

## Autoreferat

### 1 IMIĘ I NAZWISKO

---

Aleksander Stanisław Prejbisz

### 2 POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE/ ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.

---

- 2002, lekarz, Akademia Medyczna w Warszawie
- 26.01.2010, doktor nauk medycznych, Instytut Kardiologii w Warszawie, na podstawie rozprawy doktorskiej „Związek dobowego rytmu ciśnienia tętniczego z jakością i strukturą snu w oparciu o badania ankietowe i polisomnograficzne.”

### 3 INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH/ ARTYSTYCZNYCH.

---

- 2004-2010, Lekarz w Klinice Nadciśnienia Instytutu Kardiologii.
- 2010-2012, Asystent w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
- od 2012, Adiunkt w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii

#### **4 WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.):**

---

##### **4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO**

**Monotematyczny zbiór publikacji pod tytułem:**

**„Wyodrębnienie nowych postaci nadciśnienia tętniczego i nowych zespołów klinicznych związanych z nadciśnieniem tętniczym”**

##### **4.2 PUBLIKACJE UJĘTE W CYKLU**

- **Prejbisz A**, Sellin L, Szwench-Pietrasz E, Woznowski M, Michałowska I, Blondin D, Sajnaga D, Epplen JT, Litwin M, Dekomien G, Januszewicz M, Helmchen U, Matuszkiewicz-Rowińska J, Adamczak M, Więcek A, Januszewicz A, Rump LC. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(1):160-166, **IF 8,6**
- **Prejbisz A**, Florczak E, Pręgowska-Chwała B, Klisiewicz A, Kuśmierczyk-Droszcz B, Zieliński T, Makowiecka-Cieśla M, Kołodziejczyk-Kruk S, Śliwiński P, Januszewicz A. Relationship between obstructive sleep apnea and markers of cardiovascular alterations in never-treated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2014;37:573-579, **IF 2,7**
- **Prejbisz A**, Florczak E, Klisiewicz A, Dobrowolski P, Janaszek-Sitkowska H, Bielen P, Szwench-Pietrasz E, Warchoń-Celińska E, Kołodziejczyk-Kruk S, Janas J, Kabat M, Imiela J, Śliwiński P, Januszewicz A. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension. *Endokrynol Pol.* 2013;64:363-367, **IF 1,2**
- Witkowski A, **Prejbisz A**, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bielen P, Michałowska I, Kabat M, Warchoń E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA,

Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemie control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58:559-565, IF 6,2

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

#### **4.3.1 Cel naukowy**

Wiodącym celem naukowym przedstawionego cyklu publikacji była próba odpowiedzi na dwa pytania dotyczące przebiegu klinicznego obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) oraz na dwa pytania dotyczące wybranych zagadnień nadciśnienia tętniczego wtórnego.

#### **A. Cele dotyczące tematyki obturacyjnego bezdechu sennego:**

1. Jaka jest częstość występowania OBS na wczesnym etapie rozwoju nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz prześledzenie, czy w badanej grupie chorych istnieje związek pomiędzy OBS a zespołem metabolicznym i wczesnymi powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego?
2. W jakim stopniu udział czynnika nerkowego wynikającego z denerwacji tętnic nerkowych wpływa na kliniczny przebieg OBS oraz na wybrane parametry metaboliczne u chorych ze współistniejącymi OBS i opornym nadciśnieniem tętniczym?

#### **B. Cele dotyczące wybranych zagadnień nadciśnienia tętniczego wtórnego:**

1. Czy istnieje związek pomiędzy pierwotnym hiperaldosteronizmem a OBS oraz opornym nadciśnieniem tętniczym?
2. Czy nowo wykryta patologia obustronnie wąskich tętnic nerkowych wykazuje związek z hiperurykemią, rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz niewydolnością nerek ?

W celu odpowiedzi na przedstawione powyżej pytania zaplanowałem i przeprowadziłem dwa badania dotyczące oceny klinicznej chorych pod kątem OBS w relacji do nie leczonego hipotensyjnie nadciśnienia tętniczego, jak również do opornego nadciśnienia tętniczego.

Dwa kolejne badania dotyczyły tematyki nadciśnienia tętniczego wtórnego odpowiednio do relacji pierwotnego hiperaldosteronizmu (PA) z OBS i opornym nadciśnieniem tętniczym, jak również miały na celu prześledzenie związku pomiędzy nowo wyodrębnioną patologią obustronnie wąskich tętnic nerkowych z hiperurykemią, nadciśnieniem tętniczym i rozwojem niewydolności nerek.

