

**Załącznik: 2**

**AUTOREFERAT**

**1. Imię i Nazwisko:** Maria Antonina Bilińska

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

1982 – lekarz medycyny z wyróżnieniem – Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Lublinie;

1985 - I-szy stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych z wyróżnieniem – Warszawa;

1989 - II-gi stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych z wyróżnieniem - Warszawa;

1995 - stopień doktora nauk medycznych przyznany przez Radę Naukową Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie za pracę zrealizowaną w ramach grantu KBN Nr 6 P207 069 07 pt: "Toniczne uwalnianie tlenu azotu (EDRF) i jego ochronny wpływ na niedokrwione i reperfundowane serce szczura" obronioną z wyróżnieniem, której promotorem był prof. dr hab.n.med. Andrzej Beręsewicz.

Praca ta otrzymała też I-szą, ogólnopolską nagrodę im. Aurelii Baczko za najlepszą pracę doktorską obronioną w latach 1995-1997 i została opublikowana w czasopiśmie z IF (Mol Cell Biochem 1996;160/161:265-271) – 43 cytowania.

1996 - II-gi stopień specjalizacji z kardiologii - Warszawa.

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

od grudnia 1983 – filia Instytutu Kardiologii w Warszawie: Szpital Rehabilitacji Kardiologicznej w Konstancinie, a od stycznia 1992 do czerwca 1995 - równocześnie praca naukowa w ramach wolontariatu w Zakładzie Fizjologii Klinicznej CMKP w Warszawie

od grudnia 1996 - Instytut Kardiologii w Aninie - specjalista chorób wewnętrznych / kardiolog  
w Klinice Rehabilitacji Kardiologicznej

od czerwca 1999 - adiunkt, a od października 2000 - z-ca kierownika Kliniki Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nicinwazyjnej

od kwietnia 2011 - adiunkt i z-ca kierownika Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca

**4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust.2 ustawy 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 dotyczące ochronnego wpływu wysiłku fizycznego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcowa:

1. **Bilińska M**, Rudnicki S, Beręsewicz A. Delayed attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with stable angina: a possible model for second window of protection? *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 418-423. (*Impact factor* – 1.490)
2. **Bilińska M**, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I, Piotrowicz R. Warm-up phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet or sulfonylureas. *Coronary Artery Disease* 2007; 18: 455-462. (*Impact factor* – 1.556)
3. Korzeniowska-Kubacka I, **Bilińska M**, Rydzewska E, Wolszakiewicz J, Pyszno-Prokopowicz D, Piotrowicz R. Influence of warm-up ischemia on the effects of exercise training in patients with stable angina. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012; 122: 262–269. (*Impact factor* - 1.367)
4. **Bilińska M**, Kosydar-Piechna M, Gąsiorowska A, Mikulski T, Piotrowski W, Nazar K, Piotrowicz R. Influence of dynamic training on hemodynamic, neurohormonal responses to static exercise and on inflammatory markers in patients after coronary artery bypass grafting. *Circulation Journal* 2010; 74: 2598-2604. (*Impact factor* – 3.225)

**Łączny Impact factor wynosi: 7.638**

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

Kardioprotekcja, zgodnie z definicją Kublera i Haassa, obejmuje działania, które wspomagają mięsień sercowy w celu poprawy jego wydolności podczas niedokrwienia i reperfuzji (Kubler W, Haass M. *Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles. Heart* 1996;75:330-33). Dotychczas, jedynym ratunkiem dla niedokrwionych tkanek było przywrócenie dopływu krwi do zagrożonego obszaru. Służą temu powszechnie stosowane zabiegi rewaskularyzacyjne, takie jak przezskórne udrożnienie zwężonej tętnicy lub wymagające torakotomii pomostowanie aortalno-wieńcowe. Niemniej, szybkie przywrócenie dopływu krwi do niedokrwionych tkanek niesie ryzyko reperfuzyjnego uszkodzenia serca. Jeżeli jednak przed dłuższym niedokrwieniem i reperfuzją zastosujemy krótkie epizody niedokrwienia i reperfuzji, to zwiększymy istotnie odporność mięśnia sercowego na niedokrwienno – reperfuzyjne uszkodzenie. Zjawisko to określane przez Murry i wsp. jako *ischaemic preconditioning* (HN, hartowanie niedokrwieniem) jest najsilniejszym z dotychczas poznanych, endogennym mechanizmem kardioprotekcyjnym (Murry i wsp. *Circulation* 1986;37:1124-36).

Konsekwencją tej publikacji były prowadzone przez mnie w latach 1992-1995 badania eksperymentalne, których celem było poszukiwanie środków farmakologicznych, które

zastosowane zamiast krótkiego niedokrwienia, mogłyby być wykorzystane u chorych z chorobą wieńcową (CAD). Do badań wykorzystywałam nitroglicerynę oraz aktywną formę molsidominy (SIN-1), które są egzogennymi donorami tlenku azotu (NO) (*Mol Cell Biochem* 1996; 160/161: 265-271). W izolowanym sercu szczura perfundowanym metodą Langendorffa, przed dłuższym niedokrwieniem podawałam jeden z donorów NO, które w krótkiej infuzji miały naśladować krótkie niedokrwienie. Prowadzone badania pozwoliły po raz pierwszy wykazać ochronne, hartujące działanie NO na serce poddane niedokrwieniu i reperfuzji. Dalsze obserwacje zjawiska hartowania prowadzone u różnych gatunków zwierząt wykazały, że HN występuje w dwóch fazach: wczesnej (classic preconditioning), widocznej natychmiast po zadziałaniu hartującego niedokrwienia i zanikającej w ciągu 2 godzin oraz późnej (second window of protection) pojawiającej się w 24 godziny po bodźcu hartującym i utrzymującej się przez kolejne trzy doby (*Baxter i wsp. Basic Res Cardiol* 1997; *Yellon i wsp. Cardiovasc Res* 1998).

