowego, RTG klatki piersiowej i echokardiografii). Problem infekcji dróg oddechowych w przebiegu AHF był przedmiotem badania BACH (Biomarkers in the Assessment of Congestive Heart Failure). Autorzy wykazali, że decyzja o włączeniu antybiotykoterapii u chorych z podwyższonymi, w odróżnieniu od prawidłowych, wartościami stężeń prokalcytoniny przekładała się na znamienne lepsze rokowanie.

Niezależnie od w/w walorów pracy niestety w badanej populacji nie oceniano rokowniczego znaczenia uznanych markerów, takich jak: peptydów natriuretycznych, troponin sercowych (zwłaszcza u chorych, u których rozpoznano ACS), wartości ciśnienia tętniczego stwierdzanych przy przyjęciu. Brak danych o farmakoterapii w okresie poszpitalnym, utrzymaniu i optymalizacji dawek leków, takich jak: beta-adrenolityki, inhibitory enzymu konwertującego, antagoniści receptora mineralokortykosteroidowego pozwoliłyby na uzyskanie pełniejszego obrazu chorych z ONS.

W komentarzu tym zwrócono uwagę na konieczność profilowania chorych z ONS oraz poszukiwania nowych i wykorzystywania znanych markerów stratyfikacji ryzyka.

Ad 10)

Ciśnienie panujące wewnątrz jamy brzusznej jest jednym z najważniejszych czynników decydujących o sprawnej perfuzji narządowej. najbardziej jaskrawym przykładem tego zjawiska jest tzw zespół nadciśnienia wewnątrzbrzusznego, w którym dochodzi do dramatycznego pogorszenia perfuzji narządowej. Wynika to zaburzenia tzw. gradientu perfuzyjnego, który definiujemy jako różnicę pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym, a ciśnieniem panującym w jamie brzusznej. W

warunkach prawidłowych śr. ciśnienie w jamie brzusznej osiąga wartości poniżej 5mmHg, za prawidłowy gradient perfuzyjny uznaje się wartość 60mmHg.

U chorych z ONS z cechami przewodnienia, nie zawsze widocznego w badaniu fizykalnym gradient ten bywa istotnie zmniejszony. Wodobrzusze, bierne przekrwienie narządów mogą istotnie podwyższać ciśnienie w jamie brzusznej. Zjawisko to jest częstym powodem pogorszenia funkcji nerek u chorych z ONS. Wczesna identyfikacja tego rodzaju zaburzeń ma określone implikacje kliniczne, pozwala modyfikować terapię.

Bezpośredni pomiar tego parametru jest możliwy poprzez nakłucie jamy otrzewnowe lub poprzez metody mniej inwazyjne, wykorzystujące cewnik Foleya wprowadzany do pęcherza moczowego.

Zazwyczaj ocenę tego parametru stosuje się u chorych w stanie ciężkim, często krytycznym, wentylowanych mechanicznie, po rozległych urazach leczonych w oddziałach intensywnej terapii.

Celem omawianego badania była ocena możliwości wykorzystania tej techniki oraz zwalidowania dokładności pomiaru u chorych z ONS i cechami przewodnienia

Prospektywnej obserwacji poddano 8 chorych leczonych w macierzystym Ośrodku z powodu ONS, u których z uwagi na wodobrzusze zaplanowano wykonanie paracentezy odbarczającej. U wszystkich chorych monitorowano diurezę poprzez założony cewnik Foleya.

Ciśnienie wewnątrzbrzuszne było mierzone simultanicznie dwiema metodami poprzez kaniulę punkcyjną wprowadzoną w trakcie paracentezy do jamy otrzewnowej oraz poprzez cewnik w pęcherzu moczowym. Pomiaru były dokonywane przed odbarczeniem jamy otrzewnowej. Do pomiaru wykorzystano wystandaryzowane linie do pomiaru ciśnień (Edwards Lifesciences, Irvine, California). Do badania włączono 8 chorych (7 mężczyzn, śr. wiek 62 lata, dominowała niedokrwienność etiologia NS, Śr. skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 94mmHg, śr. funkcja skurczowa lewej komory 29%, śr. stężenie kreatyniny 163.5 μmol/l, sodu 136 mmol/l. W trakcie procedury ewakuowano śr. 4.267 ml płynu. Uzyskane śr. wartości ciśnienia wewnątrzbrzusznego mierzonego bezpośrednio w trakcie nakłucia jamy otrzewnowej i poprzez cewnik Foleya w pęcherzu moczowym wynosiły odpowiednio 13.75 mmHg oraz 12.75 mm Hg (P >0.05). Wykazano wysoką zgodność dwóch metod pomiaru, korelacja wynosiła r=0,95, p<0,01.

