

AUTOREFERAT

1 Imię i Nazwisko

Elżbieta Danuta Florczak

2 posiadane tytuły

- 1980 lekarz, Akademia Medyczna w Warszawie
- 1984 tytuł lekarza chorób wewnętrznych
- 1989 tytuł lekarza specjalisty chorób wewnętrznych
- 1992 tytuł lekarza specjalisty kardiologii
- 18.11.1997 doktor nauk medycznych, Instytut Kardiologii w Warszawie,

na podstawie rozprawy doktorskiej: „Wpływ doraźnego i przewlekłego stosowania nifedypiny na czynność lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym granicznym i utrwalonym”.

3 Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

- 1980-1981 , Lekarz stażysta w Klinice Wad Serca Instytutu Kardiologii
- 1981-1982 , Lekarz w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1982-1985, młodszy Asystent w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1985-1989, Asystent w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1989-1991, starszy Asystent w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1991-1994, Specjalista Chorób Wewnętrznych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1994-1998, Kardiolog w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 1998-2003, Asystent w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 2003-2012, Adiunkt w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- 2012-2014, Kardiolog w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- od 2014, Adiunkt w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii

4 WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA 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.):

4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ ARTYSTYCZNEGO:

Monotematyczny zbiór publikacji pod tytułem:

„Charakterystyka kliniczna, ocena stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego oraz przedstawienie wybranych powikłań narządowych u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze”

4.2 PUBLIKACJE UJĘTE W CYKLU

1. **Florczak E**, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A, Michałowska I, Warchoń E, Januszewicz M, Kala M, Witkowski A, Wiecek A, Narkiewicz K, Somers VK, Januszewicz A.: *Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study*. J Hum Hypertens. 2013; 27(11):678-685.
IF=2.692; MNiSW=25
2. **Florczak E**, Tokarczyk B, Warchoń-Celińska E, Szwench-Pietrasz E, Prejbisz A, Gosk M, Kabat M, Narkiewicz K, Januszewicz A, Kała M.: *Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study*. Pol Arch Med Wewn. 2015; 125(1-2):65-72.
IF=2.054; MNiSW=25
3. Dobrowolski P, **Florczak E**, Klisiewicz A, Prejbisz A, Rybicka J, Śliwiński P, Januszewicz A, Hoffman P. : *Pulmonary artery dilation indicates severe obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: the Resist-POL Study*. Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(4):222-229.
IF=2.054; MNiSW=25
4. Prejbisz A*, Warchoń-Celińska E*, **Florczak E***, Dobrowolski P, Klisiewicz A, Szwench-Pietrasz E, Michałowska I, Janaszek-Sitkowska H, Kabat M, Imiela J, Januszewicz A, Januszewicz M: *Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study*. Kardiologia Pol. 2016;74(2):142-150.
IF=0.878; MNiSW=15
* Authors equally contributed to this work and may be considered as "first authors"
5. **Florczak E**, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I, Kabat M, Rywik T, Rynkun D, Zieliński T, Kuśmierczyk-Droszcz B, Pręgowska-Chwała B, Kowalewski G, Hoffman P.: *Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension*. Blood Press. 2009;18(1-2):55-61.
IF=1.773; MNiSW=15

4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO WW. PRACY/PRAĆ I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

4.3.1 Cel naukowy

Wiodącym celem naukowym przedstawionego cyklu publikacji było przedstawienie charakterystyki klinicznej, oceny stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego oraz przedstawienie wybranych powikłań narządowych u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze.

Cele dotyczące tematyki opornego nadciśnienia tętniczego:

- 1 . Przedstawienie charakterystyki klinicznej chorych na oporne nadciśnienie tętnicze - z uwzględnieniem oceny stanów i chorób współistniejących - włączonych do badania RESIST-POL.**
- 2 . Ocena stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym włączonych do badania RESIST-POL.**
- 3 . Przedstawienie w powyższej grupie pacjentów wybranych powikłań narządowych w obrębie serca i nerek z uwzględnieniem współistnienia obturacyjnego bezdechu sennego.**

W celu odpowiedzi na przedstawione powyżej pytania zaplanowałam i przeprowadziłam w latach 2009 - 2012 wraz z Zespołem Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie oraz innymi ośrodkami uczestniczącymi w programie badanie określone akronimem RESIST-POL .

Do badania włączono 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze , a jego głównym celem było prześledzenie , jakie stany chorobowe i sytuacje kliniczne pozostają w związku z opornym nadciśnieniem tętniczym . Zwrócono przede wszystkim uwagę na współistnienie obturacyjnego bezdechu sennego , zespołu metabolicznego oraz wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego .

4.3.2. omówienie celu naukowego

Na przestrzeni ostatniej dekady przedmiotem rosnącej uwagi jest zagadnienie opornego nadciśnienia tętniczego – stanowi ono bardzo ważny problem kliniczny ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania w populacji leczonych chorych na nadciśnienie tętnicze, konieczność przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki i ustalenia skutecznego schematu postępowania terapeutycznego.

Zasady leczenia chorych na oporne nadciśnienie tętnicze uwzględniono w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ESH/ESC] z 2013 roku oraz omówiono w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [PTNT] z 2015 roku .

Oporne nadciśnienie tętnicze definiuje się jako sytuację , kiedy postępowanie terapeutyczne obejmujące odpowiednie zmiany stylu życia oraz leczenie diuretykiem i 2 innymi lekami należącymi do różnych klas w optymalnych dawkach [ale niekoniecznie antagonistów receptora mineralokortykoidowego] nie pozwala na obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio poniżej 140 i 90 mmHg .

Najnowsze wytyczne w zakresie postępowania z chorymi na nadciśnienie tętnicze oporne zwracają szczególną uwagę na konieczność potwierdzenia prawdziwej i wykluczenia rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego, która może dotyczyć nawet do 30-50% chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym, jak również konieczność modyfikacji odwracalnych elementów stylu życia, przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego , optymalizacji stosowanej terapii oraz ograniczenia substancji mogących wpływać na skuteczność hipotensyjną .