W praktyce klinicznej wczesną fazę HN można obserwować u chorych poddanych angioplastyce wieńcowej (PTCA) lub operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) (*Jenkins i wsp. Cardiovasc Drugs Ther* 1995; *Baxter GF. Eur Heart J* 1996). Obecnie coraz więcej danych eksperymentalnych przemawia również za możliwością indukowania późnej fazy HN w sercu ludzkim (*Arstall i wsp. J Mol Cell Cardiol* 1998; *Noda i wsp. JACC* 1999). Podejmowane są też próby wyjaśnienia molekularnego mechanizmu HN, co umożliwiłoby zastąpienie inwazyjnej i trudnej do wdrożenia w warunkach klinicznych procedury hartowania lekiem (hartowanie farmakologiczne). Dopóki nie możemy podać „leku hartującego” obiecującą formą hartowania jest zastosowanie wysiłku fizycznego jako bodźca, który doprowadzając do niedokrwienia uruchamia endogenne mechanizmy protekcyjne (hartowanie wysiłkowym niedokrwieniem). Dotyczy to szczególnie pacjentów ze stabilną CAD, którzy nie wymagają pilnego leczenia zabiegowego.

Tu jednak pojawia się problem takich patologii jak np. przerost czy niewydolność mięśnia sercowego, a także chorób współistniejących, w tym cukrzycy typu 2, które mogą utrudniać HN (*Ferdinandy i wsp. Trends Pharmacol Sci* 1998; *Lee and Chou. J Clin Endocrinol Metab* 2003). Co więcej, niektóre leki stosowane w terapii cukrzycy, takie jak pochodne sulfonylomocznika (SU), mogą ingerować w proces hartowania (*Cleveland i wsp. Circulation* 1997).

Ważnym zagadnieniem jest też przewlekła terapia wysiłkiem u pacjentów z CAD.

Szybki postęp farmakoterapii chorób układu krążenia i wprowadzenie nowych grup leków takich jak: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (statyny) istotnie zmniejszyło chorobowość i śmiertelność, i to zarówno ogólną jak i z przyczyn sercowo – naczyniowych (*The 4S simvastatin trial. Lancet 1994; The CHARM trial. J Card Fail 1999*).

Pozostaje jednak odpowiedź na pytanie czy postępy farmakoterapii upoważniają nas do zaniechania modyfikacji stylu życia, a w szczególności czy leczenie farmakologiczne może zastąpić aktywność fizyczną. Wiadomo obecnie, że regularna aktywność fizyczna u pacjentów z chorobami układu krążenia zmniejsza nie tylko śmiertelność ogólną o 20%, i to niezależnie od czasu trwania i intensywności ćwiczeń, ale także ryzyko zgonu sercowego o 26% (*Taylor i wsp. Am J Med 2004; Leon i wsp. Circulation 2005*). Co więcej, analogicznie do leków farmakologicznych, regularny wysiłek posiada zdolność wielokierunkowego, czyli plejotropowego działania. Okazało się, że wysiłek wywiera korzystny wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową, na procesy krzepnięcia i fibrynolizy, na odczyny zapalne i na funkcję śródbłonna naczyniowego (*Hambrecht i wsp. NEJM 2000; Ades PA. NEJM 2001*). Ponadto, co niezwykle istotne, jedynie wysiłek wpływa na poprawę wydolności fizycznej, której wielkość ma też znaczenie rokownicze. Zatem, skutki leczenia ruchem nie tylko pokrywają się z efektami farmakoterapii, ale przynoszą dodatkowe korzyści.

Cele moich badań, których efektem są wyżej wymienione publikacje, były następujące:

- A. odpowiedź na pytanie, czy wysiłek fizyczny można zastosować jako bodziec hartujący serce u chorych z anginą wysiłkową;
- B. ustalenie czy hartowanie wysiłkowym niedokrwieniem wpływa na efekty regularnego treningu fizycznego;
- C. ocena plejotropowego działania regularnego, dynamicznego wysiłku fizycznego jako ważnego elementu kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej pacjentów ze stabilną CAD i po CABG.

**Ad. A.**

(1) Celem szczegółowym pracy opublikowanej w *Basic Research in Cardiology* było zbadanie, czy krótkotrwałe niedokrwienie w czasie próby wysiłkowej u pacjentów ze stabilną CAD zwiększa tolerancję serca na kolejne, wysiłkowe niedokrwienie w okresie naśladującym przebieg późnej fazy HN w badaniach eksperymentalnych (24 - 96 godzin od bodźca

niedokrwiennego). Warto podkreślić, że do czasu ukazania się tej publikacji nie ustalono, czy faza późna HN pojawia się w warunkach klinicznych w sercu człowieka.

Zatem głównym osiągnięciem tej pracy było wykazanie, po raz pierwszy, że w warunkach klinicznych u pacjentów ze stabilną, wysiłkową dusznicą bolesną i po przebytych zawale serca krótkotrwałe niedokrwienie w czasie pierwszej, „hartującej” próby wysiłkowej zwiększało tolerancję kolejnego niedokrwienia w okresie 72 godzin od bodźca hartującego, co przypomina późną fazę HN w modelu eksperymentalnym.

