

Autoreferat

- 1. Imię i nazwisko: Anna Konopka**
- 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania.**

-lekarz medycyny, I Wydział Lekarski Akademia Medyczna w Warszawie, 18.06.1986r.

Prawo wykonywania zawodu nr: 9624121

- I-szy stopień specjalizacji z Chorób Wewnętrznych, Warszawa, 6.11. 1989 r.

- II-gi stopień specjalizacji z Chorób Wewnętrznych , Warszawa, 27.11.1992r.

- Tytuł doktora medycyny przyznany przez Instytut Kardiologii w Warszawie 25.09. 1992 r. za pracę pod tytułem "Przedoperacyjna ocena prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu po perikardiotomii". Promotorem pracy była Pani Prof. dr hab. med. Maria Hoffman. Praca była opublikowana w Polskim Tygodniku Lekarskim w 1994, 25-26, 560-563.

- II-gi stopień specjalizacji z Kardiologii, Warszawa, 29.11. 1995r.

- Po zadaniu egzaminu w języku angielskim w 2009 w Barcelonie akredytacja w dziedzinie Acute Cardiac Care przyznana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne.

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

- od 1.10.1986 roku pracuję w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Od 1.10.1986r. do 30.09.1987 r. na stażu podyplomowym , a od 1.10.1987 r. na stałe w Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej (OITK), który w 2010r zmienił nazwę na Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej

Od 1.10.1987r. na stanowisku młodszego asystenta

Od 1.12.1989r. jako asystent

Od 1.10.1991 r. jako lekarz chorób wewnętrznych

Od 1.03.1992r jako asystent

Od 1.12.1992r. jako starszy asystent

Od 1.04.1993r. specjalista chorób wewnętrznych

Od 1.11.1993 r. na etacie naukowym jako asystent a od 1.03 2004r jako adiunkt.

Od 2009 r. jestem w Instytucie Kardiologii audytorem wewnętrznym systemu zarządzania jakością PN-EN ISO 9001-2009

Przez ostatnie dwie kadencje tj. od 2005 r. byłam Przewodniczącą Koła Samorządu Lekarskiego przy Instytucie Kardiologii.

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

a) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania nazwa wydawnictwa:

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi cztery publikacje, których jestem pierwszym autorem. Artykuły wchodzące w skład dzieła w całości sama napisałam i wykonałam do nich samodzielnie tabele i ryciny. Przedstawione prace dotyczą znaczenia dwóch czynników wzrostowych tj. watrobowego czynnika wzrostu (HGF) i naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu w diagnostyce i rokowaniu u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi:

1. **Anna Konopka**, Jadwiga Janas, Walerian Piotrowski, Janina Stępińska. „Hepatocyte growth factor—a new marker for prognosis in acute coronary syndrome”, *Growth Factors* 2010; 28: 75-81, **IF 2,8**
2. **Anna Konopka**, Jadwiga Janas, Janina Stępińska. „Hepatocyte growth factor concentration during the first day of acute coronary syndrome”, wydrukowanej w piśmie *Arch Med Science* 2012; 8: 389-391, **IF 1,214**
3. **Anna Konopka**, Jadwiga Janas, Walerian Piotrowski, Janina Stępińska. „Concentration of vascular endothelial growth factor in patients with acute coronary syndrome”, wydrukowana w piśmie *Cytokine*, 2013; 61; 664-669, **IF 3,019**,
4. **Anna Konopka**, Jadwiga Janas, Walerian Piotrowski, Janina Stępińska. Hepatocyte Growth Factor – the Earliest Marker of Myocardial Injury in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction” przyjętej do druku w piśmie *Kardiologia Polska* (w załączeniu potwierdzenie przyjęcia pracy do druku), **IF 0,515**.

Tytuł osiągnięcia obejmujący powyższe 4 publikacje to: **Wątrobowy czynnik wzrostu i śródbłonkowy czynnik wzrostu jako nowe wskaźniki niedokrwionego uszkodzenia mięśnia serca.**

Sumaryczny IF powyższych 4 prac wynosi: 7,548

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

Wśród wszystkich chorób sercowo-naczyniowych najczęściej występuje choroba wieńcowa i jest ona obarczona ciągle wysoką śmiertelnością i umieralnością. Klinicznie choroba wieńcowa może manifestować się jako postać bezobjawowa („silent ischemia”), stabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia serca, niewydolność serca lub nagła śmierć sercowa. W Europie, chorzy z bólem w klatce piersiowej stanowią największą grupę wśród osób hospitalizowanych z przyczyn ostrych. Wyodrębnienie z tej dużej grupy, chorych z rzeczywistym rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW) jest dużym wyzwaniem diagnostycznym zwłaszcza w sytuacji niejasnego klinicznie obrazu choroby lub nietypowych zmian w zapisie elektrokardiograficznym (EKG). Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w definicji zawału serca uwzględnione są nie tylko objawy kliniczne, zmiany w zapisie EKG, wzrost wartości biochemicznych wskaźników martwicy mięśnia serca (biomarkery) ale także cechy zawału serca potwierdzone za pomocą obrazowych metod diagnostycznych lub badania anatomopatologicznego (Eur Heart J, 2012; 33: 2551–2567). Na tej podstawie, uwzględniając poniższe kryteria diagnostyczne, zawał serca rozpoznaje się gdy: występuje wzrost i/lub spadek wartości biomarkerów [preferowany biomarker to troponina (cTn)] przynajmniej z jednym oznaczeniem przekraczającym 99 percentyl powyżej górnej wartości zakresu normy oraz dodatkowo jedno z następujących kryteriów:

- objawy kliniczne świadczące o ostrym niedokrwieniu mięśnia serca na przykład takie jak: ból w klatce piersiowej, zasłabnięcie, groźne zaburzenia rytmu serca, ostra niewydolność serca,
- w EKG nowe istotne zmiany w obrębie odcinka ST i załamka T, nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), patologiczny załamek Q,

- w badaniach obrazowych, wcześniej nieobecne, obszary akinezy mięśnia serca lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości,
- obecność skrzeplin w naczyniach wieńcowych potwierdzona za pomocą koronarografii lub badania autopsyjnego (Eur Heart J, 2012; 33: 2551–2567).