#### **4.3.2 Omówienie celu naukowego**

Postęp, jaki dokonuje się w dziedzinie nadciśnienia tętniczego oparty jest na coraz głębszym rozumieniu zarówno złożonej patogenezы nadciśnienia pierwotnego, jak i na coraz lepszym rozumieniu podłoża wielu postaci nadciśnienia wtórnego.

Postęp w dziedzinie nadciśnienia wtórnego jest szczególnie widoczny w dziedzinie PA, guza chromochłonnego oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego wywołanego dysplazją włóknisto-mięśniową, a istotny postęp w poznaniu ich nowych aspektów klinicznych dokonał się zwłaszcza w ostatnim dziesięcioleciu i rozwija się w trzech kierunkach.

Jeden z kierunków zmierza do prowadzenia szeroko zakrojonych badań opartych na dużych grupach chorych, a które realizowane są w ramach międzynarodowych rejestrów - takie podejście umożliwia pogłębienie badań w dziedzinie biologii molekularnej i ustaleniu podłoża genetycznego.

Drugi z kierunków dąży do wykazania związku wybranych postaci nadciśnienia wtórnego - a zwłaszcza PA - z profilem ciśnienia tętniczego i stopniem ciężkości nadciśnienia tętniczego, zaburzeniami metabolicznymi oraz powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym.

Trzeci kierunek badań oparty jest na wnikliwej analizie obrazu klinicznego, badań biochemicznych oraz obrazowych i przyczynia się do poznania wciąż nowych i zazwyczaj rzadkich lub bardzo rzadkich wtórnych postaci nadciśnienia wtórnego, a które mogą występować rodzinnie.

Pogłębienie oceny klinicznej, oparte między innymi na zastosowaniu całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz możliwości wykrycia szeregu wczesnych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, serca, naczyń i nerek,

pozwoili na lepsze oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego chorych na nadciśnienie pierwotne oraz wtórne.

Ponadto, współczesne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC, 2013) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT, 2015) podkreślają znaczenie wyodrębniania nowych kategorii nadciśnienia tętniczego - a zwłaszcza nadciśnienia opornego czy nadciśnienia tętniczego w przebiegu OBS.

Oporne nadciśnienie tętnicze stanowi ważny problem kliniczny ze względu na stosunkowo dużą częstość występowania w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze, a także konieczność przeprowadzenia właściwej diagnostyki i ustalenia skutecznego postępowania terapeutycznego.

Podkreśla się, że chory na oporne nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się zazwyczaj bardziej wyrażonym rozwojem wczesnych i późnych powikłań narządowych w porównaniu z pacjentem ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym - dotychczasowe badania wskazują zwłaszcza na większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu i innych poważnych powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Ogłoszona w 2014 roku metaanaliza badań przeprowadzonych w krajach Europy Zachodniej oraz Stanach Zjednoczonych wskazuje na występowanie opornego nadciśnienia tętniczego u 13.7 % leczonych chorych na nadciśnienie tętnicze. Rodzime badanie Pol-Fokus (Prejbisz i wsp., Pol Arch Med. Wewn 2015) przeprowadzone wśród lekarzy pierwszego kontaktu oraz wśród specjalistów kardiologów i hipertensjologów wskazuje na znacznie wyższy odsetek występowania opornego nadciśnienia tętniczego sięgający 24.7%. Również badanie BP-CARE przeprowadzone w krajach Europy Centralnej i Środkowej wskazuje na występowanie opornego nadciśnienia tętniczego u 23% leczonych chorych.

W podsumowaniu należy podkreślić, że lepsze poznanie patogenezы i kliniki nadciśnienia opornego stworzyło podstawy do przeprowadzenia badań zmierzających do ustalenia związku tej postaci nadciśnienia tętniczego z innymi stanami chorobowymi i postaciami nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza z OBS, zespołem metabolicznym oraz z PA.

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

#### **4.3.3 Jak często obturacyjny bezdech senny występuje na wczesnym etapie rozwoju nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz czy istnieje związek pomiędzy OBS a zespołem metabolicznym i wczesnymi powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego ?**

Prejbisz A, Florczak E, Pręgowska-Chwała B, Klisiewicz A, Kuśmierczyk-Droszcz B, Zieliński T, Makowiecka-Cieśla M, Kołodziejczyk-Kruk S, Śliwiński P, Januszewicz A. Relationship between obstructive sleep apnea and markers of cardiovascular alterations in never-treated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2014;37:573-579, IF=2,658; MNISW=25

