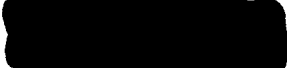


Dr n. med. Jacek Budzyński
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
UMK w Toruniu, CM w Bydgoszczy,
ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
tel./fax/ 052 371 49 12 /52 3655 584(274)



załącznik 2

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko

Jacek Budzyński, ur. 04. lutego 1968r. w Bydgoszczy.

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- a. 18.04.1997r. - dyplom specjalisty I-szego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (CMKP Warszawa, dyplom nr 621/ 1997);
- b. 22. 09.1998r.- dyplom ukończenia kursu „STATISTICA dla medyków i biologów” w UJ Krakowie;
- c. 24.09.1998r.- dyplom ukończenia kursu „Modele regresji w medycynie” w UJ Krakowie;
- d. 22.09.2000r.- certyfikat wykładowcy EBM (*Evidence Based Medicine*) w Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w Krakowie; od tego czasu prowadzę wykłady dotyczące tej problematyki dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego, a od roku 2009 także dla studentów studiów doktoranckich;
- e. 18.04.2001r.- dyplom specjalisty II-giego stopnia w zakresie chorób wewnętrznych (CMKP Warszawa, dyplom nr 35759/6/I/2001);
- f. 27.06.2001r.- dyplom **doktora nauk medycznych w zakresie medycyny** na podstawie rozprawy: *„Parametry lipidowe i hemostatyczne u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej leczonych odwykowo”* nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Fizjoterapii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy;
- g. 22-26.09.2002r.- certyfikat ukończenia warsztatów pt: *„How to write a research proposal: a workshop”*, w Oborach pod Warszawą; warsztaty zostały zorganizowane przez The University of Michigan, Ann Arbor, USA oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, a udział w nich był wynikiem zaproszenia wybranych 16 osób z całej Polski;
- h. 2-5.07.2003r.- certyfikat ukończenia warsztatów: *„Design and implementation of clinical trials”*, w Jachnie; była to kontynuacja warsztatów z 2002r.;

- i. 05.04.2005r.- dyplom specjalisty w dziedzinie: *gastroenterologia* (CEM Łódź, dyplom nr 0743/2005.1/5);
- j. 02-03.07.2005r.- certyfikat ukończenia kursu: „*Sztuka prezentacji, czyli jak odnieść sukces w trakcie spotkania grupowego*”, Jachranka, pod Warszawą;
- k. 14.11.2009r.- dyplom specjalisty w dziedzinie: *angiologia* (CEM Łódź, dyplom nr 0732/2009.2/12);
- l. 06.11.2010r.: certyfikat ukończenia kursu: „*Statystyka praktyczna w badaniach klinicznych i pracach naukowych*” prowadzonego przez Proper Medical Writing, Warszawa;
- m. 12.03.2011r.: certyfikat ukończenia kursu: „*Jak skutecznie publikować prace naukowe?*” prowadzonego przez Proper Medical Writing, Warszawa;

Poza wyżej wymienionymi dyplomami związanymi z kształceniem naukowo- zawodowym, posiadam także dyplomy umiejętności wykonywania badań endoskopowych w zakresie panendoskopii i kolonoskopii wydane przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz ukończenia kursów: USG jamy brzusznej (Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii, Zamość), USG naczyń obwodowych, naczyń nerkowych i naczyń krążenia wątrobowego (Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej).

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

Po zakończeniu stażu podyplomowego w Wojewódzkim Szpitalu im dr. Jana Biziela w Bydgoszczy, tj. od 16.08.1994r. rozpocząłem pracę na stanowisku asystenta w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, początkowo Akademii Medycznej w Bydgoszczy, a od 24.11.2004r. Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W tej jednostce naukowej pracuję do dziś, od 2001r. na stanowisku adiunkta.