Obecność typowego bólu w klatce piersiowej lub innych objawów niedokrwienia, którym towarzyszy uniesienie odcinka ST w dwóch sąsiadujących odprowadzeniach EKG daje obraz zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Jeżeli objawom klinicznym nie towarzyszy uniesienie odcinka ST to rozpoznawany jest zawał bez uniesienia ST (NSTEMI). U większości chorych zawał serca przebiega z wytworzeniem patologicznego załamka Q w zapisie EKG. U pozostałych chorych rozpoznajemy zawał bez załamka Q. O rozpoznaniu stabilnej choroby wieńcowej decydują brak wzrostu poziomu biomarkerów we krwi (Eur Heart J, 2012; 33: 2551–2567). Postępowanie diagnostyczne i lecznicze u chorych ze STEMI i NSTEMI szczegółowo opisują wytyczne ESC (Eur Heart J 2012; 33: 2569–2619, Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054).

Jednym z elementów diagnostyki u chorych z podejrzeniem OZW jest oznaczanie biomarkerów. Potwierdzają one niedokrwienne uszkodzenie mięśnia serca i są przydatne w rokowaniu. Głównym markerem ostrej fazy OZW jest troponina I lub T. Klasycznie oznaczane troponiny pojawiają się we krwi po około 4 godzinach od początku bólu wieńcowego, a powrót ich stężenia do normy trwa około dwóch tygodni. U chorych z podejrzeniem NSTEMI, ze względu na małą czułość troponiny w rozpoznawaniu zawału serca, na podstawie jednego ujemnego testu nie można odrzucić podejrzenia. Zalecane jest powtórzenie badania po 6-9 godzinach od pierwszego badania (Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054). Oznaczane troponin za pomocą testów wysokoczułych, to znaczy takich, które wykrywają 10, a nawet 100-krotnie niższe stężenia troponiny niż testy klasyczne, umożliwiło wcześniejsze potwierdzenie rozpoznania (Keller T i wsp. NEJM 2009; 361: 868-877, Reichlin T i wsp. NEJM 2009; 361: 858-867). Jednorazowy ujemny wynik badania troponiny oznaczonej metodą wysokoczułą osiąga >95% wartości predykcyjnej czyli taką jaką ma seria oznaczeń troponiny za pomocą metod klasycznych. Uważa się, że jedynie chorzy z bardzo krótkim wywiadem dolegliwości mogą być niezauważeni w teście wykonanym za pomocą wysokoczułych metod. Powtórny test wysokoczuły, wykonany po 3 godzinach od pierwszego badania, osiąga 100% czułość w rozpoznawaniu zawału serca. Zwiększenie czułości testów troponinowych przyczyniło się do wykrywania nawet niewielkich stężeń troponiny u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, a

nawet u osób zdrowych z czym wiąże się ryzyko nadrozpoznowalności zawału serca (Omland T i wsp. NEJM 2009; 361: 2538-2547, de Lemos JA i wsp. JAMA 2010; 304: 2503-2512, Otsuka T i wsp. Am Heart J 2010; 159: 972-978).

U chorych ze STEMI leczenie przywracające perfuzję krwi w naczyniach wieńcowych, w tym przede wszystkim za pomocą pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PPCI), wdraża się możliwie jak najszybciej od początku zawału serca kierując się objawami klinicznymi i typowymi zmianami w zapisie EKG. Z podjęciem leczenia nie należy czekać na dodatnie wyniki biomarkerów. Niestety, u części chorych ze względu na nietypowy obraz kliniczny lub brak charakterystycznych zmian w zapisie EKG interwencja na naczyniach wieńcowych może być opóźniona o czas potrzebny na potwierdzenie rozpoznania za pomocą wzrostu stężenia we krwi wskaźników niedokrwienia mięśnia serca. Według rejestru GRACE (Brieger D. i wsp. 2004, Chest, 126: 461-469) aż do 30% chorych ze STEMI ma nietypowy obraz choroby. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, kobiet i chorych z cukrzycą. Wykazano również, że u ponad 50% chorych z NSTEMI, w chwili przyjęcia do szpitala nie stwierdza się patologicznych zmian w zapisie EKG (Pepine C.J. 2000, Am J Cardiol 86: 27M-35M). W takich przypadkach opóźniona interwencja wieńcowa może stanowić przyczynę nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia serca. Od wielu lat trwają poszukiwania idealnego markera, który będzie bardzo czułym i swoistym wskaźnikiem niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia serca, a także umożliwi ocenę rokowania u chorych z OZW już w chwili pojawienia się pierwszych objawów. Mnie, również zaciekał ten temat (Marta Załęska-Kocięcka, **Anna Konopka** Markery biochemiczne w stanach nagłych –które u kogo? *Kardiologia po Dyplomie* 2011; 6: 60-69,, Marta Załęska-Kocięcka, **Anna Konopka**. Nowe markery niedokrwienia w ocenie ryzyka w ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. *Kardiologia po Dyplomie* 2012; 11: 12-19). Moje zainteresowanie wątrobowym czynnikiem wzrostu (HGF) i śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF) wynikało z lektury artykułów dotychczas