Cykl publikacji otwiera praca, w której postanowiłem prześledzić - a co stanowiło wiodący cel badania - związek pomiędzy stopniem ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego a parametrami odzwierciedlającymi wczesne uszkodzenia narządowe u chorych na wczesnym etapie rozwoju nadciśnienia tętniczego. Celem szczegółowym była ocena częstości występowania świeżo wykrytego obturacyjnego bezdechu sennego u chorych ze świeżo wykrytym, nieleczonym hipotensyjnie nadciśnieniem tętniczym stopnia 1. oraz 2. bez współistniejących jawnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego. Poddano również ocenie związek pomiędzy stopniem ciężkości OBS a występowaniem zespołu metabolicznego i jego składowych, echokardiograficznymi parametrami struktury i funkcji lewej komory, grubością kompleksu intima-media (intima media thickness, IMT) tętnicy szyjnej oraz stopniem nasilenia albuminurii.

Dotychczasowe badania wskazują, że chorzy z obturacyjnym bezdechem sennym współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym charakteryzują się bardziej wyrażonym rozwojem powikłań narządowych w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez OBS - zwłaszcza większą wartością IMT w obrębie tętnicy szyjnej, większą masą lewej komory serca oraz bardziej nasiloną albuminurią. Należy jednak zaznaczyć, że niektóre z tych badań są trudne do jednoznacznej oceny za względu na fakt, że przeprowadzono je u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego między innymi ze współistniejącą cukrzycą, chorobą wieńcową czy po przebyłym epizodzie mózgowym.

Dlatego zatem przeprowadzone przeze mnie badanie po raz pierwszy objęło chorych z dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, bez współistniejących stanów klinicznych

związanych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, między innymi cukrzyca, choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyniopochodnej mózgu czy niewydolnością nerek.

Badaniem objęto 121 kolejnych chorych ze świeżo wykrytym i nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, w średnim wieku 35,9 lat, u których niezależnie od pomiarów klinicznych ciśnienia tętniczego dokonano całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego oraz oceny stopnia zaawansowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego w obrębie tętnicy szyjnej (badanie ultrasonograficzne), serca (badanie echokardiograficzne) oraz nerek (ocena albuminurii). U wszystkich chorych przeprowadzono badanie polisomnograficzne, na podstawie którego dokonano podziału chorych na trzy podgrupy w zależności od wskaźnika bezdechów i oddechów splyconych (apnea/hypopnea index, AHI) - bez OBS (< 5 epizodów/h), z łagodnym OBS (5-15 epizodów/h) oraz umiarkowanym – ciężkim OBS (>15 epizodów/h).

#### **Wyniki:**

- U chorych z dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym na stosunkowo wczesnym etapie jego rozwoju stosunkowo często stwierdzono obecność świeżo wykrytego OBS - łagodnego u 30 % chorych oraz umiarkowanego - ciężkiego u 20 % pacjentów.
- Nie stwierdzono istotnych różnic w wysokości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych oraz stopniu nocnego spadku ciśnienia pomiędzy chorymi ze stwierdzonym OBS w porównaniu do pacjentów bez OBS
- Chorzy na nadciśnienie tętnicze z umiarkowanym - ciężkim OBS charakteryzowali się wyższą wartością IMT tętnicy szyjnej, bardziej nasiloną albuminurią, większą względną grubością ściany lewej komory serca oraz bardziej zaznaczoną dysfunkcją rozkurczową lewej komory w porównaniu do osób bez stwierdzanego OBS.

#### **Wnioski:**

Uzyskane wyniki wskazują, że u chorych w średnim wieku z dotychczas nie leczonym nadciśnieniem tętniczym, istnieje istotny związek pomiędzy umiarkowaną - ciężką postacią OBS a wykładnikami zmian w układzie sercowo-naczyniowym niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego oraz składowych zespołu metabolicznego

#### **4.3.4 W jakim stopniu udział czynnika nerkowego wynikającego z denerwacji tętnic nerkowych wpływa na kliniczny przebieg OBS oraz wybrane parametry metaboliczne u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym?**

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziela J, Śliwiński P, Bielań P, Michałowska I, Kabat M, Warchoń E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemetic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58:559-565  
IF=6,207; MNiSW=45

W kolejnej pracy kontynuowałem badania dotyczące związku pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym a nadciśnieniem tętniczym, koncentrując się głównie na zagadnieniu opornego nadciśnienia tętniczego w aspekcie leczenia zabiegowego tej postaci nadciśnienia tętniczego.

Przeprowadzone badanie nawiązuje również do moich wcześniejszych zainteresowań klinicznych dotyczących opornego nadciśnienia oraz leczenia zabiegowego (denerwacja tętnic nerkowych) opornego nadciśnienia tętniczego w ramach badań Symplicity HTN-1 oraz Symplicity HTN-2 realizowanych wspólnie z Kliniką Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie (Kierownik: profesor Adam Witkowski).