W powiązaniu z działalnością naukowo- dydaktyczną udzielałem i/lub udzielam świadczeń zdrowotnych początkowo w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, od 2000r. w Klinice Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, a od 2007r. w Oddziale Klinicznym Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Równolegle prowadziłem i/lub prowadzę leczenie ambulatoryjne pacjentów w poradniach podległych odpowiednim jednostkom szpitala: Poradni Gastroenterologicznej, Poradni Chorób Serca i Poradni Chorób Naczyń (Angiologicznej).

W ramach wykonywanych obowiązków akademickich prowadzę zajęcia dydaktyczne ze studentami kierunku lekarskiego (III, IV i V rok studiów), dietetyki, pielęgniarstwa i fizykoterapii. Uczestniczyłem i biorę nadal czynny udział w planowaniu i realizacji wielu projektów badawczych, prowadzonych zarówno w ramach projektów własnych, działalności statutowej Katedry oraz wielośrodkowych (szczegóły przedstawiłem w osobnych rozdziałach). W latach 1996 do 2007, m.in. prowadziłem Pracownię Motoryki Przewodu Pokarmowego, w której wykonywałem badania 24h pH-

metrii przełykowej i żołądkowej oraz manometrii przełykowej u pacjentów z różnymi objawami przełykowymi, w tym z bólem w klatce piersiowej. Wykonywałem i/lub wykonuję też badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, badania USG jamy brzusznej, tarczycy, naczyń obwodowych, w tym trzewnych, testy wysiłkowe oraz zabiegi wewnątrznaczyniowe z zakresu tzw. angiologii inwazyjnej (stentowanie, plastyki naczyniowe, embolizacje). W latach 2002-2007 uczestniczyłem w realizacji podprogramu Narodowego Programu Walki z Rakiem pt. "Program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego", wykonując kolonoskopie, kwalifikując pacjentów do badania, prowadząc nadzór merytoryczny nad lokalną bazą danych oraz koordynując współpracę z Biurem Programu w Centrum Onkologii w Warszawie. Wynikiem tej działalności było wyszczególnienie mojej osoby w podziękowaniach do publikacji: Reguła J. i wsp.: *Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia*. N Engl J Med. 2006; 355(18):1863-72.

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.):

Za jedno z istotnych własnych osiągnięć naukowych uznałem cykl pięciu, tematycznie powiązanych publikacji pod zbiorczym tytułem: „**Wybrane aspekty stosowania inhibitorów pompy protonowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nawracającym bólem w klatce piersiowej**”. Ich łączna wartość bibliometryczna wynosi: 89pkt. MNiSzW oraz IF= 6,58.

a) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

- A.** Budzyński J, Pulkowski G, Kłopocka M, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Galus-Pulkowska B, Wasielewski M. *Improvement in health related quality of life after therapy with omeprazole in patients with coronary artery disease and recurrent chest pain. A double-blind, placebo- controlled trial of SF-36 survey. Health and Quality of Life Outcomes* 2011; 9:77. MNiSzW- 32pkt.; IF- 1,86; wkład własny- 81%.
- B.** Budzyński J, Kłopocka M, Pulkowski G, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Świątkowski M. *The effect of double dose of omeprazole on the course of angina pectoris and treadmill stress test in patients with coronary artery disease- a randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial. International Journal of Cardiology* 2008; 127: 233-239. MNiSzW- 27pkt.; IF- 3,121; cytowań- 11; wkład własny- 69%.
- C.** Budzyński J, Pulkowski G, Kłopocka M, Augustyńska B, Sinkiewicz A, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Świątkowski M. *The treatment with double dose of omeprazole increases in beta-endorphin plasma level in patients with coronary artery disease. Archives of Medical Science* 2010; 6, 2: 201-207. MNiSzW- 20pkt.; IF- 1,199; wkład własny- 64%.

- D. Świątkowski M, Budzyński J, Kłopocka M, Pulkowski G, Suppan K, Fabisiak J, Morawski W, Majer M. *Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. Medical Science Monitor* 2004; 10: CR524-529. MNiSzw- 7; IF- 0,4; wkład własny- 64%.
- E. Kłopocka M, Budzyński J, Świątkowski M, Augustyńska B, Pulkowski G. *Therapy with rabeprazole increases nitric oxide bioavailability. May it limit usefulness of empirical test with proton pump inhibitor in chest pain diagnosis?. Medical and Biological Sciences* 2006; 20/1: 57-61. MNiSzw-3pkt.; wkład własny- 65%.