opublikowanych i poświęconych tym cytokinom (Tabela 1). Uznałam, że doczasowe piśmiennictwo nie dało jednoznacznego opisu zachowania się stężeń HGF i VEGF w zawale serca z uniesieniem jak i bez uniesienia odcinka ST, a także nie została określona przydatność ich oznaczania w ostrej fazie choroby. Konsekwencją moich przemyśleń było badanie kliniczne zrealizowane przez mnie w latach 2006-2008. Badanie przeprowadziłam w ramach pracy statutowej Instytutu Kardiologii. Byłam kierownikiem tej pracy, i była ona zatytułowana: „Znaczenie śróbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), wątrobowego czynnika wzrostu (HGF) i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) w ocenie niedokrwienego uszkodzenia mięśnia serca w porównaniu do uznanych wskaźników martwicy mięśnia serca”. W Instytucie Kardiologii praca statutowa otrzymała numer 2.32/II/06 i uzyskała zgodę Komisji Etycznej Instytutu Kardiologii na realizację. Pracę tę zgłosiłam też do rejestru ClinicalTrials.gov gdzie została zarejestrowana pod numerem NCT 00844987 oraz do Krajowego Systemu Informacji o Pracach Badawczych – SYNABA. Głównym celem prowadzonego przeze mnie badania było: określenie związku pomiędzy obecnością niedokrwienego i martwiczego uszkodzenia mięśnia serca i jego strefą a stężeniem HGF i VEGF u chorych z OZW oraz porównanie uzyskanych wyników z jednocześnie oznaczanymi biomarkerami o uznanej i określonej już przydatności w codziennej praktyce klinicznej. Badanie tak zaplanowałam aby uzyskać informacje nie tylko z obserwacji szpitalnej chorych ale także z okresu 3 miesięcy od ich włączenia do badania. Do badania włączałam chorych z podejrzeniem OZW, którzy byli przyjęci do Oddziału Intensywnej Opieki Kardiologicznej Instytutu Kardiologii i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Chorych podzieliłam na 3 grupy uwzględniając kliniczną ocenę wielkości uszkodzenia serca.

1 Grupa A (STEMI): chorzy z elektrokardiograficznymi cechami świeżego zawału ściany przedniej, przednio-bocznej, dolno-tylnej lub dolno-bocznej, a chorzy nie byli leczeni

fibrynolitycznie. W koronarografii stwierdzono zamiany w gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) i ewentualnie dodatkowo w innych naczyniach (grupa potencjalnie największego uszkodzenia mięśnia serca).

- 2 Grupa B (STEMI):** w EKG cechy świeżego zawału ściany dolnej (STEMI) lub tylnej, chorzy nieleczeni fibrynolitycznie, w koronarografii zamiany tylko w 1 tętnicy ale nie w GPZ (grupa o potencjalnie średniej wielkości uszkodzeniu serca),
- 3 Grupa C (NSTEMI):** chorzy ze zmianami w EKG, które nie były uniesieniem odcinka ST i bez wzrostu enzymów wskaźnikowych w chwili włączenia do badania (grupa najmniejszego uszkodzenia mięśnia serca).

U wszystkich chorych dwukrotnie oznaczalam stężenia HGF, VEGF i PDGF tj. w chwili przyjęcia do szpitala z powodu OZW oraz po 24 h od pierwszego badania. Jednocześnie oznaczalam stężenie troponiny I (cTnI), aktywność kinazy kreatynowej frakcja MB (CK-MB aktywność) i białko C-reaktywne oznaczane za pomocą testu wysokoczułego (hsCRP) tj. rutynowo stosowane badania w codziennej praktyce klinicznej u chorych z OZW oraz dodatkowo N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP). Złożonym, pierwszorzędowym punktem końcowym była obecność powikłań sercowo-naczyniowych takich jak: zgon, zawał serca, zaostrenie objawów choroby wieńcowej, niewydolność serca, ponowna interwencja wieńcowa, ponowna hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udar mózgu w obserwacji 3 miesięcznej w odniesieniu do stężenia HGF uzyskanego w pierwszym oznaczeniu.

HGF jest czynnikiem wzrostowym wykrytym w 1984 i 1985r. Po raz pierwszy HGF wyizolowano z płytek krwi u szczurów (Nakamura T i wsp. 1984, Biochem Biophys Res Commun 122: 1450-1459, Luetkeke NC i Michalopoulos GK 1985, Cancer Res 45: 6331-6337). HGF jest syntetyzowane w formie nieaktywnego jednołańcuchowego białka. Pod wpływem specyficznej surowiczej proteazy przechodzi do aktywnej postaci dwułańcuchowej. Jej biologiczną aktywność kontroluje receptor o dużym powinowactwie do HGF związany z błoną komórkową oznaczony jako kompleks c-met proto-onkogene (c-Met/HGF) (Bottaro D i wsp. 1991, Science 251; 802-804, Funakoshi H i Nakamura T, 2003 Clinica Chimica Acta 327; 1-23). Pierwszą udowodnioną biologiczną funkcją HGF był jego silny wpływ na podział i transformację dojrzewających komórek wątroby. Wykryto i potwierdzono, że wpływ HGF na podział, różnicowanie i dojrzewanie komórek obejmuje nie tylko hepatocyty ale wiele innych

komórek takie jak komórki nabłonkowe, śródbłonek oraz komórki macierzyste w tym komórki krwiotwórcze. Obecnie wiadomo, że HGF zwiększa swoje stężenie w bardzo wielu chorobach i to nie tylko dotyczących wątroby. Lista obejmuje takie schorzenia jak różne postaci zapalenia wątroby, niewydolność nerek we wszystkich okresach ich uszkodzenia, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zapalenie trzustki, źle kontrolowana lub nowo wykryta cukrzyca, choroby układu, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ostra martwica cewek nerkowych, zatrucie ciążowe i wiele innych w tym wczesny okres zawału serca (Funakoshi H i Nakamura T 2003 Clinica Chimica Acta 327: 1-23).

Czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF) jest białkiem regulującym nowotworzenie naczyń zarówno w warunkach fizjologicznych (embriogeneza) jak też w stanach patologicznych w tym gojenie ran, wzrost nowotworów, przewlekłe choroby zapalne oraz zawał serca. VEGF wpływa na komórki śródbłonna naczyń tętniczych, żylnych i chłonnych pobudzając je do podziałów oraz reguluje ich funkcję poprzez nasilenie produkcji substancji naczynioaktywnych, co w konsekwencji wpływa na zwiększenie przepuszczalności naczyń dla białek osocza i zmianę napięcia ścian naczyń. Aktywacja VEGF i receptora dla VEGF stymulowana jest niedotlenieniem.

Główna pula krążącego we krwi VEGF pochodzi z płytek krwi i granulocytów, a zwłaszcza neutrofilii. Wykazano że transport i wydzielanie VEGF z płytek krwi aktywowane jest trombiną. W związku z tym we krwi obecna jest zarówno pula krążącego w osoczu VEGF jak i wydzielonego pod wpływem aktywacji płytek np. takiej jak ma miejsce w trakcie ostrej fazy niedokrwienia w OZW.