Po pierwszej próbie wysiłkowej, w której obserwowano cechy typowe dla niedokrwienia w EKG, a więc uznano ją za tzw. dodatnią, w kolejnych próbach wykonywanych po 24, 48 i 72 godzinach nie rejestrowano istotnego obniżenia odcinka ST. Równocześnie, co szczególnie ważne, stwierdzono istotny wzrost wartości proggu niedokrwienia (podwójny produkt, czyli iloczyn tętna i skurczowego ciśnienia tętniczego przy obniżeniu odcinka ST o 1 mm), który jest uznany za obiektywny i nieinwazyjny wskaźnik zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen na początku niedokrwienia. Ponadto, obserwowano też istotną poprawę takich parametrów jak: czas trwania próby wysiłkowej i całkowity czas trwania niedokrwienia, które świadczą o lepszej tolerancji wysiłku. Niestety, korzystny wpływ krótkiego wysiłkowego niedokrwienia utrzymywał się jedynie przez 3 doby i zanikał po 72 godzinach.

Zatem, krótkotrwałe niedokrwienie w czasie pierwszej, „hartującej” próby wysiłkowej zwiększało tolerancję serca na kolejne niedokrwienie w okresie naśladującym przebieg późnej fazy HN w badaniach eksperymentalnych (24 - 96 godzin od bodźca niedokrwiennego).

Dotychczas mechanizm późnej fazy HN nie został wyjaśniony i nie był też celem tej pracy. Można tylko przypuszczać, że zarówno poprawa perfuzji mięśnia sercowego, poprzez rozwój krążenia obocznego oraz poprawę funkcji śródbłonka, jak i zmiany adaptacyjne w samym mięśniu prowadzące do zmniejszenia zapotrzebowania na tlen, pomimo pokonywania większych obciążeń, mogą sprzyjać lepszej tolerancji niedokrwienia.

Wyniki moich badań sugerują, że lepsza adaptacja mięśnia sercowego do zadanych obciążeń, czego dowodem jest wzrost wartości proggu niedokrwienia w czasie kolejnych prób wysiłkowych (do 72 godzin), odgrywa ważną rolę w procesie hartowania wysiłkowym niedokrwieniem.

#### **Wnioski:**

1. Niedokrwienie prowokowane wysiłkiem zwiększa tolerancję serca na kolejne niedokrwienie.
2. Czas trwania i przebieg hartowania przypomina późną fazę HN u zwierząt eksperymentalnych.

(2) Kolejnym szczegółowym celem mojej pracy badawczej było sprawdzenie, czy cukrzyca, a także przewlekła terapia lekami hipoglikemizującymi, pochodnymi SU, wpływa na hartowanie wysiłkowym niedokrwieniem u chorych ze stabilną CAD.

W pracy opublikowanej w *Coronary Artery Disease* wykorzystałam zjawisko rozgrzewki (warm-up phenomenon), które można zaobserwować u chorych z anginą wysiłkową. Pacjenci relacjonują, że pierwszy wysiłek przerwany z powodu bólu w klatce piersiowej sprawia, że kolejne, nawet większe obciążenia nie powodują dolegliwości dławicowych. Zatem, w praktyce klinicznej zjawisko rozgrzewki naśladuje wczesną fazę HN obserwowaną w warunkach eksperymentalnych.

Dotychczas większość publikacji, dotycząca HN, pochodzi z badań eksperymentalnych, które były prowadzone na zdrowych zwierzętach. Nieliczne prace dotyczą hartowania serc z patologią indukowaną w modelu zwierzęcym (przerost serca, cukrzyca).

Równocześnie wiadomo, że u chorych z już rozpoznaną CAD, cukrzyca ma niekorzystny wpływ na rokowanie po dokonanej zawale serca (MI). Ponadto, obserwacje kliniczne potwierdzają, że u chorych z cukrzycą i CAD, zarówno angina przedzawałowa, jak i HN przed PTCA nie ograniczały wielkości martwicy zawałowej, nie zapobiegały reperfuzyjnym zaburzeniom kurczliwości, nie zmniejszały też śmiertelności w ostrym MI. Można zatem przypuszczać, że u chorych z cukrzycą i CAD upośledzone są mechanizmy kardioprotekcyjne. Jeżeli do tego dodamy leki powszechnie stosowane w terapii cukrzycy typu 2, takie jak pochodne SU, to możemy utrudnić niedokrwienne hartowanie mięśnia sercowego. Wiadomo obecnie, że pochodne SU zwiększają uwalnianie insuliny w komórkach beta trzustki poprzez blokadę kanałów potasowych zależnych od ATP ( $K_{ATP}$ ). Niemniej, kanały te obecne są też w innych tkankach, w tym w komórkach mięśnia sercowego i w komórkach mięśni gładkich naczyń. Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że w procesie HN ważną rolę odgrywają aktywowane (otwarte)  $K_{ATP}$ , i to głównie te zlokalizowane w mitochondriach, a w mniejszym stopniu  $K_{ATP}$  zlokalizowane w błonie komórkowej. Istnieje zatem ryzyko, że pochodne SU blokując  $K_{ATP}$  w innych tkankach (poza trzustką) mogą uniemożliwić hartowanie mięśnia sercowego.

Wiadomo obecnie, że śmiertelność z przyczyn sercowo – naczyniowych jest większa u chorych leczonych pochodnymi SU (tolbutamid) w porównaniu do chorych leczonych insuliną. Ponadto podanie glibenclamidu przed planowaną PTCA znosiło wczesną fazę HN. Bezpieczeństwo chorych z cukrzycą typu 2 mogłoby poprawić wprowadzenie nowej generacji pochodnych SU wykazujących większą selektywność wobec komórek beta trzustki, takich jak gliklazyd czy glimepiryd. Okazuje się, że glimepiryd nie wpływał na wczesną fazę HN u



chorych poddanych PTCA. Dotychczas nie ustalono jeszcze, czy długotrwała terapia gliklazidem może zahamować jeden z najsilniejszych, ze znanych, mechanizmów kardioprotekcyjnych, a tym samym czy gliklazyd ma wpływ na HN.