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC [2013] oraz PTNT [2015] wyróżnia się dwie postaci opornego nadciśnienia tętniczego - prawdziwie (rzeczywiście) oporne oraz rzekomo oporne , inaczej określane jako pozornie oporne .

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC [2013] częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego ocenia się na 5–30% całej leczonej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, ale wydaje się, że najbliższa rzeczywistości jest wartość 10%. Wytyczne PTNT [2015] szacują częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego na 10–13% .

Opublikowana w 2011 roku analiza badania oceniającego w latach 2003 - 2008 skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych wskazuje na sięgający blisko 13% odsetek występowania opornego nadciśnienia tętniczego w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. W badaniu Pol-Fokus częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego u chorych pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i specjalistów - leczonych od minimum roku - wyniosła 24,7%.

W dostępnym piśmiennictwie istnieje rosnąca ilość badań klinicznych oceniających przyczyny rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego w różnych populacjach , między innymi u chorych w wieku podeszłym , ze współistniejącą cukrzycą lub obturacyjnym bezdechem sennym .

Współczesne zalecenia zgodnie podkreślają , że jedną z najczęstszych przyczyn nadciśnienia opornego jest niestosowanie się do zaleconego schematu terapeutycznego i nieprzestrzeganie zasad modyfikacji stylu życia - w tym przyrostu masy ciała , zmniejszenia spożycia alkoholu czy zaniechania palenia tytoniu .

Problem niestosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych z nadciśnieniem tętniczym wydaje się być jedną z najistotniejszych zagadnień w schemacie diagnostycznym prowadzącym do rozpoznania i ustalenia przyczyny nadciśnienia tętniczego opornego.

Przyczyny nieprzyjmowania przez pacjentów leków hipotensyjnych są złożone i trudne do zidentyfikowania. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym opornym, które często współistnieje z powikłaniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego z reguły wymagają stosowania przewlekłej wielolekowej terapii - wydaje się, że wraz z liczbą przepisywanych leków wzrasta ryzyko nieprzyjmowania przynajmniej części z nich .

Przyjmuje się, że są istnieją trzy główne grupy czynników odpowiedzialnych za nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich - czynniki socjoekonomiczne, motywacyjne i związane z komunikacją lekarz-pacjent .

Przeprowadzone badania dostarczyły ważnych klinicznie argumentów , że chorzy na oporne nadciśnienie tętnicze charakteryzują się znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu do osób ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym .

Istotnych informacji dostarczyła analiza dużego rejestru znanego pod akronimem REACH , którym objęto 53 530 chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku 45 lat i więcej z 3 i więcej czynnikami rozwoju miażdżycy lub z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy.

Częstość występowania opornego na nadciśnieniu tętniczym w tej populacji wynosiła 12,7%. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego [zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca] w 4-letniej obserwacji było o 11% wyższe u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do chorych bez opornego nadciśnienia tętniczego .

Wynikało ono m.in. z istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru mózgu niezakończonego zgonem (o 26%). Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych było najbardziej wyrażone u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym stosujących 5 lub więcej leków.

Podsumowując czynniki wpływające na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe , dotychczasowe badania kliniczne wskazują na stany kliniczne o udokumentowanym związku z opornym nadciśnieniem tętniczym a do których zalicza się zwłaszcza chorobę wieńcową , choroby tętnic obwodowych , naczyniopochodną chorobę mózgu czy przewlekłą chorobę nerek .

Należy odnotować , że w terapii omawianej postaci nadciśnienia tętniczego obserwowany jest postęp we wdrażaniu optymalnych i skutecznych schematów leczenia hipotensyjnego umożliwiających 'przetłamanie' oporności u wysokiego odsetka chorych . Omawiając nowe kierunki

leczenia opornego nadciśnienia trzeba też zaznaczyć , że przedmiot wielu badań klinicznych stanowią różne metody zabiegowe , a zwłaszcza metoda denerwacji nerek .

Poniżej przedstawiłam omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, z których każda odpowiada na poszczególne pytania stanowiące cel naukowy cyklu publikacji.

4.3.3.

Jak można przedstawić charakterystykę kliniczną chorych na oporne nadciśnienie tętnicze do badania RESIST-POL ?

Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A, Michałowska I, Warchoń E, Januszewicz M, Kala M, Witkowski A, Wiecek A, Narkiewicz K, Somers VK, Januszewicz A.: *Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study*. J Hum Hypertens. 2013; 27(11):678-685. IF=2.692;MNI_{SW}=25

Cykl publikacji otwiera praca, w której postanowiłam prześledzić - a co stanowiło wiodący cel badania - charakterystykę kliniczną chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym z uwzględnieniem chorób i stanów współistniejących, włączonych do badania RESIST-POL.

Badanie RESIST-POL zostało przeprowadzone w latach 2009-2012 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w ramach projektu badawczego KBN nr 402 190 335, a do którego włączono 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze.

Głównym celem badania było prześledzenie, jakie stany chorobowe i sytuacje kliniczne pozostają w związku z opornym nadciśnieniem tętniczym - zwłaszcza obturacyjny bezdech senny, zespół metaboliczny oraz wtórne postaci nadciśnienia tętniczego.

Do programu włączono chorych w średnim wieku 48.4 lat w zakresie wieku od 19 do 65 lat z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym [potwierdzonym w ABPM], zachowaną funkcją nerek [GFR > 60 ml / min] oraz bez wywiadu w kierunku cukrzycy.

U wszystkich chorych niezależnie od pomiarów klinicznych ciśnienia tętniczego dokonano całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz oceny stopnia zaawansowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego między innymi w obrębie serca (badanie echokardiograficzne) oraz nerek (ocena przepływów wewnątrznerkowych).

U wszystkich chorych przeprowadzono badanie polisomnograficzne, na podstawie którego dokonano podziału chorych na trzy podgrupy w zależności od wskaźnika bezdechów i oddechów

spłyconych (apnea/hypopnea index, AHI) - bez OBS (< 5 epizodów/h), z łagodnym OBS (5-15 epizodów/h) oraz umiarkowanym - ciężkim OBS (>15 epizodów/h).