Następstwem i rezultatem przeprowadzonego przeze mnie badania są nie tylko wymienione 4 publikacje składające się na omawiane dzieło ale również liczne prezentacje wyników badania na zjazdach krajowych i zagranicznych (Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Poznań 2009, Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Wrocław 2011., Kongres ESC Barcelona 2009, Kongres ESC 2012 Monachium).

W pracy nr 1 opublikowanej w piśmie *Growth Factors* wykazałam, że w chwili przyjęcia do szpitala w badanej grupie chorych z OZW stwierdza się podwyższone i przekraczające normę stężenie HGF, a normalizacja jego wartości następuje po 24h od pierwszego badania. W przeciwieństwie do HGF stężenia cTnI i NT-proBNP wzrastały istotnie

dopiero w drugim oznaczeniu tj. po 24 godzinach (Rycina 2 w artykule). Analiza wyników badania wykonana w podgrupach A, B i C wykazała, że przy przyjęciu do szpitala wyższe wartości HGF obserwowano u chorych ze STEMI niż u chorych z NSTEMI (Tabela II w artykule). Istotnie niższe stężenia HGF obserwowano u chorych z krótko trwającym bólem tzn. poniżej 60 i 120 min w porównaniu do chorych z dłuższym bólem (Tabela III w artykule). Kolejną ważną obserwacją było stwierdzenie istotnej korelacji pomiędzy wartościami cTnI i NT-pro BNP a stężeniem HGF. Korelacja ta występowała pomiędzy stężeniem HGF w pierwszym oznaczeniu, a zmianami jakie wystąpiły w stężeniu cTnI i NT-proBNP w drugim badaniu. Znaczenie prognostyczne HGF potwierdził związek wysokich stężeń HGF w pierwszym oznaczeniu z obecnością powikłań sercowo-naczyniowych w okresie 3 miesięcznej obserwacji (Rycina 1 w artykule). W pracy opublikowanej w piśmie *Growth Factor* przedstawione są następujące wnioski: HGF jest bardzo wczesnym, dobrym markerem martwicy mięśnia serca i czułym wskaźnikiem przydatnym we wczesnym i odległym rokowaniu u chorych z OZW.

W pracy nr 2 opublikowanej w piśmie *Archives of Medical Science* przedstawiłam na przykładzie 6 chorych z OZW (4 ze STEMI i 2 z NSTEMI) wyniki 11 oznaczeń stężenia HGF, w tym dziesięciokrotnie wykonane w pierwszej dobie choroby (Rycina 1 w artykule). U chorych z NSTEMI nie obserwowano istotnych wzrostów stężenia HGF. U chorych ze STEMI: najwyższe wartości HGF obserwowano przy przyjęciu do szpitala. Stężenia HGF, bardzo szybko bo już po 5 godzinach od pierwszego oznaczenia, osiągały poziom zbliżony do normy. U chorych z poważnymi powikłaniami w ostrej fazie STEMI obserwowano ponowny wzrost stężenia HGF w pierwszej dobie badania.

W pracy nr 4 przyjętej do druku w *Kardiologii Polskiej* przedstawiłam oznaczenia stężeń HGF tylko u chorych ze STEMI. Dołączyłam tę pracę do cyklu dodatkowo bo stanowi ona pewnego rodzaju podsumowanie oceny przydatności HGF w ostrym zawałe serca. Potwierdza ona, że HGF jest najwcześniejszym wskaźnikiem zawału serca w porównaniu do obecnie rutynowo oznaczanych biomarkerów. Szybka normalizacja podwyższonych stężeń HGF powoduje, że w drugiej dobie STEMI gdy dopiero występuję istotny wzrost stężenia troponiny I i NT-proBNP wartości HGF są już prawidłowe (Rycina 1 w artykule). Czułość HGF w rozpoznawaniu zawału mięśnia serca, oceniana w pierwszym oznaczeniu, była wyższa w porównaniu do określanej w tym samym czasie czułości do troponiny I (91% vs 77%). Norma HGF u zdrowych ochotników została określona na poziomie 666 pg/ml.

Praca nr 3 wydrukowana w piśmie *Cytokine* opisuje część badania poświęconą oznaczeniu VEGF w surowicy i w osoczu u chorych z OZW. W pracy wykazałam, że w drugiej dobie OZW narasta stężenie VEGF oznaczanego w surowicy. Analiza stężenia VEGF w podgrupach chorych wykazała największy wzrost VEGF w Grupie A i B (STEMI) i najmniejszy w Grupie C (NSTEMI). Obserwowane różnice były istotne. Wskazuje to na użyteczność VEGF jako ewentualnego markera w diagnostyce OZW. Istotną obserwacją wynikającą z badania było wykazanie wpływu wzrastającego stężenia granulocytów obojętnochłonnych w pierwszej ale również w drugiej dobie OZW na zwiększony iloraz szans (Odds Ratio) wystąpienia wysokiego stężenia VEGF w pierwszej dobie. Z kolei wzrastające stężenie trójglicerydów wiązało się z niższym ilorazem szans wystąpienia wysokiego stężenia VEGF w pierwszej dobie OZW.

Znaczenie PDGF w OZW jest tematem artykułu obecnie przygotowywanego do publikacji.

Tezą, która stanowi element łączący wszystkie prace wchodzące w skład dzieła jest stwierdzenie że: HGF i VEGF są wskaźnikami niedokrwionego uszkodzenia mięśnia serca przydatnymi w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego.

Cele badawcze, które miały udowodnić postawioną tezę i na które miała odpowiedzieć seria prac składających się na dzieło są następujące:

- A) Ocena zmian stężenia wątrobowego czynnika wzrostu i śródbłonkowego czynnika wzrostu we krwi pod wpływem ostrego niedokrwienia mięśnia serca i wykazanie, że oba czynniki wzrostowe mogą być wskaźnikami niedokrwionego uszkodzenia mięśnia serca we wczesnym okresie OZW.
- B) Porównanie właściwości HGF i VEGF z uznanymi i stosowanymi w codziennej praktyce klinicznej wskaźnikami martwicy mięśnia serca.
- C) Określenie przydatności HGF w rokowaniu odległym u chorych z OZW.