Dlatego zaplanowano zbadanie czy dieta oraz pochodne SU starej (glibenklamid) i nowej generacji (gliklazyd) mają wpływ na zjawisko rozgrzewki u chorych ze stabilną, wysiłkową dusznicą bolesną i cukrzycą typu 2.

Z mojej pracy wynika, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych glibenklamidem, który blokuje kanały potasowe zależne od ATP nie tylko w komórkach wysp Langerhansa, lecz także w komórkach mięśnia sercowego i mięśniach gładkich naczyń, stwierdzono jedynie poprawę wydolności fizycznej, gdyż wydłużył się istotnie czas trwania kolejnej próby wysiłkowej. Tak więc u zbadanych chorych glibenklamid znosił wczesną fazę HN.

Z kolei u pacjentów leczonych nową generacją SU (gliklazyd), która blokuje wybiórczo kanały potasowe zależne od ATP tylko w komórkach wysp Langerhansa, poza wydłużeniem czasu trwania próby wysiłkowej, stwierdzono wydłużenie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz istotnie mniejsze obniżenie odcinka ST w kolejnych w kolejnych próbach wysiłkowych. Należy zatem podkreślić, że u chorych leczonych gliklazidem obserwowano jedynie poprawę wydolności fizycznej, natomiast próg niedokrwienia nie zmienił się istotnie. Zatem, efekt ochronny krótkiego, wysiłkowego niedokrwienia jest jedynie częściowy.

Tak więc, bodziec niedokrwienno obecny w czasie pierwszej próby wysiłkowej nie był w stanie „zahartować” serca. To podnosi kwestię bezpieczeństwa terapii pochodnymi SU u chorych z cukrzycą i wysiłkową dusznicą bolesną.

Równocześnie warto podkreślić, że u chorych z wyrównaną cukrzycą typu 2 (stężenie HbA<sub>1c</sub> <6.5%), leczonych wyłącznie dietą, podobnie jak w grupie chorych bez cukrzycy, zachowany jest hartujący efekt krótkiego wysiłkowego niedokrwienia. Z jednej strony dowodzi to, że K<sub>ATP</sub> uczestniczą w procesie indukowania fazy wczesnej HN, a z drugiej strony, że sama cukrzyca, jeżeli jest wyrównana to nie zaburza tego procesu.

Podsumowując, w mojej pracy po raz pierwszy wykazałam, że przewlekła terapia SU, nie tylko starej lecz i nowej generacji, zakłóca proces hartowania wysiłkowym niedokrwieniem. Zatem, leki te nie powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu u chorych z cukrzycą typu 2 i stabilną CAD. Równocześnie, jeżeli u chorych przyjmujących SU planowane są zabiegi rewaskularyzacyjne należy rozważyć odstawienie tych leków i wdrożenie terapii insuliną.

**Wnioski:**

1. Hartujący efekt zjawiska rozgrzewki, który jest kliniczną manifestacją wczesnej fazy HN, jest zachowany u chorych z wyrównaną cukrzycą typu 2 leczonych dietą.
2. Terapia cukrzycy gliklazidem częściowo, a glibenklamidem całkowicie znosi hartujący efekt zjawiska rozgrzewki.

**Ad. B**

Celem szczegółowym pracy opublikowanej w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* było ustalenie czy u pacjentów ze stabilną CAD, obecność zjawiska rozgrzewki, a więc zachowana zdolność hartowania wysiłkowym niedokrwieniem, wpływa na efekty regularnego treningu fizycznego. Dotychczas obowiązujące standardy zalecają, aby trening był prowadzony poniżej progu niedokrwienia (tętno przy obniżeniu odcinka ST o 1 mm w EKG), który określa się w czasie próby wysiłkowej kwalifikującej do cyklu treningowego, a intensywność pojedynczej sesji treningowej należy wyznaczyć, tak aby tętno na szczycie obciążenia było o 10/min mniejsze od tętna na progu niedokrwienia.

Wykorzystując fakt ochronnego wpływu wysiłkowego niedokrwienia, który utrzymuje się przez około 3 doby (faza późna HN), co potwierdza moja praca w *Basic Res. Cardiol*, sprawdzono: (1) czy regularny trening dynamiczny na cykloergometrze, 3 razy w tygodniu, może przedłużyć proces hartowania, ustalając pewnego rodzaju „stan hartowania” i jak długo utrzymuje się ten efekt po zakończeniu cyklu treningowego; (2) czy efektywność 8-tygodniowego cyklu treningowego zależy od prowadzenia sesji treningowych poniżej lub na progu niedokrwienia, który ustalono w czasie próby wysiłkowej kwalifikującej do programu.

Po raz pierwszy stwierdzono, że jedynie u chorych, u których był obecny efekt rozgrzewki, można zaobserwować korzystny efekt 8-tygodniowego treningu na wysiłkowe niedokrwienie, który utrzymywał się przez 10 dni po zakończeniu cyklu treningowego. Co więcej, ochronny, hartujący efekt treningu nie zależał od uzyskania limitu tętna treningowego w czasie sesji treningowych. Równocześnie obserwowano poprawę wydolności fizycznej, która utrzymywała się do miesiąca po zakończeniu cyklu treningowego.

**Wniosek:**

Obecność zjawiska rozgrzewki przed rozpoczęciem treningu wydaje się warunkiem koniecznym dla lepszej tolerancji wysiłkowego niedokrwienia po zakończeniu cyklu treningowego.