Dotychczasowe badania kliniczne przeprowadzone w okresie realizacji projektu badawczego przedstawiały charakterystykę chorych na oporne nadciśnienie tętnicze w oparciu o stosunkowo małe grupy pacjentów . W badaniach przedstawiających po raz pierwszy szczegółową kliniczną charakterystykę populacji chorych na oporne nadciśnienie tętnicze zwrócono uwagę , że do czynników predysponujących lub/i związanych z rozwojem opornego nadciśnienia tętniczego należy zwłaszcza bardziej zaawansowany wiek , wysokie / wyższe wyjściowe ciśnienia tętnicze [zwłaszcza skurczowe] , otyłość , nadmierne spożycie soli kuchennej , przewlekła choroba nerek , cukrzyca oraz przerost mięśnia lewej komory .

Omawiając przyczyny prowadzące do rozwoju nadciśnienia opornego zwracano uwagę na znaczenie zaburzeń snu w patofizjologii opornego nadciśnienia tętniczego . Odnotowano rosnącą ilość dowodów łączących różne zaburzenia snu - w tym bezsenność i skrócony czas snu związany ze stylem życia oraz obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) - z występowaniem nadciśnienia tętniczego, stopniem jego kontroli i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych .

Należy w tym miejscu odnotować prospektywne badanie przeprowadzone u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym , w którym wykazano zaburzenie struktury snu w porównaniu do chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym ciśnieniem krwi .

Należy również odnotować interesujące badanie które wykazało , że chorzy z opornym nadciśnieniem charakteryzują się bardziej nasiloną reakcją stresową w odpowiedzi na szereg bodźców w porównaniu do osób , u których nadciśnienie nie ma opornego charakteru . Wykazano , że ta pierwsza grupa pacjentów odznacza się między innymi gorszym ogólnym poczuciem zdrowia , obniżonym nastrojem i motywacją do wykonywanej pracy .

Badanie Pedrosa i wsp opublikowane na łamach czasopisma Hypertension w 2011 roku po raz pierwszy w grupie 160 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze wykazało , że oporne nadciśnienie tętnicze często współistnieje zwłaszcza z obturacyjnym bezdechem sennym oraz z pierwotnym hiperaldosteronizmem .

Przeprowadzone przeze mnie badanie RESIST-POL było drugą obserwacją kliniczną , w której prześledzono w grupie 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze , jakie stany chorobowe i sytuacje kliniczne pozostają w związku z opornym nadciśnieniem tętniczym - zwłaszcza obturacyjny bezdech senny , zespół metaboliczny oraz wtórne postaci nadciśnienia tętniczego .

Wyniki:

- w badaniu RESIST-POL stwierdzono występowanie OBS u 72,1% chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym [łagodny , umiarkowany i ciężki OBS obecny był odpowiednio u 27% , 18.6% oraz 26.5 % z opornym nadciśnieniem tętniczym]
- chorzy ze świeżo wykrytym OBS charakteryzowali się starszym wiekiem , dłuższym wywiadem nadciśnienia tętniczego , bardziej nasilonymi zaburzeniami profilu metabolicznego w porównaniu do pacjentów bez OBS
- płeć męska , obecność otyłości brzusznej oraz podwyższony poziom glikemii były czynnikami niezależnie związanymi z obecnością ciężkiego OBS
- obecność wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego wykryto u 24 % chorych - należy odnotować zwłaszcza częste współistnienie pierwotnego hiperaldosteronizmu , który rozpoznany został u 15,7 % chorych na oporne nadciśnienie tętnicze
- chorzy z rozpoznanym pierwotnym hiperaldosteronizmem i opornym nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego i zaburzonym profilem ciśnienia tętniczego w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz bardziej nasilonymi zaburzeniami metabolicznymi w porównaniu do pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym , ale bez pierwotnego hiperaldosteronizmu
- wykazano bardzo częste współistnienie zespołu metabolicznego , którego obecność stwierdzono u 65.7 % chorych na oporne nadciśnienie tętnicze
- świeżo wykryta cukrzyca typu 2 obecna była u 14,2 % pacjentów
- objawy odpowiadające depresji stwierdzono u 36,8 % chorych , u których wykazano wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu do osób bez stwierdzonych objawów mogących odpowiadać depresji
- u wysokiego odsetka chorych stwierdzono zwiększone wydalanie sodu z moczem oraz podwyższone wartości aldosteronu w osoczu

Wnioski:

Uzyskane wyniki wskazują , że u wysokiego odsetka chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze współistnieją obturacyjny bezdech senny , zespół metaboliczny i pierwotny hiperaldosteronizm. Inne stany współistniejące również powinny być brane pod uwagę w diagnostyce i leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego .

4.3.4

Czy i w jakim stopniu chorzy z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym włączyli do badania RESIST-POL stosują się do zasad leczenia hipotensyjnego ?

Florczak E, Tokarczyk B, Warchoł-Celińska E, Szwench-Pietrasz E, Prejbisz A, Gosk M, Kabat M, Narkiewicz K, Januszewicz A, Kała M.: *Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study.* Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1-2):65-72. IF=2.054; MNiSW=25

Ważnym kierunkiem prowadzonych przeze mnie badań stanowią wybrane zagadnienia oceny stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego przez chorych na prawdziwie odporne nadciśnienie tętnicze włączonych do badania RESIST-POL .

Problem niestosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych z nadciśnieniem tętniczym wydaje się być jednym z najistotniejszych zagadnień w schemacie diagnostycznym prowadzącym do rozpoznania i ustalenia przyczyny nadciśnienia tętniczego opornego .

Przyczyny nieprzyjmowania przez pacjentów leków hipotensyjnych są złożone i trudne do zidentyfikowania. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym opornym, które często współistnieje z powikłaniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego z reguły wymagają stosowania przewlekłej wielolekowej terapii - wydaje się, że wraz z liczbą przepisywanych leków wzrasta ryzyko nieprzyjmowania przynajmniej części z nich .

Istotne jest zatem poszukiwanie i wprowadzenie do użycia bezpośrednich metod pozwalających na określenie czy i w jakim stopniu pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich - zagadnienie to wydaje się szczególnie ważne w postępowaniu z pacjentami z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym .

Na przestrzeni ostatnich kilku lat ukazały się badania przedstawiające dwie metody, które pozwalają na bezpośrednie monitorowanie stosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych na nadciśnienie tętnicze. Należą do nich analiza stężenia wybranych leków hipotensyjnych we krwi lub oznaczenie stężenia leków lub ich metabolitów w moczu z wykorzystaniem techniki chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS) lub sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) .

W latach 2010 -2015 opublikowano wyniki 4 badań , w którym oceniono stopień stosowania się do zaleceń lekarskich poprzez zbadanie stężenia leków we krwi lub ich metabolitów w moczu z użyciem techniki LC-MS/MS. Przedstawione wyniki badań dowodzą, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym - w

szczegółności z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym oraz opornym - bardzo często nie przestrzegają zaleceń lekarskich.

Niestosowanie się do zaleceń lekarskich wydaje się być szczególnie silnie wyrażone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prawdziwie opornym, zwłaszcza wśród pacjentów ambulatoryjnych przyjmujących kilka leków hipotensyjnych .

Celem obecnego badania była ocena stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego u chorych włączonych do badania RESIST-POL , co przeprowadzono we współpracy z Instytutem Ekspertyz Sądowych w Krakowie .

Badanie wykonane w ramach badania RESIST-Pol obejmowało 36 chorych ze skrajnie wyrażonym opornym nadciśnieniem tętniczym spełniających następujące kryteria: terapia hipotensyjna z zastosowaniem co najmniej 4 leków hipotensyjnych, średnie skurczowe ciśnienia tętnicze z okresu dnia ≥ 140 mmHg oraz kliniczne cechy mogące sugerować nie przyjmowanie leków. Wykonano analizę stężenia wybranych leków hipotensyjnych we krwi z wykorzystaniem techniki chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) . Ocena stężenia leków w surowicy możliwa była dla 3.7 leków spośród 5.3 leków przepisanych dla każdego chorego .

Wyniki

- w całej grupie badanej niestosowanie się do zaleceń obserwowane było u 31 chorych [86.1%] z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym
- fakt niewykrycia żadnego z przyjmowanych leków hipotensyjnych w surowicy [co określono jako całkowity brak współpracy , complete nonadherence] stwierdzono u 5 [13.9%] pacjentów z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym
- u 26 chorych [72.2%] wykazano brak obecności przynajmniej 1 leku hipotensyjnego w surowicy [co określano jako częściowy brak współpracy , partial nonadherence]
- w badanej grupie fakt przyjmowania wszystkich leków hipotensyjnych stwierdzono u 5 chorych [13.9%]
- chorzy charakteryzujący się brakiem współpracy nie różnili się względem chorych stosujących się do zaleceń pod względem poziomu edukacji , statusu socjoekonomicznego oraz częstością występowania objawów depresji
- stopień stosowania się do przyjmowania leków hipotensyjnych różnił się pomiędzy poszczególnymi grupami leków hipotensyjnych

Wnioski

Wyniki badania potwierdziły, że u wyselekcjonowanej grupy pacjentów z najsilniej wyrażonym opornym nadciśnieniem tętniczym częstość niestosowania się do zaleceń lekarskich jest szczególnie wysoka i wynosiła aż 86% pacjentów włączonych do badania .

Pomimo swoich ograniczeń [m.in. koszt i ograniczona dostępność] ocena stężenia leków z wykorzystaniem techniki chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) jest obiecującą metodą oceny stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich .

4.3.5

Czy u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze współistnienie obturacyjnego bezdechu sennego wpływa na rozwój powikłań narządowych w obrębie serca?

Dobrowolski P, **Florczak E**, Klisiewicz A, Prejbisz A, Rybicka J, Śliwiński P, Januszewicz A, Hoffman P. : *Pulmonary artery dilation indicates severe obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: the Resist-POL Study*. Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(4):222-229. IF=2.054; MNiSW=25

W kolejnej pracy kontynuowałam badania dotyczące związku pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym a opornym nadciśnieniem tętniczym, koncentrując się głównie na zagadnieniu rozwoju zmian w obrębie serca .

W ramach badania RESIST-POL na odnotowanie zasługują badania przeprowadzone we współpracy z Kliniką Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii [Kierownik : prof. P Hoffman] wskazujące na celowość wykonywania badania echokardiograficznego u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze.

Ocena oparta na ocenie 155 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym wskazuje na większą częstość i zaawansowanie subklinicznych wykładników uszkodzenia mięśnia sercowego w porównaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze skutecznie leczone.

W dotychczasowych badaniach przeprowadzonych w Pracowni Echokardiografii Kliniki Wad Wrodzonych Instytutu Kardiologii [prof. A Klisiewicz , dr P Dobrowolski] wykazano , że w tej grupie chorych częściej występował nieprawidłowy typ geometrii lewej komory, a najczęściej stwierdzanym typem był przerost koncentryczny lewej komory związany z niekorzystnym rokowaniem. W grupie chorych na oporne nadciśnienie włączonych do badania RESIST-POL najczęściej stwierdzano przerost

koncentryczny lewej komory serca u 33% pacjentów . W omawianej grupie chorych obserwowano ponadto wczesne upośledzenie funkcji rozkurczowej.

Należy również podkreślić , że w przedstawionym powyżej badaniu RESIST-POL stanowiącym odrębną publikację wykazano, że u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym obturacyjny bezdech senny - zwłaszcza umiarkowany i ciężki - występuje u 72 % badanych, natomiast zespół metaboliczny u 64 % chorych. Pozwoliło to zatem na zaproponowanie nowego zespołu chorobowego o wspólnym podłożu patogenetycznym, łączącego oporne nadciśnienie z OBS i zespołem metabolicznym.

Celem obecnego badania było zatem wykazanie, czy i w jakim stopniu współistnienie świeżo wykrytego obturacyjnego bezdechu sennego z opornym nadciśnieniem tętniczym oraz stopień nasilenia OBS wpływa na funkcję prawej komory i parametry echokardiograficzne związane z ciśnieniem płucnym.