Ad A). Wszystkie 4 prace potwierdziły, że pod wpływem ostrego niedokrwienia, we wczesnym okresie OZW narastają stężenia HGF i VEGF we krwi co powoduje, mogą one być wskaźnikami niedokrwionego uszkodzenia mięśnia serca.

Ad B). Wykazałam, że wzrost stężenia HGF we krwi w odpowiedzi na niedokrwienne uszkodzenie mięśnia serca w STEMI, poprzedza wzrost stężenia rutynowo badanych markerów takich jak tropnina czy NT-proBNP. Za pomocą oznaczania stężenia HGF możliwe

jest wczesne potwierdzenie zawału serca tj. w chwili przyjęcia do szpitala. Dowodów na to dostarcza praca nr 1, 2 i 4. Szybka normalizacja stężeń HGF umożliwia poprzez ponowną ocenę jego stężenia potwierdzanie wczesnych groźnych powikłań i następstw zawału serca. Zaobserwowano to na przykładzie dwóch chorych opisanych w pracy nr 2.

W drugiej dobie OZW istotnie narasta stężenie VEGF w porównaniu do oznaczenia wykonanego przy przyjęciu do szpitala. W odpowiedzi na niedokrwienne uszkodzenia mięśnia serca wzrosty stężeń VEGF zachowują się podobnie jak stężenia troponiny I. W STEMI, VEGF podobnie jak HGF osiąga większe stężenie niż u chorych z NSTEMI. Potwierdzenie omówionych właściwości VEGF zawarte jest w pracy nr 3.

Ad 3) Przydatność HGF w rokowaniu u chorych z OZW oceniałam w pracy nr 1. Wyraźnie wyższe stężenia HGF obserwowałam u chorych z poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi stwierdzanymi w obserwacji odległej.

Podsumowanie i implikacje terapeutyczne

Wyniki omawianych prac potwierdziły przydatność zarówno HGF jak i VEGF w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego. W ostrej fazie STEMI wykazałam przewagę oznaczania stężenia HGF nad innymi, dotychczas rutynowo stosowanymi wskaźnikami zawału mięśnia serca. Otwiera to nowe możliwości dla praktycznego wykorzystania HGF do potwierdzania niedokrwienego uszkodzenia mięśnia serca, zwłaszcza u chorych z nietypowym obrazem i przebiegiem zawału mięśnia serca, przez co zwiększa się szansa na wczesne wdrożenie leczenia w tej grupie chorych.

Tabela 1. Przegląd najważniejszego światowego piśmiennictwa dotyczącego HGF i VEGF opublikowanego do czasu wykonania moich badań.

Autor/rok	Pismo/tom/ strona	Tytuł	Wnioski
Nakamura T i wsp. 1987	FEBS Letters; 224: 311	Purification and subunit structure of hepatocyte growth factor from rat platelets	HGF uzyskano z płytek krwi szczurów
Matsumori A i wsp. 1996	Biochem Biophys Res Commun; 221: 391	Increased Circulating Hepatocyte Growth Factor in the Early Stage of Acute Myocardial Infarction	W 3 godz. zawału serca częściej stwierdzany jest podwyższony poziom HGF niż kinazy kreatynowej (CK) i koreluje on z CK w 6-9 godz. zawału serca. Pomiar HGF jest czułą metodą wczesnego wykrywania zawału serca.
Ono K i wsp. 1997	Circulation; 95: 2552	Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c-Met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model	In vivo wykazano, że niedokrwienie mięśnia serca i reperfuzja indukują nasiloną ekspresję HGF w różnych narządach. HGF/c-Met odgrywa rolę w regeneracji śródbłonna w sercu uszkodzonym przez niedokrwienie.
Sato T i wsp. 1997	Heart Vessels; 12 : 241	Hepatocyte growth factor (HGF): A new biochemical marker for acute myocardial infarction	HGF ma zastosowanie w ocenie rokowania i odzwierciedla przebieg kliniczny zawału serca.
Gaudry M I wsp. 1997	Blood; 90: 4153	Intracellular Pool of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Neutrophils	VEGF znajdującego się w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych uczestniczy w nowotworzeniu naczyń w warunkach fizjologicznych i patologicznych
Toi M i wsp. 1998	Clin Cancer Res; 4: 659	Significance of circulating hepatocyte growth factor level as a prognostic indicator in primary breast cancer	Normy HGF w zależności od płci i wieku.
Ueda H I wsp. 1999	Ann Thorac Surg; 67: 1726	Gene transfection of hepatocyte growth factor attenuates reperfusion injury in the heart	W odpowiedzi na niedokrwienne uszkodzenie mięśnia serca zwiększa się powstawanie HGF i mRNA dla receptora c-met/HGF. HGF wykazuje działanie kardioprotekcyjne poprzez receptory c-met/HGF.
Zhu Y i wsp. 2000	Heart; 83: 450	Production of hepatocyte growth factor during acute myocardial infarction	Stężenie HGF we wczesnym okresie zawału serca odzwierciedla stopień niedokrwienego uszkodzenia mięśnia serca.
Yasuda S i wsp. 2000	JACC; 36: 115	Enhanced Secretion of Cardiac Hepatocyte Growth Factor from an Infarct Region Is Associated With Less Severe Ventricular Enlargement and Improved Cardiac Function	HGF korzystnie wpływa na pozawałowy remodeling serca.
Hoyo Y I wsp. 2000	JACC; 35: 968	Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Acute Myocardial Infarction	Rozległość uszkodzenia mięśnia serca wpływa na stężenie VEGF w surowicy krwi w zawale serca. VEGF produkowana w komórkach jednojądrzastych krwi może odgrywać istotną rolę w nowotworzeniu naczyń i odtworzeniu komórek śródbłonna po zawale serca.