W prezentowanej pracy wykazano zadowalającą zgodność wyników pomiaru ciśnienia wewnątrzbrzusznego u chorych z ONS i cechami przewodnienia. Wydaje się zasadnym wykorzystywanie tego parametru ( pomiar mniej inwazyjny poprzez pęcherz moczowy ) do obiektywizowania stanu hemodynamicznego chorych, zwłaszcza w przypadku niewyjaśnionej dysfunkcji nerek, zwłaszcza u chorych bez ewidentnych cech wodobrzusza ale z podejrzeniem przewodnienia. Uzyskane informacje mogą być przesłanką do modyfikacji i optymalizacji leczenia .

## **PODSUMOWANIE**

Przedstawiony cykl publikacji jest próbą poszerzenia aktualnej wiedzy o złożonej problematyce i patofizjologii ONS w oparciu o klasyczne metody diagnostyczne ale także poprzez wykorzystanie nowych platform diagnostycznych.

Wyniki prezentowanych prac pokazały , że istnieje uzasadniona potrzeba poszukiwania precyzyjnych wychodzących poza aktualne standardy metod identyfikacji chorych obciążonych złym rokowaniem . Mimo postępu i poprawy losów chorych z przewlekłą niewydolnością serca, śmiertelność wewnątrzszpitalna i pozaszpitalna , konieczność rehospitalizacji pozostają niezadowalająco wysokie u chorych z ONS .

Zaprezentowany cykl prac jest próbą stworzenia nowego spojrzenia na problem ONS, z wyraźnym zaakcentowaniem systemowego charakteru tego zespołu klinicznego. Należy zwrócić uwagę na praktyczny wymiar przedstawionych wyników, co powinno mieć bezpośredni wpływ na sposób diagnostyki oraz leczenia.

Szersze stosowanie wielomarkerowej oceny w codziennej praktyce klinicznej umożliwi dzięki temu modyfikację prowadzonego leczenia i powinny przełożyć się na poprawę wyników długoterminowych.

Według wiedzy autora jest to pierwszy w Polsce oparty na materiale jednego ośrodka cykl publikacji poświęcony wykorzystaniu oceny i znaczenia rokowniczego wielonarządowych zaburzeń obserwowanych u chorych z ONS. . Najważniejsze wnioski z cyklu są następujące:

- U chorych z ONS obserwuje się częste występowanie uszkodzenia/dysfunkcji wielu narządów - nerek, wątroby i miokardium
- Uzasadnionym jest monitorowanie stopnia uszkodzenia. dysfunkcji narządów przy przyjęciu chorych do szpitala
- Uzasadnione jest wykorzystywanie wysokoczułych testów pozwalających na wykrycia nawet niewielkich zmian stężeń troponin w trakcie hospitalizacji w celu identyfikacji chorych obarczonych złym rokowaniem.
- Uzasadnione jest posługiwanie się platformami diagnostycznymi wykorzystującymi nowe, czulsze biomarkery uszkodzenia nerek ( , nGAL, KIm - 1, CysC )
- Monitorowanie dynamiki zmian stężeń markerów uszkodzenia miokardium, wątroby oraz nerek w trakcie leczenia pozwala na identyfikację chorych obarczonych złym rokowaniem
- U chorych z ONS czynnikiem niekorzystnym rokowniczo jest stwierdzenie zaburzeń metabolicznych związanych z niedoborem żelaza
- Ocena stężenia laktatów pozwala na identyfikację zaawansowanych zaburzeń metabolicznych przy braku klinicznych cech hypoperfuzji u chorych z ONS.
- Stwierdzenie wyjściowego uszkodzenia wielonarządowego podczas epizodu ONS identyfikuje chorych z niekorzystnym rokowaniem
- Wyniki prezentowanego cyklu prac są przesłanką do zmiany strategii fenotypowania chorych z ONS w celu identyfikacji chorych obarczonych niekorzystnym przebiegiem wewnątrzszpitalnym i złym rokowaniem

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:**

Po wyłączeniu 10 prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego, mój dorobek naukowy stanowią 24 artykuły pełnotekstowe o łącznej punktacji **IF:51,481;pkt. MNiSW/KBN:349,00**, w tym:

- prace oryginalne - 14
- prace poglądowe - 7
- opisy przypadków - 4

Ponadto 3 rozdziały w podręcznikach, łącznie 35 streszczeń na zjazdach międzynarodowych.