### Ad. C

Kolejnym szczegółowym celem pracy badawczej było sprawdzenie, czy regularny trening dynamiczny (na cykloergometrze), trwający do 6 tygodni, u optymalnie leczonych pacjentów ze stabilną CAD i po CABG, przynosi dodatkowe korzyści poza poprawą tolerancji wysiłku. Głównym osiągnięciem pracy opublikowanej w *Circulation Journal* było wykazanie, po raz pierwszy, że krótkotrwały, regularny trening dynamiczny (skurcz mięśni powodujący ruch) na cykloergometrze, nie tylko poprawia wydolność fizyczną ale też tolerancję wysiłków statycznych (skurcz mięśni nie powodujący ruchu).

Po 6-tygodniowym treningu na cykloergometrze obserwowano, w czasie wysiłku statycznego typu handgrip, istotnie mniejszy przyrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz tętna, poprawę objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca, a także mniejszy wzrost oporu obwodowego, któremu sprzyjał wzrost stężenia NO i spadek stężenia noradrenaliny. Zatem, wyniki tej pracy sugerują, aby przed wykonywaniem wysiłków statycznych, zalecić trening dynamiczny (z udziałem dużych grup mięśniowych), który umożliwi nie tylko bezpieczne pokonywanie codziennych obciążeń typu statycznego, ale także ułatwi ich wdrożenie w formie treningu małych grup mięśniowych w ramach kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej.

Ponadto, udało się ustalić, że nawet krótkotrwały trening dynamiczny miał też korzystny wpływ na markery stanu zapalnego i profil lipidowy, pomimo że, przed treningiem ich wartości mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Ma to szczególne znaczenie u chorych po operacjach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych, szczególnie żylnych, których śródbłonek produkuje znikome ilości NO, co sprzyja propagacji stanu zapalnego w ścianie naczyń.

Należy podkreślić, że wszyscy chorzy włączeni do badania byli optymalnie leczeni ( $\beta$ -bloker, ACE-I, statyna) i mieli zachowaną funkcję skurczową lewej komory ocenianą echokardiograficznie (EF>50%).

Podsumowując, uzyskane wyniki zachęcają, aby do optymalnej farmakoterapii dołączyć regularną aktywność fizyczną, gdyż nie tylko ma ona korzystny wpływ na markery stanu zapalnego i profil lipidowy, ale też poprawia wydolność fizyczną, której nie można poprawić żadnym ze znanych leków farmakologicznych.

Warto podkreślić, że praca w *Circulation Journal* wywołała duże zainteresowanie i została opatrzona komentarzem redakcyjnym.

**Wniosek:**

Krótkotrwały, 6-tygodniowy trening dynamiczny usprawniał odpowiedź hemodynamiczną i neurohormonalną na wysiłek statyczny typu handgrip, a także miał korzystny wpływ na wydolność fizyczną oraz na markery stanu zapalnego i profil lipidowy.

**Podsumowanie i implikacje terapeutyczne**

W mojej pracy, po raz pierwszy udało się ustalić, że niedokrwienie prowokowane wysiłkiem, w czasie próby wysiłkowej, u chorych ze stabilną CAD istotnie poprawiło tolerancję kolejnego wysiłkowego niedokrwienia. Obserwowano zmniejszenie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia, nie tylko w okresie 2 godzin od bodźca hartującego (faza wczesna), lecz i utrzymywanie się tego efektu przez 3 doby (faza późna). Tak więc, wykonanie kolejnej próby wysiłkowej w tym okresie „ochronnym” może, z jednej strony utrudnić postępowanie diagnostyczne u chorych z CAD, a z drugiej strony umożliwić zaplanowanie regularnej aktywności fizycznej.

Pozostaje odpowiedź na pytanie czy stosowanie nitrogliceryny w celu przerwania każdego bólu wysiłkowego (*standardy ESC i PTK: Eur Heart J 2006; Kardiol Pol 2006*) może niekorzystnie wpłynąć na zdolność hartowania wysiłkowym niedokrwieniem, czy też przeciwnie, podobnie jak w modelu eksperymentalnym (*Mol Cell Biochem 1996*), podanie egzogennej NO przed planowaną aktywnością naśladuje hartujące niedokrwienie.

Warto również podkreślić, że współistnienie CAD i cukrzycy typu 2 może zakłócić proces HN. W mojej pracy po raz pierwszy wykazałam, że stosowanie leków, pochodnych SU, nie tylko starej (glibenklamid) lecz i nowej generacji (gliklazyd), ma niekorzystny wpływ na endogenną kardioprotekcję. HN jest jednak obecne u chorych z wyrównaną cukrzycą typu 2 (stężenie HbA1c poniżej 6.5%) i leczonych wyłącznie dietą. Zatem, planując terapię cukrzycy u chorych z CAD należy unikać pochodnych SU, które zmniejszają tolerancję serca na dłuższe niedokrwienie. Dotyczy to szczególnie tych chorych, u których planowane są zabiegi rewaskularyzacyjne.

Warto też zaznaczyć że wysiłkowe niedokrwienie u chorych z CAD, wykorzystane jako bodziec hartujący serce, może ułatwić zaplanowanie codziennej aktywności fizycznej, a także treningu fizycznego, tak aby przedłużyć „stan tolerancji niedokrwienia”.

Z kolei, regularny trening, nawet krótkotrwały, u optymalnie leczonych chorych z CAD, może poprawić tolerancję nie tylko wysiłków dynamicznych, ale też statycznych, a także ma korzystny wpływ na przewlekły stan zapalny i profil lipidowy, nawet jeżeli, przed treningiem parametry te mieściły się w zakresie wartości prawidłowych.