Do badania włączono 155 chorych [93 mężczyzn oraz 62 kobiety w średnim wieku 47,5 lat , u których w badaniu polisomnograficznym oceniono wskaźnik bezdechów i oddechów spanyconych [AHI] . W Pracowni Echokardiografii Kliniki Wad Wrodzonych [prof. A Klisiewicz , dr P Dobrowolski] oszacowano rozkurczową i skurczową powierzchnię prawej komory [PK] , szerokość pnia płucnego [main pulmonary artery diameter at diastole , MPAd] , czas akceleracji [acceleration time - AccT] , prędkość skurczową pierścienia trójdzielnego i skurczową prędkość pierścienia trójdzielnego .

Wyniki:

- wyodrębniono 4 grupy chorych : bez OBS [AHI < 5 , n = 43] , z łagodnym OBS [AHI 5-15, n = 45] , z umiarkowanym OBS [AHI 15-30 , n= 27] i z ciężkim OBS [AHI > 30 , n = 40]
- nie stwierdzono różnic w parametrach funkcji skurczowej PK między grupami
- u chorych z ciężkim OBS w porównaniu z chorymi bez OBS stwierdzono szerszy MPAd i krótszy AccT
- punktem odcięcia charakteryzującym się najlepszą wartością obecności ciężkiego OBS była MPAd > 25 mm z czułością wynoszącą 63,6% oraz specyficznością - 78,9%
- pole powierzchni pod krzywą ROC wartości predykcyjnej ciężkiego OBS dla MPAd > 25 mm wynosiło 0,766 .
- czynnikami niezależnie związanymi z MPAd > 25 mm był ciężki OBS oraz wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w nocy .

Wnioski

Przeprowadzone badanie wykazało związek pomiędzy poszerzeniem pnia płucnego i obecnością świeżo rozpoznanego ciężkiego OBS . Spośród ocenianych parametrów MPAd > 25 mm okazał się najbardziej przydatny dla wyodrębnienia pacjentów z ciężkim OBS .

4.3.6

Czy u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze obserwuje się zmiany parametrów przepływu wewnątrznerkowego ?

Badanie A

Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I, Kabat M, Rywik T, Rynkun D, Zieliński T, Kuśmierczyk-Droszcz B, Pręgowska-Chwała B, Kowalewski G, Hoffman P.: *Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension*. Blood Press Press. 2009;18(1-2):55-61. IF=1.773; MNiSW=15

Badanie B

Prejbisz A*, Warchoń-Celińska E*, **Florczak E***, Dobrowolski P, Klisiewicz A, Szwench-Pietrasz E, Michałowska I, Janaszek-Sitkowska H, Kabat M, Imiela J, Januszewicz A, Januszewicz M: *Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study*. Kardiol Pol. 2016;74(2):142-150. IF=0.878; MNiSW=15

* Authors equally contributed to this work and may be considered as "first authors"

Odrębnym kierunkiem badań było prześledzenie zmian parametrów przepływu wewnątrznerkowego - odzwierciedlających zmiany strukturalne w naczyniach wewnątrznerkowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego - u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze włączonych do badania RESIST-POL .

Należy podkreślić , że ocena przepływów wewnątrznerkowych znajduje uznane miejsce w ocenie zmian strukturalnych w drobnych tętnicach wewnątrznerkowych w przebiegu nadciśnienia pierwotnego oraz wtórnego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego .

Do najistotniejszych parametrów należą współczynniki oporowości RI, którego wartość wylicza się jako stosunek różnicy maksymalnej prędkości skurczowej i końcowej prędkości rozkurczowej do maksymalnej prędkości skurczowej (norma 0,6 - 0,7) i współczynnik pulsacyjności PI, określanany jako

stosunek różnicy maksymalnej prędkości skurczowej i końcowej prędkości rozkurczowej do prędkości średniej (norma do 1) .

W dotychczasowych badaniach opisane powyżej parametry przepływu wewnątrznerkowego pozwalają na ocenę nie tylko obecności zwężenia tętnicy nerkowej, ale również stanu ukrwienia mięszu. Dotyczy to głównie współczynnika oporowości, którego wzrost został wykazany u pacjentów z chorobami mięszowymi nerek, również u dużej grupy pacjentów powyżej 60 roku życia. Współczynnik ten jest także przydatny dla oceny odrzucania przeszczepionej nerki .

Natomiast nowe badania przeprowadzone na przestrzeni ostatnich lat wskazują na przydatność oceny wskaźnika oporowości również u chorych z nadciśnieniem pierwotnym , gdzie może odzwierciedlać stopień uszkodzenia nerek i zmiany strukturalne w obrębie drobnych tętnic wewnątrznerkowych na różnych stadiach rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz powikłań narządowych.

Wykazano istotną korelację pomiędzy wartością wskaźnika RI a stopniem przerostu mięśnia lewej komory serca oraz wartością IMT w obrębie tętnicy szyjnej . Udokumentowano również , że zwiększona wartość wskaźnika RI może być czynnikiem rokowniczym rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym oraz cukrzycy , zwłaszcza u pacjentów z obniżoną wartością przesączania kłębuszkowego .

Celem badania - przeprowadzonego w dwóch etapach - była ocena przepływów wewnątrznerkowych u chorych :

- na nadciśnienie tętnicze dotychczas nieleczone hipotensyjnie [badanie A]
- a następnie u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze włączonych do badania RESIST-POL [badanie B]

Badanie A :

Do badania włączono 223 chorych na nieleczone dotychczas nadciśnienie pierwotne w średnim wieku 37.1 lat oraz 95 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym w średnim wieku 37.9 lat stanowiących grupę kontrolną . U wszystkich badanych wykonano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego , badanie echokardiograficzne , ocenę IMT tętnicy szyjnej oraz ocenę przepływów wewnątrznerkowych .

W badaniu dopplerowskim tętnic nerkowych oceniono: maksymalną prędkość przepływu w obrębie aorty brzusznej na wysokości tętnic nerkowych, przepływ w pniu tętnicy nerkowej (maksymalna prędkość skurczowa i wskaźnik aortalno-nerkowy), oraz przepływ w obrębie rozgałęzień wewnątrznerkowych – w obu nerkach badane były przepływy biegunowe (pomiar wykonywano w obrębie górnego i dolnego bieguna każdej nerki, co pozwalało na ewentualną ocenę obecności zwężenia

poza pniem tętnicy nerkowej w obrębie jej rozgałęzień). Oznaczono współczynnik oporowości RI (resistive Index), pulsacyjności PI (pulsatility Index) oraz czas przyspieszenia fali skurczowej AT.