Należy również odnotować mój wcześniejszy udział w zaplanowaniu i realizacji badania przeprowadzonego w latach 2009–2012 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w ramach programu RESIST-POL (Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E i wsp. *J Hum Hypertens* 2013), do którego włączono 204 chorych na prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze. W tym jednym z największych badań 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. W badaniu RESIST-POL przedstawiono również występowanie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego oraz czynniki o potencjalnym związku z trudnościami w kontroli ciśnienia tętniczego, które wykryto w badanej grupie.



Celem obecnego badania było wykazanie, czy i w jakim stopniu zabieg denerwacji tętnic nerkowych wpływał na wysokość ciśnienia tętniczego u chorych na odporne nadciśnienie tętnicze leczone dotychczas nieskutecznie farmakologicznie oraz w jakim stopniu oddziaływał na kliniczny przebieg współistniejącego obturacyjnego bezdechu sennego.

Do badania włączono 10 chorych w średnim wieku 49,5 lat z prawdziwie opornym i dotychczas nieskutecznie leczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym w badaniu polisomnograficznym świeżo wykrytym obturacyjnym bezdechem sennym - u 5 chorych wykazano łagodną postać OBS, u pozostałych 5 umiarkowaną - ciężką. U wszystkich chorych wykonano w Pracowni Hemodynamiki Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej (prof. Adam Witkowski, dr Jacek Kądziała) zabieg obustronnej denerwacji tętnic nerkowych i następnie poddano 3- miesięcznej oraz 6-miesięcznej odległej obserwacji uwzględniającej między innymi powtórzone badanie polisomnograficzne.

#### **Wyniki:**

- U chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym zabieg denerwacji tętnic nerkowych związany był w odległej, 6-miesięcznej obserwacji ze znamienne istotnym obniżeniem zarówno ciśnienia skurczowego (-34 mmHg), jak i rozkurczowego (-13 mmHg) względem wartości wyjściowych.
- W badanej grupie zabieg denerwacji tętnic nerkowych związany był w 6-miesięcznej obserwacji z istotnym wpływem na parametry przemiany węglowodanowej - obserwowano znamienne istotne obniżenie stężenia glukozy w 2 godziny po teście obciążenia glukozą i spadek poziomu hemoglobiny A1C
- U chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym zabieg denerwacji tętnic nerkowych związany był w odległej, 6-miesięcznej obserwacji ze znamienne istotnym obniżeniem wskaźnika AHI (16.3 vs 4.5 epizodów/h).

#### **Wnioski:**

Uzyskane wyniki wskazują na wpływ czynnika nerkowego wynikającego z denerwacji tętnic nerkowych na wysokość ciśnienia, kliniczny przebieg OBS oraz wybrane parametry metaboliczne u chorych ze współistniejącymi opornym nadciśnieniem tętniczym i OBS.

#### **4.3.5 Czy istnieje związek pomiędzy pierwotnym hiperaldosteronizmem a OBS oraz opornym nadciśnieniem tętniczym?**

Prejbisz A, Florczak E, Klisiewicz A, Dobrowolski P, Janaszek-Sitkowska H, Bielań P, Szwench-Pietrasz E, Warchoń-Celińska E, Kołodziejczyk-Kruk S, Janas J, Kabat M, Imiela J, Śliwiński P, Januszewicz A. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension. *Endokrynol Pol.* 2013;64:363-367, IF=1,208; MNiSW=15

Ważnym kierunkiem prowadzonych przeze mnie badań stanowią wybrane zagadnienia wtórnego nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza problematyka pierwotnego hiperaldosteronizmu.

Istotne znaczenie ma bowiem ocena wpływu nadmiaru aldosteronu na powikłania narządowe i zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych z PA. Wykazano, że poprzez uszkadzający wpływ aldosteronu u chorych tych stwierdza się bardziej nasilone powikłania narządowe niż u chorych na nadciśnienie pierwotne - zwłaszcza w obrębie serca, naczyń oraz nerek. Ponadto, stwierdzenie nadmiernie wyrażonego nasilenia powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego w stosunku do wartości ciśnienia tętniczego jest jednym ze wskazań do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku PA.

Należy również podkreślić, że PA jest częstą przyczyną rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego, którego przebieg kliniczny charakteryzuje się zazwyczaj bardziej wyrażonym rozwojem wczesnych i późnych powikłań narządowych w porównaniu do pacjenta ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki dotychczasowych badań wskazują częstość pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym mieściła się w zakresie 11-23%. Należy jednocześnie podkreślić, że u chorych na oporne nadciśnienie tętnicze stwierdza się wysoką częstość - sięgającą 72-84 % - współistnienia obturacyjnego bezdechu sennego.