Zatem, biorąc pod uwagę fakt, że wydolność fizyczna ma istotny wpływ na rokowanie a wysiłek fizyczny jest „lekiem” powszechnie dostępnym i tanim, to regularny trening powinien być podstawowym elementem terapii zalecanym w ramach profilaktyki wtórnej.

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

### **a) Analiza bibliometryczna**

Mój dorobek obejmuje łącznie 47 publikacje naukowe, w tym:

- oryginalnych: 29, w tym z IF - 13
- pełnotekstowych prac w suplementach czasopism: 8
- poglądowych: 6
- opisy przypadków: 2
- listy do redakcji: 1
- popularno-naukowe: 1

W publikacjach tych, w 31 jestem pierwszym lub drugim autorem (w oryginalnych – w 18).

Sumaryczny *Impact factor*: 33.989

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (ISI) – listopad 2012: 97

Indeks Hirscha wg bazy Web of Science: 5

Wskaźnik KBN/MNiSW: 327

### **Tematyka opublikowanych prac obejmuje następujące zagadnienia:**

**1. Badania nad zjawiskiem hartowania niedokrwieniem (ischemic preconditioning) w modelu eksperymentalnym, na izolowanych sercach szczura perfundowanych metodą Langendorfa, których celem było poszukiwanie środków farmakologicznych naśladujących krótkie niedokrwienie. Stosowano między innymi powszechnie stosowane donory NO takie jak: nitrogliceryna i SIN-1 (aktywny metabolit molsidominy) i oceniano ich wpływ na reperfuzyjne zaburzenia rytmu. Po raz pierwszy stwierdzono, że w izolowanym sercu szczura egzogenne donory NO, podane zamiast krótkiego niedokrwienia przed dłuższym niedokrwieniem, powodują istotną redukcję reperfuzyjnych arytmii (*Mol Cell Biochem 1996; Kardiol Pol 1996; Exp Clin Cardiol 1997*). Tak więc, NO jest czynnikiem wyzwalamym mechanizm hartowania niedokrwieniem w mięśniu sercowym. Poznanie komórkowego mechanizmu hartowania ma potencjalne znaczenie praktyczne, gdyż jest to najsilniejszy ze znanych obecnie endogennych mechanizmów kardioprotekcyjnych.**

2. Ocena efektów kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z chorobą wieńcową, w tym po zawale mięśnia sercowego i po pomostowaniu tętnic wieńcowych oraz u pacjentów po wszczepieniu sztucznej zastawki aortalnej, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na:

- psychosomatyczne czynniki ryzyka CAD
- aktywność układu autonomicznego
- odpowiedź neurohormonalną i hemodynamiczną w czasie testów prowokacyjnych
- funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory

Badania te wykazały, że kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna, uwzględniająca psycho-, kinezy- oraz farmako-terapię, korzystnie wpływała nie tylko na wydolność fizyczną i metaboliczne czynniki ryzyka CAD takie jak: stężenie glukozy, lipidów, kwasu moczowego, leptyny, ale też na czynniki psychiczne takie jak: lęk, gniew, wrogość, nadmierny pośpiech, które charakteryzują typ A zachowania. (*Kardiologija 1989; Post Rehabil 1989, 1992, 1997 oraz 1998; 12: 21-27, 87-92, 95-101; Cardiol J 2010*).

Ponadto stwierdzono, że trening dynamiczny jako ważny element kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej usprawniał odpowiedź neurohormonalną i hemodynamiczną w czasie testu pionizacyjnego oraz korzystnie modulował aktywność układu autonomicznego (w kierunku przewagi układu przywspółczulnego) ocenianą w trakcie monitorowania EKG metodą Holtera (*Cardiol J 2012*).

Warto też podkreślić, że u chorych po MI, z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, prawidłowa funkcja rozkurczowa mierzona przy zastosowaniu techniki doplera tkankowego miała decydujący wpływ na poprawę wydolności fizycznej po 4,5-miesięcznym treningu na cykloergometrze (*Acta Cardiol 2007*).

3. Porównanie efektów rehabilitacji kardiologicznej realizowanej wyłącznie w warunkach szpitalnych (oddział kliniczny lub ambulatorium) z rehabilitacją realizowaną w modelu hybrydowym, tj. początkowo w ambulatorium i kontynuowaną w warunkach domowych pod kontrolą telemedyczną.

Efektom tych badań, których jestem współautorem, jest ustalenie, że domowa rehabilitacja monitorowana telemedycznie, zarówno u chorych po przebytych MI, jak i z niewydolnością serca w II/III klasie wg NYHA, jest nie tylko bezpieczna, ale też podobnie wpływa na poprawę tolerancji wysiłku i jakości życia jak standardowa rehabilitacja. Warto podkreślić, że uczestnictwo w modelu hybrydowym jest istotnie większe niż w modelu standardowym. (*Eur J Heart Failure 2010; Kardiol Pol 2011*)

Ponadto wykazano, forma zastosowanej, 8-tygodniowej, kompleksowej, rehabilitacji kardiologicznej: stacjonarna (oddział szpitalny) w porównaniu do ambulatoryjnej ma porównywalny wpływ na poprawę jakości życia oraz wydolności fizycznej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (*Circ J 2009*) - badanie wielośrodkowe zrealizowane w ramach programu POLKARD 2003 – 2005.