Ueno S i wsp. 2001	J Cardiac Fail; 7: 329	Serum Hepatocyte Growth Factor Levels Are Increased in Patients With Congestive Heart Failure	U chorych z zaostrzeniem niewydolności serca wzrasta poziom HGF w surowicy krwi.
Funakoshi H i wsp. 2003	Clini Chimi Acta; 327: 1	Hepatocyte growth factor: from diagnosis to clinical applications	Praca poglądowa opisująca prawidłowy i podwyższony poziom HGF w różnych chorobach
Petriapina D i wsp. 2005	FEBS Letters; 579: 4550	Met identification on human platelets: Role of hepatocyte growth factor in the modulation of platelet activation	Poprzez modyfikację funkcji płytek krwi HGF hamuje proces tworzenia skrzeplin
Kimura K i wsp. 2007	Atherosclerosis 194 182	Serum VEGF—As a prognostic factor of atherosclerosis	Surowicze stężenie VEGF jest czynnikiem sprzyjającym powstawaniu miażdżycy zwłaszcza u mężczyzn
Kucukardali Y i wsp.2008	Cardiovasc Revasc Med; 9: 66	The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of vascular endothelial growth factor	Podwyższone stężenie VEGF może wskazywać na krytyczne zmiany w naczyniach wieńcowych, a u chorych z potwierdzoną chorobą wieńcową może być wskaźnikiem konieczności rewaskularyzacji.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo badawczych

a) Analiza bibliometryczna

W załączeniu szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii ze sprawdzonym spisem prac, z wydzieleniem prac zaliczonych do cyklu prac oraz z podziałem na prace opublikowane przed i po doktoracie, a także określeniem mojego udziału w ich przygotowaniu.

Mój dorobek obejmuję łącznie **42 prace** w tym:

- Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe – 13, w tym w piśmiennictwie posiadającym „impact factor” – 7, w 10 jestem pierwszym autorem.
- Opisy przypadków – 11, w tym w czasopismach z „impact factor”- 2, w 8 jestem pierwszym autorem.
- Prace poglądowe – 8
- Rozdziały w podręcznikach -7
- Prace popularno – naukowe i inne - 3
- Streszczenia ze zjazdów: międzynarodowych - 12, ze zjazdów krajowych - 18
- Liczba publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism z impact factor - 1

- Listy do redakcji czasopism z impact factor – 1
- Publikacje z udziałem autora w badaniach wieloośrodkowych – 1 (z impact factor)

Suma wszystkich publikacji:

IF=22,993 ; KBN/MNiSW=309 ; IC=160,29

Po wyłączeniu publikacji ujętych w cyklu: IF=15,445 ; MNiSW=212 ; IC=129,96

Liczba cytowań wg ISI Web of Science; Author Search: **21**

h-index = 2

Tematyka opublikowanych prac, poza pracami ujętymi w cyklu, obejmuje następujące zagadnienia:

1. Kwalifikacja i wyniki leczenia kardiochirurgicznego u chorych operowanych ze wskazań życiowych. Tematyce tej poświęcone były zarówno prace oryginalne jak i opisy przypadków [*Kardiologia Pol.* 1991; 34(4): 223-231, *Pol Tyg Lek.* 1994;49 (25/26): 560-563, *Kardiologia Pol.* 2000; 53(8): 110-117, *Kardiologia Pol.* 2011; 69(9): 940-941, *Kardiologia Pol.* 2002; 57(11): 448-450, *Kardiologia Pol.* 2004; 61(7): 53-55, *Med Sci Monit.* 2011; 17(9): CQ7-CQ8, *Med Sci Monit.* 2011; 17(10): CQ9-CQ12, *Medycyna Praktyczna*, 2008: 20-25, *Postępy diagnostyki i terapii w kardiologii: materiały XXIV Ogólnopolskiej Konferencji Kardiologicznej Włocławskiego Towarzystwa Naukowego – Włocławek, 2005: 34-36]. Przedstawione prace omawiały pilne wskazania do leczenia operacyjnego. Wykazałam, że w takich chorobach jak: ostre rozwarstwienie aorty, pozawałowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej czy dysfunkcje wszczepionych sztucznych zastawek serca, operacja kardiochirurgiczna podjęta w trybie natychmiastowym jest postępowaniem obciążonym dużym ryzykiem ale często jedynym właściwym i ratującym życie. Oceniałam też predykcyjny wpływ parametrów immunologicznych na powstawanie po operacji kardiochirurgicznej powikłania jakim jest zespół po perikardiotomii.*
2. Kolejnym zagadnieniem poruszonym w pracach z moim autorstwem były różne aspekty związane z diagnostyką i leczeniem ostrych zespołów wieńcowych. Prace dotyczyły zastosowania i przydatności nowych i rutynowo stosowanych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu OZW [*Kardiologia Dypl.* 2011; 10(6): 60-69, *Kardiologia Dypl.* 2012; 11(11): 12-19]. Oceniałam czynniki ryzyka sprzyjające wystąpieniu OZW w tym zaburzenia lipidowe i genetyczne oraz wskazania i wyniki leczenia

przewracającego perfuzje w naczyniach wieńcowych w tym za pomocą PPCI [*Eur Heart J.* 2000; 21: 2005-2013, *Kardiol Pol.* 2004; 61(9): 243-250, *Mol Diagn Ther.* 2011; 15(3): 167-176, *Gene.* 2012; 500(1): 148-150, *Kardiol Pol.* 2003; 58(5): 366-374, *Med Prakt.* 2006; (7-8): 193-199, *Med Prakt.* 2008; (6): 102-110, *Kardiol Pol.* 2005; 62(4): 416-418, *Med Prakt.* 2008: 30-34, *Med Prakt.* 2011: 31-37, *Kardiol Pol.* 2003; 58(Supl 4): IV36-IV43, *Medical Tribune Polska*, [2009]: 71-80, *Mol Diagn Ther.* 2009; 13(6): 372-382] oraz wpływ leczenia przeciwplatekowego stosowanego w ostrym okresie OZW na funkcję płytek krwi i ekspresję receptorów płytkowych GP IIb/IIIa [*Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7(6): 433-439].