Wyniki :

- nie wykazano istotnych różnic w wartościach wskaźnika oporowości RI pomiędzy chorymi z nieleczonym dotychczas hipotensyjnie nadciśnieniem pierwotnym a osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi
- u chorych z nadciśnieniem pierwotnym wskaźnik RI wykazywał istotną korelację z wartością ciśnienia tętna oraz wskaźnikiem AASI oszacowanymi na podstawie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego
- u chorych z nadciśnieniem pierwotnym wskaźnik RI wykazywał istotną korelację z wartością IMT tętnicy szyjnej
- w grupie pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym wskaźnik RI wykazywał istotną korelację z parametrami echokardiograficznymi - wskaźnikiem E/A oraz RWT
- w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym stwierdzono istotną korelację pomiędzy wartością wskaźnika RI a wartością IMT tętnicy szyjnej oraz wskaźnikiem AASI oszacowanym na podstawie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego

Wnioski

Przeprowadzone badanie wskazuje na ograniczoną wartość wskaźnika RI w różnicowaniu pomiędzy chorymi na dotychczas nielezione nadciśnienie pierwotne a osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi . Natomiast ocena wskaźnika oporowości w obydwu grupach badanych wykazuje istotny związek z wartością IMT tętnicy szyjnej oraz wartością wskaźnika AASI , które odzwierciedlają wczesne , subkliniczne powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego .

Badanie B

Do badania włączono 151 chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym włączonych do badania RESIST-POL w średnim wieku 47.7 lat oraz 50 osób dobranych względem wieku i płci ze skutecznie leczonym nadciśnieniem pierwotnym w średnim wieku 46.8 lat i stanowiących grupę odniesienia .

U wszystkich badanych wykonano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego , badanie echokardiograficzne oraz ocenę przepływów wewnątrznerkowych .

W badaniu dopplerowskim tętnic nerkowych oceniono: maksymalną prędkość przepływu w obrębie aorty brzusznej na wysokości tętnic nerkowych, przepływ w pniu tętnicy nerkowej (maksymalna prędkość skurczowa i wskaźnik aortalno-nerkowy), oraz przepływ w obrębie rozgałęzień wewnątrznerkowych - w obu nerkach badane były przepływy biegunowe (pomiaru wykonywano w obrębie górnego i dolnego bieguna każdej nerki, co pozwalało na ewentualną ocenę obecności zwężenia poza pniem tętnicy nerkowej w obrębie jej rozgałęzień). Oznaczono współczynnik oporowości RI (resistive Index), pulsacyjności PI (pulsatility Index) oraz czas przyspieszenia fali skurczowej AT.

Wyniki

- chorzy z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się znamienne wyższymi wartościami wskaźnika RI w porównaniu do chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem pierwotnym
- wykazano różnice w wieku , wartościach ciśnienia tętniczego oraz wskaźnika masy ciała u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym i wartością wskaźnika RI > 0.7 w porównaniu do podgrupy chorych ze wskaźnikiem < 0.7
- u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym wykazano istotną korelację pomiędzy wskaźnikiem RI a wiekiem , wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna oszacowanego w pomiarach klinicznych oraz ABPM , wartością glikemii na czczo oraz parametrem E/E' w badaniu echokardiograficznym
- u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym wartości wskaźnika RI były znamienne wyższe u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu do chorych bez cukrzycy typu 2
- u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano istotną korelację pomiędzy wskaźnikiem RI a wiekiem , wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego i ciśnienia tętna oszacowanego w pomiarach klinicznych oraz ABPM , jak również z parametrem E/E' w badaniu echokardiograficznym

Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują na znamienne wyższe wartości wskaźnika RI u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym . Można wnioskować , że podwyższone parametry przepływu wewnątrznerkowego odzwierciedlają w tej grupie chorych nie tylko wyższe wartości ciśnienia tętniczego , ale również obserwowane zmiany profilu metabolicznego i parametrów echokardiograficznych odzwierciedlających wczesne zmiany strukturalne w obrębie serca .

4.4 OMÓWIENIE WYKORZYSTANIA WYNIKÓW CYKLU PUBLIKACJI

Przeprowadzone badania dają szansę na modyfikację dotychczasowego postępowania z chorymi na oporne nadciśnienie tętnicze w odniesieniu do chorób i stanów współistniejących, oceny stopnia stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego oraz oceny wybranych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Wykorzystanie wyników badań z przedstawionego cyklu publikacji może obejmować:

- **Rozszerzenie diagnostyki przesiewowej w kierunku OBS u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym**

Na podstawie pracy Florczak E i wsp opublikowanej w Journal of Human Hypertension można przypuszczać, że u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym bardzo często - i częściej niż dotychczas przypuszczano - można stwierdzać obecność świeżo wykrytego OBS, zarówno łagodnego, jak i umiarkowanego - ciężkiego. Ponadto można postulować, że u chorych w średnim wieku z opornym nadciśnieniem tętniczym istnieje istotny związek pomiędzy umiarkowaną - ciężką postacią OBS a wykładnikami zmian w układzie sercowo-naczyniowym niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego oraz zespołem metabolicznym i składowymi zespołu metabolicznego.

Dlatego uzasadnione jest rozszerzenie diagnostyki w kierunku OBS - zarówno przesiewowej, jak i w uzasadnionych przypadkach obejmującej badanie polisomnograficzne. Rozpoznanie zwłaszcza umiarkowanego - ciężkiego OBS w tej grupie chorych i wdrożenie leczenia CPAP może zapobiegać rozwojowi dalszych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym wynikających ze współistnienia OBS oraz może przyczynić się do uzyskania lepszej kontroli ciśnienia tętniczego.