**Analiza bibliometryczna** całości dorobku naukowego, czyli artykułów pełnotekstowych i 3 rozdziałów w podręczniku (w 8 jako pierwszy autor):

**IF:107,516**

**Pkt. MNiSW/KBN:607,000**

Liczba cytowań bez autocytowań według bazy **Web of Science: 303**

**Indeks Hirscha:10**

### **a) Wykaz publikacji poza cyklem**

Poza opisanym cyklem publikacji, mój dorobek naukowy obejmuje prace, które ze względu na tematykę poruszanych w nim zagadnień można usystematyzować w następujący sposób:

*a.1) Prace uzupełniające cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe dotyczące oceny znaczenia czynników rokowniczych u chorych z niewydolnością serca . Prace obejmują tematykę wybranych zaburzeń metabolicznych u chorych z niewydolnością serca*

- Marek Naruszewicz, Ewa A. Jankowska, **Robert Zymlński**, Hanna Bukowska, Barbara Millo, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Hyperhomocysteinemia in



patients with symptomatic chronic heart failure: prevalence and prognostic importance - pilot study *Atherosclerosis* 2007 Vol.194 no.2; s.408-414

**IF: 4,287**

**Pkt. MNiSW/KBN: 24,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

- Ewa A. Jankowska, Beata Ponikowska, Jacek Majda, **Robert Zymlński**, Mirosław Trzaska, Krzysztof Reczuch, Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure *Int.J.Cardiol.* 2007 Vol.115 no.2; s.151-155

**IF: 2,878**

**Pkt. MNiSW/KBN: 20,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

- Jan Biegus, **Robert Zymlński**, Mateusz Sokolski, Paweł Siwołowski, Piotr Gajewski, Sylwia Nawrocka-Millward, Elżbieta Poniewierka, Ewa A. Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Impaired hepato-renal function defined by the MELD XI score as prognosticator in acute heart failure *Eur.J.Heart Fail.* 2016 Vol.18 no.12; s.1518-1521

**IF: 0,066**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu badania, zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

*a.2) Prace dotyczące różnych aspektów dotyczących monitorowania, zaburzeń hemodynamicznych oraz czynnościowych u chorych z niewydolnością*

- Ewa A. Jankowska, Jolanta Petruk-Kowalczyk, **Robert Zymliński**, Tomasz Witkowski, Beata Ponikowska, Tadeusz Sebzda, Krzysztof Reczuch, Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Halina Hańczycowa, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: The role of exercise ventilation in clinical evaluation and riskstratification in patients with chronic heart failure Niewydolność serca. Ocena kliniczna i prognostyczna w oparciu o parametry wentylacji wysiłkowej *Kardiol.Pol.* 2003 T.59 nr 8; s.115-120 (ang.), s.121-126 (pol.)

**Pkt. MNiSW/KBN: 4.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

- Ewa Anita Jankowska, Tomasz Witkowski, **Robert Zymliński**, Beata Ponikowska, Jolanta Petruk-Kowalczyk, Joanna Szachniewicz, Krzysztof Reczuch, Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Kliniczna przydatność oceny wentylacji we wczesnej fazie wysiłku fizycznego u chorych z niewydolnością serca *Pol.Arch.Med.Wewn.* 2004 T.111 nr 3; s.283-290

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

- Mateusz Sokolski, Agnieszka Rydlewska, Bartosz Krakowiak, Jan Biegus, **Robert Zymliński**, Waldemar Banasiak, Ewa Anita Jankowska, Piotr Ponikowski.:

comparison of invasive and non-invasive measurements of haemodynamic parameters in patients with advanced heart failure J.Cardiovasc.Med. 2011 Vol.12

**IF: 1,510**

**Pkt. MNiSW/KBN: 20,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu projektu zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

- Colin J. Petrie, Piotr Ponikowski, Marco Metra, Veselin Mitrovic, Mikhail Ruda, Alberto Fernandez, Alexander Vishnevsky, Gad Cotter, Olga Milo, Ute Laessing, Yiming Zhang, Marion Dahlke, **Robert Zymliński**, Adriaan A. Voors.: Proportional pulse pressure relates to cardiac index in stabilized acute heart failure patients Clin.Exp.Hypertens. 2018 Vol.40 no.7; s.637-643

**IF: 1,367**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na interpretacji danych, oraz przygotowaniu tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- Kinga Węgrzynowska-Teodorczyk, Agnieszka Siennicka, Krystian Josiak, **Robert Zymliński**, Monika Kasztura, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski, Marek Woźniewski.: Evaluation of skeletal muscle function and effects of early rehabilitation during acute heart failure: rationale and study design BioMedRes.Int. 2018 Vol.2018; art.6982897 [8 s.]