Najważniejsze z moich osiągnięć opisane w wymienionych pracach to:

- Do 72h od początku objawów OZW oznaczenia parametrów lipidogramu są takie same jak w pierwszej dobie.
- U chorych ze STEMI leczonych abciximabem do 12 godzin od odstawienia tego leczenia liczba receptorów GP IIb/IIIa u chorych ze STEMI zwiększa się, a jednocześnie nie występuje podaktywowanie płytek krwi. U chorych ze STEMI, leczonych za pomocą PPCI, nasycająca dawka kłopidogrelu (300mg) zmniejsza odsetek aktywnych płytek krwi ale nie wpływa na wydłużenie czasu agregacji płytek prowokowanej adenozyzną i epinefryną (czas CT określany za pomocą aparatu do agregacji PFA 100).
- Chorzy niepalący papierosów mają bardziej nasiloną ekspresję receptorów GP IIb/IIIa i GP IIIa niż chorzy palący. W ciągu 24 godzin leczenia przeciwplatekowego nie obserwuje się zmian liczby receptorów IIb/IIIa zależnych od współistnienia czynników ryzyka choroby wieńcowej takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów i zaburzenia lipidowe.
- Genotyp Thr/Met i allel Met174 polimorfizmu genu AGT Thr174Met posiada najsilniejsze właściwości predykcyjne dla wystąpienia STEMI. W przeciwieństwie do innych autorów, w mojej pracy genotyp AA dla polimorfizmu genu AGTR1 1166A/C wykazał istotny związek z obecnością nadciśnienia tętniczego.
- Polimorfizm genu AGTR1 1166A/C może wskazać na prawą tętnicę wieńcową jako odpowiedzialną za objawy STEMI. Polimorfizmy AGT Met235Thr i AGT Thr174Met mają związek zarówno na zwiększenie jak i zmniejszenie ilorazu szans, że zmiany w gałęzi okalającej są odpowiedzialne za STEMI.

3. Tematem moich prac było też leczenie nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych [*Nowa Klinika*. 2008; 15(11/12): 1104-1110, *Med Prakt*, 2008: 58-62, *Med Prakt*, 2008: 15-19, *Med Prakt*, 2008: 26-29]. W wymienionych pracach przedstawiłam zalecenia co do leczenia nadciśnienia tętniczego oraz na podstawie konkretnych opisów przypadków chorych omówiłam i przedyskutowałam postępowanie lecznicze w różnych sytuacjach nagłych przebiegających z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi.
4. Kolejnym moim zainteresowaniem i jednocześnie tematem moich opracowań naukowych jest niewydolność nerek i leczenie nerkozastępcze [*Kardiol Dypl.* 2011; 10(10): 51-63, *Kardiol Pol.* 2011; 69(9): 891-897]. Na podstawie analizy chorych leczonych w KITK Instytutu Kardiologii wykazałam, że ciągła terapia nerkozastępcza rozpoczęta wcześniej tj. średnio w drugiej dobie od wystąpienia objawów ostrego uszkodzenia nerek, u chorych będących w ciężkim stanie wynikającym z niewydolności serca spowodowanej między innymi takimi chorobami kardiologicznymi jak ostry zespół wieńcowy, kardiomiopatia rozstrzeniowa czy wady serca, ogranicza konieczność intubacji i wpływa na redukcję liczby zgonów.
5. Ostre stany kardiologiczne przebiegające z zaburzeniami krzepnięcia i wymagające z tego powodu szczególnego i nie rutynowego postępowania leczniczego zostały opisane w następujących pracach: *Pol Merk Lek.* 1998; 4(19): 26-28, *Kardiol Pol.* 1995; 43(7): 38-43 oraz *Thromb Haemost.* 2002; 87(2): 355-356.

b). Staże krajowe i zagraniczne

- W 1991r 2 tygodniowy staż kliniczny w Klinice Kardiologicznej w Pradze w ramach współpracy pomiędzy Ministerstwami Zdrowia Polski i Czech.
- W 1993 roku miesięczny staż kliniczny obejmujący szkolenie w zakresie kardiologii i rehabilitacji w Benedikt Kreutz Rehabilitationszentrum für Herz – und Kreislaufkranke Bad Krozingen e.V. Niemcy.

c). Członkostwo w towarzystwach naukowych/recenzent w czasopismach naukowych

Członkostwo w: Polskim Towarzystwie Kardiologicznym i European Society of Cardiology, a od 2005 roku w Working Group on Acute Cardiac Care of European Society of Cardiology.

Recenzent: Recenzja artykułu dla pisma *Coronary Artery Disease* i dla pisma *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*.

Recenzja abstraktów prac zgłoszonych na VII Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny dla Młodych Naukowców 6-8 Maj 2011 rok Warszawa.

d). Nagrody i wyróżnienia

W 1988 r. nagroda specjalna Dyrekcji Instytutu Kardiologii za współudział w zastosowaniu pomysłowej nowej metody hemodializy przeniesionej na „gorąco” z bieżącej informacji zaczerpniętej z fachowej prasy brytyjskiej.

W 1988 r nagroda Dyrektora Instytutu Kardiologii za wyróżniającą się pracę zawodową , zaangażowanie, dyscyplinę w pracy i uzyskane wyniki.

W 1993 r. nagroda Dyrektora Instytutu Kardiologii: za pozytywną obronę pracy doktorskiej.

e). Udział w projektach i grantach badawczych

1. Prace własne Instytutu Kardiologii: Nie było
2. Prace statutowe Instytutu Kardiologii:

- Praca statutowa: Ocena ilości antygenów IIb/IIIa występujących na powierzchni płytek krwi u chorych z rozpoznany ostrym zespołem wieńcowym przed i po leczeniu wpływającym na funkcje receptorów płytkowych oraz w grupie zdrowych ochotników. Od 2002 do 2004 roku-**kierownik**
- Praca statutowa: Ocena polimorfizmu genu angiotensynogenu i receptora dla Angiotensyny II typu 1 u chorych z ostrym zespołem wieńcowym i uniesieniem ST. Od 2007 do 2009 roku-**kierownik**
- Praca statutowa: Znaczenie śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), wątrobowego czynnika wzrostu (HGF) i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF) w ocenie niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia serca w porównaniu do uznanych wskaźników martwicy mięśnia serca. Od 2006-2008 roku -**kierownik**
- Praca statutowa: Jak zoptymalizować leczenie ostrej niewydolności nerek za pomocą ciągłej żylny-żylny hemodiafiltracji (CVVHDF) u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, hospitalizowanych z tego powodu w OITK? Od 2010 do 2011 roku -**kierownik**
- Praca statutowa: Wątrobowy czynnik wzrostu jako wczesny wskaźnik wielkości zawału serca i odległy czynnik prognostyczny zdarzeń sercowo-naczyniowych. Od 2010 do 2012 roku – **kierownik**

3. Granty KBN/MNiSW: Nie było

f). Inne formy działalności naukowej i dydaktycznej.