4. Zastosowanie sejsmokardiografii jako nieinwazyjnej metody w celu oceny:

- niedokrwienia mięśnia sercowego – łącznie z próbą wysiłkową
- funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory – porównanie z badaniem echokardiograficznym

Sejsmokardiografia jest to przedsercowa rejestracja fal niskiej częstotliwości, wibracji, które powstają podczas pracy serca i są przenoszone na powierzchnię klatki piersiowej. Badania, których jestem drugim autorem, wykazały, że uzupełnienie standardowej próby wysiłkowej o analizę sejsmokardiograficzną zwiększa jej czułość i pozwala bardziej precyzyjnie ustalić wskazania do koronarografii u pacjentów ze stabilną CAD i po MI (*Ann Noninvasive Electrocardiol 2006*). Co więcej, analiza ta pozwala na równoczesną ocenę czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory (*Acta Cardiol 2007*). Pomiarów czasów kolejnych faz w cyklu pracy serca (tzw. podokresów skurczu i rozkurczu lewej komory w spoczynku i bezpośrednio po wysiłku) mają szczególne znaczenie u chorych ze zmianami w EKG sugerującymi niedokrwienie w czasie wysiłku.

5. Badania nad udziałem stresu psychicznego w prowokowaniu niedokrwienia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i po zawale serca.

Wśród czynników zagrożenia CAD powszechnie wymienia się stres psychiczny.

Nie wiadomo jednak czy stres psychiczny prowokowany w warunkach laboratoryjnych jest przydatny, analogicznie do próby wysiłkowej, do identyfikacji chorych narażonych na niedokrwienie. Z mojej pracy wynika, że test arytmetyczny Kraepelina w wersji Reuninga, rozwiązywany w nadmiernym pośpiechu, prowokował niedokrwienie mięśnia sercowego, które rejestrowano w czasie monitorowania EKG metodą Holtera (*Pol Merk Lek 2003*).

Obserwowano nie tylko obniżenie odcinka ST > 1 mm, lecz i zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcze komorowe. Warto jednak podkreślić, że chociaż w badanej grupie chorych zastosowany test prowokacyjny był słabszym induktorem niedokrwienia i zaburzeń rytmu niż wysiłek fizyczny, to jednak u chorych z pozytywną odpowiedzią na stres psychiczny zmiany niedokrwienne, zarówno w czasie próby wysiłkowej jak i monitorowania EKG metodą Holtera były bardziej zaawansowane.

6. Ustalenie czy terapia glikozaminoglikanami (GAG) wpływa na poziom stresu oksydacyjnego u optymalnie leczonych pacjentów ze stabilną CAD.

Stres oksydacyjny to stan, w którym dochodzi do zaburzenia równowagi między produkcją substancji o właściwościach utleniających, w tym wolnych rodników tlenowych (WRT) a możliwością ich neutralizowania przez tzw. antyoksydanty. Zwiększona produkcja WRT w ścianie naczyń prowadzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji sprzyja powstawaniu zmian miażdżycowych. Badania eksperymentalne wskazują na antyoksydacyjne właściwości GAG, które stanowią główny składnik przestrzeni pozakomórkowej.

Celem pracy było ustalenie czy jeden z GAG, tj. sulodeksyd wpływa na poziom stresu oksydacyjnego u pacjentów z CAD.

Po raz pierwszy wykazano, że u optymalnie leczonych chorych (ACE-I, statyna, aspiryna), 8-tygodniowa terapia sulodeksydem powoduje istotną redukcję stężenia 8-izoprostanu (8-epi-PGF<sub>2α</sub>) w surowicy krwi, który jest czułym markerem stresu oksydacyjnego (peroksydacji lipidów). Ten antyoksydacyjny efekt sulodeksydu obserwowano pomimo dobrej kontroli lipidów i prawidłowego stężenia białka C-reaktywnego (*Med Sci Monit* 2009).

#### ***b) Staże krajowe i zagraniczne***

1986 – 2-miesięczny staż kliniczny w Benedikt Kreuz Rehabilitationszentrum, w Bad Krozingen, Niemcy

1992-1995 – praca naukowa w ramach wolontariatu w Zakładzie Fizjologii Klinicznej CMKP, w Warszawie i równocześnie praca usługowa w Szpitalu Rehabilitacji Kardiologicznej w Konstancinie

2004 – kurs organizowany przez ESC: “How to set up and run a cardiac rehabilitation and exercise training programe” – Berno, Szwajcaria

#### ***c) Członkostwa w Towarzystwach Naukowych / Recenzent w czasopismach naukowych***

***Członek:*** Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, European Society of Cardiology;

Członek rady naukowej czasopisma naukowego: *Cardiology Journal* i *Folia Cardiologica*

***Recenzent*** w czasopismach naukowo-badawczych: *Pharmacology & Therapeutics*, *Cardiology Journal*, *Clinical Rehabilitation*, *Archives of Medical Research* oraz streszczeń na kongresy PTK.

#### ***d) Nagrody i wyróżnienia***

1986 - nagroda zespołowa za pracę pt: "Rehabilitacja chorych z wadami serca po zabiegach kardiochirurgicznych" - XXI Zjazd Sekcji Chirurgii Klatki Piersiowej, Serca i Naczyń;



1997- I-sza, ogólnopolska nagroda im. Aurelii Baczko za najlepszą pracę doktorską obronioną w latach 1995-1997;

1998 - nagroda zespołowa za pracę pt: "Retrospektywna ocena powtarzanych prób wysiłkowych u pacjentów po pomostowaniu tętnic wieńcowych – obserwacja 3 letnia" - VI Sympozjum Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji

2010 – nagroda za najlepszy abstrakt pt: „Wpływ treningu fizycznego na wydolność fizyczną oraz na hemodynamiczną i neurohormonalną odpowiedź na wysiłek statyczny typu handgrip u chorych po operacyjnym leczeniu choroby wieńcowej” - XIV Sympozjum Naukowo – Szkoleniowe Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku PTK.