- **Opracowanie szerszego schematu diagnostyki chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem i innymi postaciami wtórnego nadciśnienia tętniczego**

Badanie Florczak E i wsp opublikowane w Journal of Human Hypertension wskazuje na konieczność częstszego rozpoznawania PA w populacji chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza współistniejącym z OBS zwłaszcza na jak najwcześniejszych etapach rozwoju tej choroby.

Wykazano również, że ta najczęstsza postać wtórnego, hormonalnie uwarunkowanego nadciśnienia wtórnego stanowi nową konstelację zmian obejmującą oporne nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny oraz OBS. Przedstawienie nowego zespołu łączącego PA z OBS z opornym nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym dało podstawy do kontynuacji badań na znacząco większej liczebnie grupie chorych w ramach znajdującego się w toku projektu badawczego Instytutu Kardiologii „Ocena częstości występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych na nadciśnienie

tętnicze - w tym z obturacyjnym bezdechem sennym - w odniesieniu do występowania i stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych oraz powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego”, którego kierownikiem jest dr hab. n med. Aleksander Prejbisz .

Przeprowadzone badanie RESIST-POL wskazuje również na konieczność diagnostyki przesiewowej w kierunku innych postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego , a zwłaszcza nadciśnienia naczyniowo-nerkowego . Należy w tym miejscu zaznaczyć , że stosunkowo niski odsetek współistnienia tej postaci wtórnego nadciśnienia w badanej grupie wynikał z faktu , że chorzy włączani do programu RESIST-POL charakteryzowali się zachowaną funkcją nerek , co mogło zaniżyć występowanie zwężenia tętnicy lub tętnic nerkowych w ogólnej populacji chorych na oporne nadciśnienie tętnicze .

- **Wprowadzenie nowych metod oceny stosowania się do zasad leczenia hipotensyjnego u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym włączonych do badania RESIST-POL**

Badanie Florczak E i wsp opublikowane w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej nawiązuje do bardzo istotnego problemu niestosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym i wydaje się być jednym z najistotniejszych zagadnień w schemacie diagnostycznym prowadzącym do rozpoznania i ustalenia przyczyny nadciśnienia tętniczego opornego .

Jak wspomniano , przyczyny nieprzyjmowania przez pacjentów leków hipotensyjnych są złożone i trudne do zidentyfikowania. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym opornym, które często współistnieje z powikłaniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego z reguły wymagają stosowania przewlekłej wielolekowej terapii - wydaje się, że wraz z liczbą przepisywanych leków wzrasta ryzyko nieprzyjmowania przynajmniej części z nich .

Istotne jest zatem poszukiwanie i wprowadzenie do użycia bezpośrednich metod pozwalających na określenie czy i w jakim stopniu pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich - zagadnienie to wydaje się szczególnie ważne w postępowaniu z pacjentami z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym .

Na przestrzeni ostatnich kilku lat ukazały się badania przedstawiające dwie metody, które pozwalają na bezpośrednie monitorowanie stosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych na nadciśnienie tętnicze. Należą do nich analiza stężenia wybranych leków hipotensyjnych we krwi lub oznaczenie stężenia leków lub ich metabolitów w moczu z wykorzystaniem techniki chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS) lub sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) .

Wyniki badania własnego potwierdziły, że u wyselekcjonowanej grupy pacjentów z najsilniej wyrażonym opornym nadciśnieniem tętniczym częstość niestosowania się do zaleceń lekarskich jest szczególnie wysoka i wynosiła aż 86% pacjentów włączonych do badania . Pomimo swoich ograniczeń [między innymi wysoki koszt i ograniczona dostępność] ocena stężenia leków z wykorzystaniem techniki

chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) jest obiecującą metodą oceny stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich .

- **Rozszerzenie diagnostyki u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym**

Badania Florczak E i wsp opublikowane w czasopismach Blood Pressure , Kardiologii Polskiej oraz Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej wskazują na celowość rozszerzenia diagnostyki chorych na odporne nadciśnienie tętnicze i szerszej oceny subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego .

Dotychczas przeprowadzone badania dostarczyły ważnych klinicznie argumentów , że chorzy na odporne nadciśnienie tętnicze charakteryzują się częstszym i bardziej nasilonym rozwojem subklinicznych i jawnych klinicznie powikłań narządowych oraz - co jest z tym związane - odznaczają się znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w porównaniu do osób ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym .

Podsumowując czynniki wpływające na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe , dotychczasowe badania kliniczne wskazują na stany kliniczne o udokumentowanym związku z opornym nadciśnieniem tętniczym , a do których zalicza się obok choroby wieńcowej czy chorób tętnic obwodowych również przerost mięśnia serca oraz albuminurię .

Dlatego uzasadniona jest poszukiwanie i ocena innych wskaźników i parametrów opisujących funkcje i strukturę serca oraz nerek , a które mogą być przydatne w pogłębionej ocenie chorych na prawdziwie odporne nadciśnienie tętnicze .

Wyniki badań własnych wskazują na ograniczoną wartość wskaźnika RI w różnicowaniu pomiędzy chorymi na dotychczas nielezione nadciśnienie pierwotne a osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi . W tej grupie chorych ocena wskaźnika oporowości w obydwu grupach badanych wykazuje istotny związek z wartością IMT tętnicy szyjnej oraz wartością wskaźnika AASI , które odzwierciedlają wczesne , subkliniczne powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego .

Natomiast uzyskane w drugiej pracy wyniki opublikowane w Kardiologii Polskiej wskazują na znamienne wyższe wartości wskaźnika RI u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym . Można wnioskować , że podwyższone parametry przepływu wewnątrznerkowego odzwierciedlają w tej grupie chorych nie tylko wyższe wartości ciśnienia tętniczego , ale również obserwowane zmiany profilu metabolicznego i parametrów echokardiograficznych odzwierciedlających wczesne zmiany strukturalne w obrębie serca.

Przeprowadzone badanie wspólnie z Kliniką Wad Wrodzonych Instytutu Kardiologii [prof. A Klisiewicz , dr P Dobrowolski] wykazało związek pomiędzy poszerzeniem pnia płucnego i obecnością

świeżo rozpoznanego ciężkiego OBS . Spośród ocenianych parametrów MPAd > 25 mm okazał się najbardziej przydatny dla wyodrębnienia pacjentów z ciężkim OBS .