**IF: 2,583**

**Pkt. MNiSW/KBN: 25,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

*a.3) Prace dotyczące nowoczesnego leczenia chorych z niewydolnością serca. Prace obejmują tematykę związaną z farmakoterapią oraz leczeniem inwazyjnym chorych z niewydolnością serca ..*

- Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Joanna Szachniewicz, Darlington Okonko, Mark Ledwidge, **Robert Zymlński**, Enda Ryan, Scott M. Wasserman, Nigel Baker, Dylan Rosser, Stuart D. Rosen, Philip A. Poole-Wilson, Waldemar Banasiak, Andrew J.S. Coats, Ken McDonald.: Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial J.Am.Coll.Cardiol. 2007 Vol.49 no.7; s.753-762

**IF: 11,054**

**Pkt. MNiSW/KBN: 24,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych oraz przygotowaniu i edycji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P Krystian Josiak, Ewalnorowicz, Jolanta Petruk-Kowalczyk, Elżbieta Kremis, Jakub Wilczyński, **Robert Zymlński**, Jan Biegus, Ewa [A.] Jankowska, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Ocena wpływu sildenafilu na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i wydolność fizyczną u chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca z towarzyszącym ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym [list do redakcji] Kardiolog. Pol. 2011 T.69 nr 5; s.517-519

**IF: 0.515**

**Pkt. MNiSW/KBN: 15,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

- Piotr Ponikowski, Veselin Mitrovic, Mikhail Ruda, Alberto Fernandez, Adriaan A. Voors, Alexander Vishnevsky, Gad Cotter, Olga Milo, Ute Laessing, Yiming Zhang, Marion Dahlke, Robert Zymlński, Marco Metra.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to assess haemodynamic effects of serelaxin in patients with acute heart failure Eur.Heart J. 2014 Vol.35 no.7; s.431-441

**IF: 15,203**

**Pkt. MNiSW/KBN: 50,000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych i edycji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikström G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Édes I, Gómez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, González Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, Schwinger RH, Wieser M, Yavelov I, **Zymlński Robert.**: The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. Int J Cardiol. 2015 Jul 15;191:256-64.

**IF: 4.638**

**Pkt. MNiSW/KBN: 35.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- Michał Kosowski, Piotr Kübler, Adam Kołodziej, Bartosz Krakowiak, Dorota Kustrzycka-Kratochwil, Janusz Sławin, Mateusz Sokolski, Jan Biegus, Robert

Zymliński, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski, Krzysztof Reczuch.: InterAtrial Shunt Device (IASD) implantation - a novel treatment method for heart failure with preserved ejection fraction Kardiol.Pol. 2017 T.75 nr 8; s.736-741

**IF: 1,728**

**Pkt. MNiSW/KBN: 20**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

*a.4) Prace dotyczące epidemiologii chorych leczonych z powodu niewydolności serca*

- Joanna Szachniewicz, Katarzyna Skórkowska, Jolanta Petruk-Kowalczyk, Ewa A. Jankowska, Beata Ponikowska, **Robert Zymliński**, Tomasz Witkowski, Tadeusz Sebzda, Krzysztof Reczuch, Ludmiła Borodulin-Nadzieja, Halina Hańczycowa, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Niewydolność serca w populacji chorych leczonych w specjalistycznym ośrodku kardiologicznym Adv.Clin.Exp.Med. 2004 Vol.13 no.2; s.235-243

**Pkt. MNiSW/KBN: 5.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

## **b) Aktywność na zjazdach międzynarodowych i krajowych**

b.1) Pierwszy autor lub współautor 35 streszczeń prezentowanych na konferencjach międzynarodowych. Pełny wykaz streszczeń znajduje się w osobnym wykazie 1a/l.

b.2) Wykłady i pozostałe aktywności na konferencjach krajowych i międzynarodowych:

- Wykłady oraz przewodniczenie sesjom w ramach Konferencji Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2015, 2016, 2017, 2018
- Wykłady w ramach Konferencji Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: 2014, 2015, 2016, 2017, 2018
- Wykłady w ramach Konferencji Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: 2014, 2015, 2016, 2017, 2018
- Wykład oraz przewodniczenie sesji na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ( ESC Congress) 25-29.08.2012 Monachium

## **c) Recenzowanie publikacji w czasopismach, znajdujących się w bazie *JournalCitationReports***

- Kardiologia Polska (IF 1.227; pkt. MNiSW/KBN 15) od 2015 roku - 8recenzji
- EuropeanJournal of Heart Failure (IF 10,683; pkt. MNiSW/KBN:40,000) od 2017 roku - 1 recenzja
- Pol.Arch.Med.Wewn. ( IF: 2,658;Pkt. MNiSW/KBN:30,000) od 2018 roku – 1 recenzja

#### **d) Uczestnictwo w badaniach naukowych i projektach badawczych**

- Od 2011 wykonawca projektu badawczego MNiI Nr NN 519 654340pt. „Komputerowy system analizy zmiennych klinicznych i biomarkerów do prognozowania rokowania krótko- i długoterminowego w populacji chorych z ostrą niewydolnością serca
- Od 2015 roku współautor i wykonawca projektu nr 905 - "Stworzenie wielowymiarowego modelu biomarkerowego oceny chorych w okresie wypisu ze szpitala oraz wczesnego okresu poszpitalnego służącego stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrą niewydolnością serca."
- 
- Od 2018 wykonawca i opiekun badań naukowych Studenckiego Koła naukowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod tytułem „Badanie zdolności kognitywnych pacjentów z niewydolnością serca z wykorzystaniem aplikacji mobilnych. ”

#### **e) Członkostwo w Towarzystwach Naukowych**

- Współpraca z instytucjami i organizacjami

Członek Zarządu Sekcji Niewydolności Serca PTK 2017-2019

Członek Sekcji Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji PTK 2013-2015 , 2017-2019

Sekretarz Oddziału Wrocławskiego PTK 2013-2015

Członek Zarządu Oddziału Wrocławskiego PTK 2013-2017

Przewodniczący Oddziału Wrocławskiego PTK 2017-2019

- Przynależność do Sekcji i Towarzystw

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ( European Cardiac Society )

Sekcja Niewydolności Serca PTK

Sekcja Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Resuscytacji PTK



ACCA ( Acute Cardiac Care Association ESC )

HFA ( Heart Failure Association ESC )

#### **f) Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych**

-

#### **g) Działalność organizacyjna i na rzecz propagowania nauki**

- Współprzewodniczący Komitetu Organizacyjnego XV Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 6-8.10.2011 Wrocław
- Współprzewodniczący Komitetu Organizacyjnego XVII Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 26-28.09.2013 Wrocław
- Współprzewodniczący Komitetu Organizacyjnego XIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Wrocław 1-3.10.2015
- Moderator – mentor w ramach konferencji Cardiology InnovationDays 14-15.05.2018 Wrocław

#### **h) Działalność naukowo-dydaktyczna**

- Od 2017 roku jako nauczyciel akademicki na stanowisku adiunkta prowadzę ćwiczenia kliniczne i wykłady dla studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz Wydziału Lekarskiego (studia polsko - i angielskojęzyczne) Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu )
- Od 2017 roku opiekun Studenckiego Koła Naukowego Chorób Serca przy Klinice Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ( nr 168 ). Od początku istnienia studenci Koła zaprezentowali 4 prace na konferencjach studenckich, zdobywając wyróżnienie oraz 1 nagrodę w ramach organizowanych we Wrocławiu Cardiology Innovation Days 14-15.05.2018
- Od 2017 roku opiekun badań i projektów naukowych prowadzonych przez studentów Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

➤ Od 2012 roku kierownik specjalizacji z kardiologii oraz chorób wewnętrznych rezydentów Ośrodka Chorób Serca 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

• Grzegorz Świątoniowski, **Robert Zymliński**, Aleksandra Łacko, Dorota Kustrzycka-Kratochwil, Tomasz Kłaniewski, Włodzimierz Molenda.: Współistnienie rozsialego raka piersi z przewlekłą rozkurczową niewydolnością serca - która choroba odpowiada za pogorszenie stanu zdrowia chorej? Opis przypadku Onkol.Pol. 2003 T.6 nr 2; s.83-85