Należy przytoczyć interesujące badania wskazujące na częstsze występowanie u chorych z PA zaburzeń metabolicznych - dotyczy to między innymi insulinooporności. Wykazano, że stopień jej nasilenia może ulec zmniejszeniu zarówno w wyniku leczenia chirurgicznego jak i zastosowania antagonistów receptora aldosteronu. Przyjmuje się, że w omawianej grupie chorych stosunkowo często występuje zespół metaboliczny.

Omawiając związek pomiędzy PA a rozwojem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym należy przytoczyć obserwacje kliniczne o charakterze retrospektywnym wskazujące, że w przebiegu omawianej hormonalnie uwarunkowanej postaci nadciśnienia tętniczego zdarzenia sercowo-naczyniowe występują częściej niż w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Celem obecnego badania była ocena związku pomiędzy PA i OBS w relacji do nasilenia zaburzeń metabolicznych i zmiany struktury i funkcji lewej komory (LK) serca u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym włączonych do badania RESIST-POL.

Badaniem objęto 204 chorych (123 mężczyzn i 81 kobiet, średni wiek: 48,4 lat) z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym z zachowaną funkcją nerek (oszacowane przesączenie kłębuszkowe  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) i bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Istotnie kliniczny OBS zdefiniowano jako wskaźnik bezdechów i oddechów splotych (apnea/hypopnea index, AHI)  $> 15/\text{h}$ . Oceniano składowe zespołu metabolicznego. Wykonane w Pracowni Echokardiografii Kliniki Wad Wrodzonych Instytutu Kardiologii (Kierownik: profesor Piotr Hoffman) badanie echokardiograficzne obejmowało ocenę między innymi przerostu LK i częstości występowania koncentrycznej przebudowy LK.

Wyniki:

- Częstość występowania PA w grupie chorych na prawdziwie odporne nadciśnienie tętnicze była stosunkowo wysoka i wynosiła 15,7% (PA rozpoznano u 32 chorych).
- Świeżo wykryta cukrzyca, podwyższone stężenie glukozy na czczo i podwyższone stężenie glukozy po obciążeniu glukozą występowały istotnie częściej w grupie chorych z PA i współistniejącym OBS w porównaniu z grupami bez PA i OBS oraz bez PA ale z OBS.
- PA związany był z wyższą masą LK i częstszym występowaniem przerostu mięśnia lewej komory serca.
- U chorych z PA z i bez współistniejącego OBS najczęstszymi typami geometrii LV były odpowiednio przerost koncentryczny (68.4%) i przerost ekscentryczny (54.5%). Prędkość fali E' była najniższa i wskaźnik E/E' był najwyższy w grupie chorych z PA i współistniejącym OBS w porównaniu z grupami bez PA i OBS oraz bez PA ale z OBS.

## **Wnioski:**

Badanie wskazuje, że zarówno zaburzenia metaboliczne, jak i nasilenie zmian narządowych były najbardziej wyrażone u chorych z prawdziwie opornym nadciśnieniem tętniczym, u których współistniały PA i OBS. Należy postulować, że OBS może modulować rozwój powikłań narządowych u chorych z PA, na przykład wpływając na różnice w typie przerostu LK u chorych z PA.

### **4.3.6 Czy nowo wykryta patologia obustronnie wąskich tętnic nerkowych wykazuje związek z hiperurykemią, rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz niewydolnością nerek ?**

Prejbisz A, Sellin L, Szwench-Pietrasz E, Woznowski M, Michałowska I, Blondin D, Sajnaga D, Eppelen JT, Litwin M, Dekomien G, Januszewicz M, Helmchen U, Matuszkiewicz-Rowińska J, Adamczak M, Więcek A, Januszewicz A, Rump LC.: Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(1):160-166, IF=8,563; MNiSW=45.

Odrębnym kierunkiem prowadzonych przeze mnie badań stanowią zagadnienia wtórnego nadciśnienia tętniczego w przebiegu zwężenia tętnicy lub tętnic nerkowych (ZTN). Należy zaznaczyć, że niezależnie od mojego udziału w badaniach klinicznych nad etiologią miażdżycową ZTN, jak również wywołaną dysplazją włóknisto-mięśniową (FMD), moje zainteresowania skupiały się również na postaciach nadciśnienia naczyniowo-nerkowego wywołanego innymi patologiami tętnic nerkowych a prowadzącymi do zaburzenia przepływu w obrębie tętnicy nerkowej oraz nerki - między innymi w przebiegu tętniaka, przetoki, rozwarstwienia czy zakrzepicy w obrębie tętnicy nerkowej.