#### *e) Udział w projektach i grantach badawczych*

##### **1. Prace własne Instytutu Kardiologii:**

- Czy późna faza hartowania przez niedokrwienie występuje u pacjentów z wysiłkową dusznicą bolesną i cukrzycą typu II ? 2001 - 2002 – **kierownik projektu**
- Poziom wiedzy o chorobie jako czynnik wpływający na stan psychofizyczny i poczucie "inwalidztwa sercowego" chorych kardiologicznych. 1999 - 2001 – **wykonawca**
- Zastosowanie treningu marszowego we wczesnym etapie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych. 2006 – 2007 – **wykonawca**
- Wpływ glikozaminoglikanów na poziom stresu oksydacyjnego u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. 2001 – 2004 – **kierownik projektu**

##### **2. Prace statutowe Instytutu Kardiologii:**

- Konstruowanie w oparciu o bazę danych wzorców dla stosowania kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej w placówkach ochrony zdrowia. 1996 - 2000 – **wykonawca**
- Wpływ dokonujących się przemian na rynku pracy na możliwości podjęcia pracy zarobkowej przez osoby po przebytych zawałach serca i po wszczepieniu pomostów aortalno – wieńcowych w opinii pacjentów rehabilitowanych w Szpitalu Rehabilitacji Kardiologicznej w Konstancinie. 1999 – 2000 – **wykonawca**
- Hartowanie przez niedokrwienie u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i insulinoniezależną cukrzycą typu II." 2003 – 2004 – **kierownik projektu**
- Efektywność rehabilitacji kardiologicznej ambulatoryjnej i domowej u pacjentów z niewydolnością serca NYHA II i III". 2006 – 2008 - **wykonawca**
- Zastosowanie treningu marszowego we wczesnym etapie rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych. 2007- 2009 – **wykonawca**
- Ocena nasilenia dynamiki zmian procesu zapalnego i jego modyfikacji poprzez kontrolowany trening fizyczny oraz jego wpływ na aktywność układu przywspółczulnego u pacjentów po pomostowaniu aortalno-wieńcowym – obserwacja 6-miesięczna. 2007 – 2010 - **wykonawca**
- Ocena efektów i bezpieczeństwa treningu fizycznego na progu niedokrwienia u pacjentów po przebytych zawałach serca. 2009 – 2011 - **wykonawca**
- Ocena efektywności stymulacji resynchronizującej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zachowanym rytmem zatokowym z wykorzystaniem 24-godzinnej zapisu EKG metodą Holtera i wyniku rutynowej kontroli w Pracowni Kontroli Stymulatorów – porównanie obu metod. od 2011 – w trakcie realizacji - **wykonawca**

### 3. Granty KBN / MNiSW:

- 1994 - 1995 – grant KBN Nr 6 P207 069 07 pt: "Rola tlenu azotu (EDRF) w zjawisku preconditioning" – **kierownik projektu**
- 1994 – 1997 grant KBN Nr 4 S404 059 06 pt: "Ocena zespołu wskaźników medycznych i psychologicznych określających zdolność do pracy chorych po zawale serca oraz po wszepieniu pomostów aortalno – wieńcowych" – **wykonawca**
- Od 25.06.2003 - 2006 – grant MNiSW nr 3 P05B 022 24 pt: "Znaczenie mutacji genu AMPD1 dla losów pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową" – **wykonawca**
- Od 10.05.2005 - 2009 grant MNiSW nr 2 PO5D 07428 pt: "Wpływ treningu rehabilitacyjnego na hemodynamiczne i neurohormonalne reakcje na bodźce fizjologiczne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca poddanych operacji pomostowania tętnic wieńcowych." – **kierownik projektu**

### 4. Grant z programu operacyjnego „Innowacyjna Gospodarka” na lata 2007-2013:

- Optymalizacja diagnostyki i terapii zaburzeń rytmu serca i omdleń przy zastosowaniu inteligentnych rozwiązań telemetrycznych. Od 2011 – w trakcie realizacji - **wykonawca**

### 5. W latach 2001 – 2003 międzynarodowe badanie SAGE:

„Prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą prowadzone w celu porównania wpływu intensywnego zmniejszenia stężeń lipidów oraz umiarkowanego zmniejszenia stężeń lipidów na skrócenie całkowitego czasu występowania niedokrwienia mięśnia sercowego u osób w wieku podeszłym określanego metodą monitorowania holterowskiego - porównanie działania maksymalnych dawek dwóch statyn. Badanie Określenia Celów Leczenia Osób Starszych” - **wykonawca**

(A prospective, randomised, double-blind, multi-center study comparing the effects of aggressive lipid lowering with moderate lipid lowering on the reduction of the total duration of myocardial ischemia in the elderly as measured by Holter monitoring by comparing the maximal doses of two statins: study assessing goals in the elderly (SAGE)

### f) Inne formy działalności naukowej i dydaktycznej

Mój dorobek obejmuje również:

- wykłady na zaproszenie organizatorów Kongresów: międzynarodowych – 5  
i krajowych – 9
- doniesienia na Konferencjach: międzynarodowych – 89 i krajowych – 27
- przewodniczenie sesjom naukowym na kongresach PTK.
- recenzowanie prac w czasopismach naukowo-badawczych: Pharmacology & Therapeutics, Cardiology Journal, Clinical Rehabilitation, Archives of Medical Research oraz streszczeń na kongresy PTK.

Ponadto, od wielu lat prowadzę wykłady na kursach organizowanych przez CMKP dla osób specjalizujących się w rehabilitacji medycznej, chorobach wewnętrznych i w kardiologii.

Obecnie jestem też opiekunem 2 lekarzy w trakcie specjalizacji z kardiologii realizowanej w Instytucie Kardiologii.

*Grzegorz Biliński*