5 OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

5.1 Podsumowanie dorobku naukowego po uzyskaniu doktoratu:

łącznie prace w czasopismach z IF:

- prace oryginalne 17 (4 jako pierwszy autor),
- prace kazuistyczne 2 (1 jako pierwszy autor),
- prace poglądowe 3 (2 jako drugi autor)

łączny IF 47, 543 (w tym 9.451 prace ujęte w cyklu), cytowania 443, H-index 7

Prace w czasopismach bez IF :

- prace oryginalne 8 (5 jako pierwszy autor)
- prace kazuistyczne 10 (5 jako pierwszy autor, 2 jako drugi autor)
- prace poglądowe 5 (2 jako pierwszy lub drugi autor)

łączna punktacja MNiSW 58

łączna liczba prac:

- prace oryginalne 25 (9 jako pierwszy autor)
- prace kazuistyczne 12 (6 jako pierwszy autor, 2 jako drugi autor)
- prace poglądowe 8 (4 jako pierwszy lub drugi autor)

łączna punktacja MNiSW 570

Autorskie i wieloautorskie monografie/ podręczniki:

Rozdziały w podręcznikach - 25

5.2 TEMATYKA BADAŃ NAUKOWYCH

- **Oporne nadciśnienie tętnicze** - prospektywne prace prowadzone w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w ramach projektu MNiSW i dotyczące aspektów klinicznych i przyczyn oporności nadciśnienia tętniczego - program RESIST-POL. Badania pozwoliły na przedstawienie charakterystyki chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym (Journal of Human Hypertension), ocenę wpływu współistnienia OBS na strukturę i funkcję serca u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym (American Journal of Hypertension, Sleep Medicine, Hypertension Research), a także ocenę stopnia nie stosowania się do zaleceń za pomocą oceny stężenia leków hipotensyjnych we krwi we współpracy z Instytutem Ekspertyz Sądowych w Krakowie (Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej).
- **Leczenie zabiegowe opornego nadciśnienia tętniczego** - prospektywne badania oceniały efekt hipotensyjny różnych metod leczenia interwencyjnego opornego nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza metody denerwacji nerek. Od 2008 roku realizowano wspólnie z Kliniką Choroby Wieńcowej i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii programy oceniające skuteczność hipotensyjną zabiegów denerwacji nerek we wpływie na wysokość ciśnienia tętniczego w obserwacji odległej. Podjęto również badania nad wpływem omawianej metody na kliniczny przebieg obturacyjnego bezdechu sennego u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze, wykazując w badaniu pilotażowym potencjalnie korzystny wpływ denerwacji nerek między innymi na polisomnograficzne parametry OBS oraz wysokość ciśnienia tętniczego - wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie Hypertension. Następnie zagadnienie to rozwinięto w ramach grantu NCN na znacząco większej grupie chorych wykazując w badanej grupie chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OBS poddanych zabiegowi denerwacji tętnic nerkowych istotne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w pomiarach klinicznych w obserwacji 3-miesięcznej oraz 6-miesięcznej w porównaniu z grupą kontrolną (główny punkt końcowy badania). W przeprowadzonym badaniu wykazano korzystny wpływ denerwacji tętnic nerkowych na przebieg kliniczny OBS wyrażający zmniejszeniem stopnia nasilenia OBS w badaniu polisomnograficznym.
- **Ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego** - prospektywne prace prowadzone w ramach projektów ze środków KBN oraz MNiSW dotyczące znaczenia braku spadku nocnego ciśnienia tętniczego, tzw. ukrytego nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia białego fartucha oraz znaczenia nowych metod ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia: jednoczesny pomiar ciśnienia z zapisem EKG,

ciągły nieinwazyjny pomiar ciśnienia. Badania zaowocowały publikacjami, m. in. w Chaos oraz Arterial Hypertension.

- **Zwężenie tętnic nerkowych** - prospektywne prace prowadzone we współpracy z Kliniką Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii, dotyczące częstości występowania miażdżycowego zwężenia tętnic nerkowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, a także wpływu obecności zwężenia tętnic nerkowych na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, których efektem są publikacje, m.in. w Journal of Hypertension, Thrombosis Research, Blood Pressure Monitoring i American Journal of Hypertension . Badania prowadzone we współpracy z Kliniką Choroby Wieńcowej i Angiologii Interwencyjnej dotyczyły również oceny czynników prognostycznych skuteczności leczenia interwencyjnego miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej .
- **Dysplazja włóknisto - mięśniowa tętnic (FMD)** Od 2015 roku w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w ramach polsko-francuskiej współpracy [Hopital Georges Pompidou w Paryżu] realizowany jest projekt mający na celu przedstawienie charakterystyki klinicznej i oceny powikłań w układzie sercowo-naczyniowym chorych na dysplazję włóknisto - mięśniową tętnic (FMD) . Celem badań jest m.in. ocena postaci FMD u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u chorych bez nadciśnienia tętniczego , ocena częstości występowania FMD w różnych łóżykach naczyniowych , określenie zależności pomiędzy danymi postaciami FMD a zmianami narządowymi.
- **Badania nad rzadkimi postaciami wtórnego nadciśnienia tętniczego**
 - prospektywne badania nad chorymi z chorobą Takayasu (prowadzone od 1990 roku obejmujące 18 chorych) , zwłaszcza w kontekście przebiegu klinicznego, diagnostyki oraz metod obrazowania zmian w aorcie, wielu tętnicach od niej odchodzących , w tym w tętnicach nerkowych.
 - Zespół Sneddona - autoimmunologiczna choroba tętnic przebiegająca pod postacią sinicy siateczkowatej skóry, objawów naczyniopochodnego uszkodzenia OUN oraz nadciśnienia tętniczego.
 - Mid-aortic syndrome (MAS) - zespół aorty brzusznej przebiegający z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych i nadciśnieniem tętniczym naczyniowo-nerkowym.Wynikiem powyższych badań są publikacje w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej , Nadciśnieniu Tętniczym, Kardiologii Polskiej.

Elżbieta Kossuta