Również w latach 2010 - 2015 wraz z Zespołem kierowanym przez Profesora Adama Witkowskiego miałem możliwość uczestniczyć w programach klinicznych zabiegowego leczenia opornego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza z zastosowaniem metody denerwacji nerek.

W tym czasie brałem udział we właściwej kwalifikacji do zabiegów szerokiej grupy chorych na odporne nadciśnienie tętnicze, a u których konieczna była ocena anatomii tętnic nerkowych w oparciu o badania obrazowe. W tych latach znacząco poszerzyłem moją wiedzę odnośnie

anatomii tętnic nerkowych, występujących anomalii i malformacji naczyniowych w obrębie tej części układu tętniczego.

W 2012 roku wraz z Profesorem Andrzejem Januszewiczem zwróciliśmy uwagę na przypadek 47-letniej chorej z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek oraz hiperurykemią, a u której badania obrazowe wskazywały na obustronnie istotnie bardzo wąskie tętnice nerkowe. Pogłębiona diagnostyka oraz oparcie się na obrazie klinicznym i wywiadzie rodzinnym zapoczątkowały trwające 3 lata badanie nad nową patologią tętnic nerkowych o postulowanym podłożu genetycznym i związku z hiperurykemią, rozwojem nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Badaniami objęto następnie trzy pokolenia - łącznie 39 członków rodziny chorej zamieszkującej w Polsce rejon Mazowsza oraz w Niemczech region Nadrenii Północnej Westfalii, u których w ramach Polsko-Niemieckiego zespołu badawczego (obejmującego między innymi Klinikę Nadciśnienia Tętniczego i Zakład Radiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie, Klinikę Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach i Klinikę Nefrologii, Uniwersytetu Heinricha Heine'go, Duesseldorf, Niemcy) przeprowadzono między innymi ocenę kliniczną z uwzględnieniem profilu ciśnienia tętniczego, diagnostykę obrazową nerek i tętnic nerkowych oraz diagnostykę biochemiczną i hormonalną. U 26 osób przeprowadzono badania genetyczne.

Wyniki:

- U 11 członków rodziny wykazano nową mutację P236R (c.707C>G) genu uromoduliny wskazującą na rodzinie występującą torbielowatość rdzenia nerek typu 2 związaną z mutacją genu uromoduliny (uromodulin-associated kidney disease, UAKD).
- U wszystkich członków rodziny ze stwierdzoną mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny wykazano ścisły związek z występowaniem wąskich tętnic nerkowych (średni wymiar 3,5 mm oceniany w badaniu angiografii tomografii komputerowej i odniesiony do opracowanych dla tej metody norm zarówno w populacji europejskiej jak i amerykańskiej) - zależności tej nie stwierdzono u pozostałych członków rodziny bez stwierdzonej mutacji, u których średni wymiar tętnicy nerkowej pozostawał w granicach normy (5,9-6,1 mm).

- U wszystkich członków rodziny ze stwierdzoną mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny i występowaniem wąskich tętnic nerkowych stwierdzono istotną korelację z funkcją nerek ocenianą wartością eGFR, stężeniem kwasu moczowego w surowicy oraz z wiekiem.
- U członków rodziny ze stwierdzoną mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny i występowaniem wąskich tętnic nerkowych stwierdzono związek pomiędzy tą patologią a rozwojem nadciśnienia tętniczego, a zwłaszcza hiperurykemią oraz rozwojem i stopniem zaawansowania niewydolności nerek.

#### **Wnioski:**

- Badanie pozwoliło na wyodrębnienie nowej patologii tętnic nerkowych o etiologii nie-miażdżycowej, a charakteryzującej się u dorosłych członków badanej rodziny obustronnym występowaniem tętnic nerkowych o istotnie zmniejszonej szerokości i istotnie wąskich na całym przebiegu naczynia. Na podstawie opisanych badań przedstawiono pierwszy w literaturze światowej opis tej patologii.
- Badanie dało podstawy do ustalenia związku pomiędzy obustronnym występowaniem tętnic nerkowych o istotnie zmniejszonej szerokości i wąskich na całym przebiegu naczynia a mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny.
- Można postulować związek pomiędzy nowo wykrytą patologią tętnic nerkowych, a rozwojem hiperurykemii, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek w przebiegu UAKD.

#### 4.4 OMÓWIENIE WYKORZYSTANIA WYNIKÓW CYKLU PUBLIKACJI

Przeprowadzone badania dają szansę na modyfikację dotychczasowego postępowania z chorymi na obturacyjny bezdech senny oraz z wybranymi wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego.