Mój dorobek obejmuje również:

Doniesienia na zjazdach międzynarodowych: 12 w tym przedstawione przeze mnie 7.

Doniesienia na zjazdach krajowych: 20 w tym przedstawione przeze mnie 8.

Zaproszone wykłady i wystąpienia na Konferencjach odbywających się w kraju:

- Referat na temat wskazań do operacyjnego leczenia wad serca. Konferencja okrągłego stołu. PTL Koszalin 6.05.1989 r.
- „EKG decyduje o postępowaniu w OZW” VI Międzynarodowa Konferencja Wspólna na zaproszenie International Society for Holter & Noninvasive Electrocardiology oraz sekcji Elektrokardiografii Nieinwazyjnej PTK. Sesja EKG w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) 19-21.02. 2004r. Zakopane- Kościelisko
- Terapia nerkozastępcza w intensywnej terapii kardiologicznej. Kiedy zaczynać a kiedy kończyć? Na zaproszenie XVI Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Poznań 20-22- września 2012r.
- „Postępowanie diagnostyczne i lecznicze w wybranych ostrych stanach kardiologicznych: zatorowość płucna, ostre rozwarstwienie aorty, przetłom nadciśnieniowy” na zaproszenie świętokrzyskiego oddziału PTK, Sandomierz, 21.05.2004r.
- „Chory z wszczepioną zastawką serca” - prezentacja przypadku” XXIV Ogólnopolska Konferencja Kardiologiczna Włocławskiego Towarzystwa Naukowego. Postępy diagnostyki i terapii w kardiologii. Sesja Panelowa. 4-5 czerwca 2004r Włocławek.
- ESC- Acute Cardiac Care na zaproszenie VII Konferencji Cardiology Journal 11-12. 03.2011r. Warszawa.
- „Ostra niedomykalność zastawki” na zaproszenie IV Kongresu Akademii po Dyplomie Kardiologia Warszawa 15-16 kwietnia 2011r.
- „Wstrząs” na zaproszenie II Kongresu Akademii po Dyplomie Stany Nagłe. 15.09.2012r. Warszawa

Wykłady na kursach i szkoleniach

- Przełom nadciśnieniowy i stany nagłe przebiegające z nadciśnieniem tętniczym - wykład na kursie do specjalizacji z kardiologii, marzec 2003, Warszawa,
- „Zatorowość płucna”, wykład na kursie doskonalącym Nr 05-748-00-238-2005 – „Postępy w kardiologii” Termin 5-16.09.2005r. Organizowany przez Instytut Kardiologii
- Postępowanie w stanach nagłych u chorych z nadciśnieniem tętniczym na kursie p.t „AKTUALNE ZASADY DIAGNOSTYKI I TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO” – ogólnopolski kurs dla lekarzy specjalizujących się w zakresie chorób wewnętrznych i kardiologii na zaproszenie Kliniki Nadciśnienia Tętniczego instytutu Kardiologii i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, marzec 2007r., Warszawa.
- „Acenokumarol czy warfaryna” Wykłady na Podyplomowym Szkoleniu Doskonalącym: Leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe w kardiologii, standardy i wskazania na przyszłość. Warszawa zorganizowane przez Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Katedrę i Klinikę Kardiologii WUM, Instytut Kardiologii Warszawa-Anin KWNS i OITK. łącznie 8 edycji od 2008 do 2010 roku i jeden wykład w 9 edycji szkolenia p.t. „Powikłania leczenia przeciwplatekcyjnego i przeciwzakrzepowego- epidemiologia i postępowanie”.
- „Acenokumarol czy warfaryna” wykład szkoleniowy dla Kliniki Wad Serca Instytutu Kardiologii Instytutu Kardiologii. 26.11.2008r.
- „Acenokumarol czy warfaryna” wykład szkoleniowy na zaproszenie Kliniki Rehabilitacji Instytutu Kardiologii 18.02.2009r.
- „System zarządzania jakością” część I i II, wykłady dla lekarzy KITK Instytutu Kardiologii 23.04.2010r i 28.04.2010r.
- „Leczenie w Instytucie Kardiologii” wykład dla pracowników apteki Instytutu Kardiologii 17.02.2010r.
- „Reanimacja u dorosłych” szkolenie dla lekarzy i pielęgniarek z Pracowni Tomografii Komputerowej Instytutu Kardiologii 28.02.2008r.

- Powikłania w trakcie CT-wykład dla lekarzy z Zakładu Radiologii Instytutu Kardiologii 15.03.2013r.
- Wykłady dla pielęgniarek KITK w ramach szkoleń wewnętrznych obejmujących różne tematy kardiologiczne w tym między innymi rozpoznawanie EKG, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, zawał serca, niewydolność serca, niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, wklucia głębokie, resuscytacja dorosłych. Łącznie 29 wykładów i szkoleń (w tym 1 dla pielęgniarek z Kliniki Kardiochirurgii) w okresie od 2007 do 2011 r.
- „Oddział Intensywnej Opieki Kardiologicznej i Oddział Pooperacyjny” wykład na zaproszenie Towarzystwa Mokotowskiego Uniwersytetu Trzeciego Wieku 3.12.2008r. Warszawa.

Obecnie jestem opiekunem dwóch lekarzy specjalizujących się w Kardiologii, specjalizacje są realizowane w Instytucie Kardiologii

Anna Kowale
22.03.2013r.