**Pkt. MNiSW/KBN: 1.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

• Tłumaczenie z języka angielskiego podręcznika Braunwald Choroby Serca Redakcja wydania polskiego W. Banasiak, G. Opolski, L. Poloński .Rozdział35. **Robert Zymliński** Biologia naczyniowa miażdżycy tętnic, Rozdział 36. Czynniki ryzyka choroby-miażdżycowo-zakrzepowej „Lsevier Urban & Partner, Wrocław, 2007

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na samodzielnym przetłumaczeniu rozdziału. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

• **Zymliński R** , Banasiak W.: Kardiologia Przypadki .70-letni mężczyzna z nawracającym bólem w klatce piersiowej Warsztaty Medycyna Praktyczna 2009 nr 1; s. 114, 116, 118, 121-122, 124.Kardiologia

**Pkt. MNiSW/KBN: 6.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- **Zymlński R** , Banasiak W.: 57-letni mężczyzna ze stabilną dławicą piersiową obciążony dużym ryzykiem zgonu. Warsztaty Medycyna Praktyczna 2009 nr 12; s. 107-108, 11-114, 116-118, 120.Kardiologia

**Pkt. MNiSW/KBN:** 6.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- **Robert Zymlński**, Paweł Siwołowski, Jan Biegus, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski.: Ostra niewydolność serca : Kardiologia : podręcznik oparty na zasadach EBM. T.2 ; pod red. Andrzeja Szczeklika i Michała Tendery; Kraków : Medycyna Praktyczna, 2010; s.723-737ISBN 978-83-7430-252-4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu rozdziału. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

- **Zymlński R.**: Zastosowanie nezyrytydu w leczeniu ostrej zdekompensowanej niewydolności serca Med.Dypl. 2011 Vol.20 nr 12; s.16-19

**Pkt. MNiSW/KBN:** 1.000

- Siwołowski P., Petruk-Kowalczyk J., **Zymlński R.**: Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca – postępowanie w najczęstszych Med.Dypl. 2011 Vol.20 nr 12; s.74-81.

**Pkt. MNiSW/KBN: 1.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- Biegus J., **Zymlński R.**, Banasiak W.: Jak unikać najczęstszych błędów w leczeniu niewydolności serca? Med.Dypl. 2012 Vol.21 nr 7-8; s.47-52

**Pkt. MNiSW/KBN: 1.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zbieraniu, interpretacji danych, przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- Waldemar Banasiak, Janusz Gumprecht, Grzegorz Gawryś, Ewa Anita Jankowska, Piotr Ponikowski.: Problemy w diagnostyce i leczeniu chorych z niewydolnością serca i z chorobami współistniejącymi. **Robert Zymlński** Odcinek 12: Niewydolność serca a nowotwory Med.Prakt. 2014 nr 12(286); s.38-42, 45-46,48-51

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu rozdziału. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

- Karolina Skalec, Linda Litwin, Katarzyna Drożdż, Paweł Gać, Przemysław Jaźwiec, Mariusz Chabowski, **Robert Zymlński**, Włodzimierz Molenda, Andrzej Szuba, Dariusz Janczak.: Primarycardiaclymphoma (PCL) – diagnostic difficulties Kardiochir.Torakochir.Pol. 2015 T.12 nr 3; s.266-268

**Pkt. MNiSW/KBN: 14.000**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- Waldemar Banasiak, **Robert Zymliński**, AnettaUndas.: Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome Pol.Arch.Med.Wewn. 2018 Vol.128 no.4; s.244-253

**IF2017:** 2.658

**Pkt. MNiSW/KBN:** 30.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu i edycji tekstu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- **Robert Zymliński.**: Oddziały intensywnej nadzoru kardiologicznego - organizacja i wyposażenie OPM - Ogólnopol. Przegl. Med. 2018 nr 7-8; s.22-26

**Pkt. MNiSW/KBN:** 3.000

- **Robert Zymliński.**: Pacjent z niewydolnością serca : Profile pacjentów, u których warto stosować lewozymendan; red. prow. Wioleta Gierek; Warszawa : Medical Education, 2018; s.19-24 (Biblioteka Lekarza Praktyka - Profile pacjentów) ISBN 978-83-65471-21-5

#### **i) Nagrody i certyfikaty**



Wrocław, 27.12.2018