**Wykorzystanie wyników badań z przedstawionego cyklu publikacji może obejmować:**

- **Rozszerzenie diagnostyki przesiewowej w kierunku OBS u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1-ego i 2-ego stopnia**

Na podstawie pracy Prejbisz A. i wsp opublikowanej w Hypertension Research można przypuszczać, że u chorych z dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym na stosunkowo wczesnym etapie jego rozwoju stosunkowo 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 dotychczas nie leczonym nadciśnieniem tętniczym istnieje istotny związek pomiędzy umiarkowaną - ciężką postacią OBS a wykładnikami zmian w układzie sercowo-naczyniowym niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego oraz składowych 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 na stosunkowo wczesnym etapie rozwoju nadciśnienia tętniczego i wdrożenie leczenia CPAP może zapobiegać rozwojowi powikłań w układzie sercowo-naczyniowym wynikających ze współistnienia OBS.

- **Potencjalne korzyści mogące wynikać z zabiegu denerwacji tętnic nerkowych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OBS**

Na podstawie pracy opublikowanej w Hypertension można postulować korzystny udział czynnika nerkowego wynikającego z denerwacji tętnic nerkowych na wysokość ciśnienia, kliniczny przebieg OBS oraz wybrane parametry metaboliczne u chorych ze współistniejącymi opornym nadciśnieniem tętniczym i OBS. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsze i jak dotychczas jedyne badanie obejmujące chorych na oporne nadciśnienie tętnicze współistniejące z OBS, a które dało mi podstawy do kontynuacji badań na znacząco większej liczbie grupie 60 chorych w ramach znajdującego się w toku projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki (N N402 386038) – „Wpływ denerwacji nerek na wysokość ciśnienia tętniczego i kliniczny przebieg obturacyjnego

bezdechu podczas snu u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym”, którego jestem kierownikiem. Projekt ten jest pierwszym i dotychczas jedynym badaniem oceniającym w sposób prospektywnym i z zastosowaniem randomizacji wpływ denerwacji nerek na wysokość ciśnienia tętniczego, profil metaboliczny i przebieg OBS u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z OBS. Wstępne wyniki podtrzymują moje wcześniejsze obserwacje i wskazują na korzyści z wykonania zabiegu denerwacji tętnic nerkowych w odniesieniu do obniżenia ciśnienia tętniczego i profilu metabolicznego w tej szczególnej grupie chorej, w której istnieją przesłanki patofizjologiczne, podparte własnym badaniem, dla skuteczności tej metody.

- **Opracowanie szerszego schematu diagnostyki chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem**

Badanie Prejbisza A i wsp opublikowane w Endokrynologii Polskiej wskazuje na konieczność częstszego rozpoznawania PA w populacji chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza współistniejącym z OBS zwłaszcza na jak wcześniejszych 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 mi podstawy do kontynuacji badań na znacząco większej liczbie 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 jestem kierownikiem. Projekt badawczy ma na celu: ocenę częstości występowania PA u chorych na nadciśnienie tętnicze z klinicznym podejrzeniem OBS, a następnie porównanie częstości występowania PA u chorych z OBS i bez OBS; wykazanie czy istnieją różnice w obrazie klinicznym i stopniu nasilenia powikłań narządowych pomiędzy chorymi na OBS bez PA i chorymi na PA bez OBS; a także ocenę nasilenia powikłań narządowych i zaburzeń metabolicznych u chorych z nakładającymi się OBS i PA.



- **Uwzględnienie nowej patologii tętnic nerkowych w diagnostyce różnicowej chorych z hiperurykemią, nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek**

Badanie Prejbisza A, i wsp opublikowane w *Kidney International* pozwoliło na wyodrębnienie nowej patologii tętnic nerkowych o etiologii nie-miażdżycowej, a charakteryzującej się obustronnym występowaniem tętnic nerkowych o istotnie zmniejszonej szerokości i istotnie wąskich na całym przebiegu naczynia oraz na jej przedstawienie po raz pierwszy w literaturze światowej. Dało podstawy do ustalenia związku pomiędzy obustronnym występowaniem tętnic nerkowych o istotnie zmniejszonej szerokości i wąskich na całym przebiegu naczynia a mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny - można postulować związek pomiędzy nowo wykrytą patologią tętnic nerkowych a rozwojem hiperurykemii, nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek w przebiegu UAKD.

## **5 OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH).**

### **5.1 PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO:**

#### **Prace w czasopismach z IF:**

- przed uzyskaniem doktoratu: 12 prac oryginalnych i 4 prace kazuistyczne (łącznie impact factor 40,2)

- po uzyskaniu doktoratu: 29 prac oryginalnych, 9 prac kazuistycznych i 14 prac poglądowych (łącznie impact factor 113,1), w tym 4 prace oryginalne w cyklu (impact factor 12,4)

**Łącznie prace w czasopismach z IF: 41 prac oryginalnych (8 jako pierwszy autor), 13 prac kazuistycznych (3 jako pierwszy autor), 14 prac poglądowych (2 jako pierwszy autor), łączny IF 153,3, cytowania 859, h-index 14.**

### **Prace w czasopismach bez IF:**

- prace oryginalne – 7, po uzyskaniu doktoratu 3 (w tym 2 jako pierwszy autor)
- prace kazuistyczne – 4
- prace poglądowe – 48

### **Łączna liczba prac:**

- prace oryginalne – 48 (10 jako pierwszy autor)
- prace kazuistyczne – 17
- prace poglądowe – 62

Łączna punktacja MNiSW – 1637 pkt.

### **Autorskie i wieloautorskie monografie/podręczniki:**

Autorstwo monografii lub podręcznika – 11

Redaktor naczelny wieloautorskich monografii – 3

Rozdziały w podręcznikach – 95

## **5.2 TEMATYKA BADAŃ NAUKOWYCH:**

- **Guz chromochłonny** - retrospektywne i prospektywne prace prowadzone w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, w tym w ramach projektów realizowanych ze środków KBN, MNiSW, NCN, Instytut Kardiologii i Unii Europejskiej (6 Program Ramowy). Jestem współautorem pierwszego doniesienia w literaturze w którym wykazano związek pomiędzy mutacją podjednostki C dehydrogenazy mleczanowej (SDHC) a występowaniem guzów chromochłonnych u osób dorosłych (Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism) oraz ważnej obserwacji stanowiącej temat pracy dotyczącej opracowania charakterystyki chorych z zespołem guza chromochłonnego i przyzwojaków z mutacją p.Cys11X genu SDHD, która jest charakterystyczna dla obszaru Polski (efekt założyciela) (publikacja w Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Jestem również współautorem kazuistycznych opisów w których zwrócono uwagę na związek pomiędzy kardiomiopatią takotsubo a guzami wydzielającymi katecholaminy (Endocrine Practice, Blood Pressure i Journal of Human Hypertension). Jestem również

autorem opracowania przygotowanego we współpracy z najważniejszymi ekspertami w zakresie diagnostyki i leczenia guza chromochłonnego dotyczącego wpływu guza chromochłonnego na układ sercowo-naczyniowy (Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. Journal of Hypertension 2011). W latach 2010-2015 byłem zaangażowany w realizację projektu badawczego NCN „Związek pomiędzy profilem hormonalnym a funkcją układu sercowo-naczyniowego u chorych z guzami wydzielającymi katecholaminy - prospektywne, wieloośrodkowe badanie” nr N N402 386038. Obecnie jestem zaangażowany w prospektywny projekt kliniczny “A multicenter prospective study of biochemical profiles of monoamine-producing tumors: utility for diagnosis and determinants of clinical presentation. The PMT-study: Prospective Monoamine-Producing Tumor study” realizowany we współpracy z Uniwersytetem w Dreźnie (prof. G. Eisenhofer) i Uniwersytetem w Nijmegen (prof. J. Lenders). Będące jeszcze w toku badanie zaowocowało publikacjami, m. in. w Annals of Clinical Biochemistry, Clinical Endocrinology, European Journal of Endocrinology.

- **Oporne nadciśnienie tętnicze** – prospektywne prace prowadzone w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, w ramach projektu MNiSW, 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).
- **Związek zaburzeń snu o charakterze bezsenności z nadciśnieniem tętniczym i profilem ciśnienia tętniczego** - badania realizowane we współpracy z Katedrą i Kliniką Psychiatryczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, zaowocowały licznymi doniesieniami prezentowanymi na krajowych i międzynarodowych kongresach naukowych. Jestem autorem jeden z pierwszych w piśmiennictwie prac dotyczących związku zaburzeń snu o charakterze bezsenności z nadciśnieniem tętniczym i stopniem

jego kontroli, w której wykazano częstsze występowanie bezsenności u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami zdrowymi oraz związek pomiędzy stopniem nasilenia bezsenności a ciężkością nadciśnienia tętniczego (Blood Pressure 2006). Omawiane zagadnienie było również przedmiotem mojej pracy doktorskiej. Badania nad tym zagadnieniem kontynuowałem w ramach dużego ogólnopolskiego programu Pol-Fokus.

- **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 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.