Wkład własny określono na podstawie oświadczenia własnego i współautorów (załącznik 9).

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

Wprowadzenie

Ból w klatce piersiowej, zarówno ostry, jak przewlekły, nawracający, stanowi nadal ogromne wyzwanie dla współczesnej opieki medycznej [1]. W ciągu roku doświadcza go 13-30% dorosłej populacji (tj. np. 70 mln Amerykanów), a w trakcie całego życia- 20-40% [2]. Jego ostra postać jest traktowana jako stan zagrożenia życia i często wymaga diagnozy w trybie pilnym [3]. Wyniki wielu badań wskazują jednak, że tylko u 15-40% chorych ostatecznie rozpoznaje się kardiologiczne podłoże dolegliwości, a 20-30% koronarografii wykonywanych w trybie pilnym nie potwierdza istotnego zwężenia niasierdziowych tętnic wieńcowych. Podobnie przedstawiają się dane dotyczące nawracającego (przewlekłego) bólu w klatce piersiowej. Ostatnia analiza rejestrów dokonanych przez Patel i wsp. [4], opublikowana w NEJM i potem szeroko dyskutowana [5], wykazała, że tylko względnie niewielki odsetek planowych koronarografii w sposób istotny wpływa na zmianę postępowania terapeutycznego u poszczególnych chorych, a po ok. 40% badanych ma albo prawidłowy obraz naczyń wieńcowych, albo istotne ich zwężenie. Jednak wg Ohlwe [5], nawet na podstawie wyniku koronarografii nie można stwierdzić, czy jej wykonanie było konieczne, i czy wykryte zwężenia odpowiadają za objawy pacjenta. Dane te jednoznacznie wskazują, że diagnostyka bólu w klatce piersiowej, mimo postępu, nadal sprawia ogromne trudności lekarzom praktykom [1]. Problemy diagnostyczne pogłębia fakt, że u jednego pacjenta, także u tego z zaawansowanymi schorzeniami kardiologicznymi, może dochodzić do nakładania się kilku przyczyn bólu w klatce piersiowej (np. kardiologiczne z tzw. niesercowymi, czyli gastrologicznymi, pulmonologicznymi i/lub mięśniowo- szkieletowymi). W praktyce jednak często zapomina się o tym i, w większości przypadków, każdy epizod bólu w klatce piersiowej u pacjenta z chorobą wieńcową (ang. *coronary artery disease*, CAD) wiąże się jedynie z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Powoduje to intensyfikację farmakoterapii „kardiologicznej”, która, w zakresie działań ubocznych azotanów,

aspiryny, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i antagonistów kanałów wapniowych, może zaostrzać zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zwiększając częstość i nasilenie dolegliwości zamostkowych [1]. Skłania to do wykonywania koronarografii, która, jak wynika z analizy Patel i wsp. [4], niewiele wnosi do leczenia tych chorych. „Błędne koło” diagnostyki, skupionej wokół wyłącznie wieńcowego podłoża nawracających bólów dławicopodobnych, „nakręca” fakt, że u pacjentów z upośledzoną rezerwą wieńcową łatwiej manifestuje się klinicznie aktywacja autonomicznych odruchów wagalnych (przełykowo- sercowego, żołądkowo- sercowego), która może prowadzić m.in. do zmian progu bólowego, zaburzeń rytmu serca i odruchowego nasilenia zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego [1, 6-9]. Kliniczne znaczenie tego odruchu potwierdzono u 56% pacjentów, zarówno z prawidłowym angiogramem naczyń wieńcowych, jak i z CAD [1]. Jedynie zahamowanie tego odruchu (np. przez supresję wydzielania kwasu solnego) może spowodować zmniejszenie nasilenia bólów w klatce piersiowej i elektrokardiograficznych wykładników niedokrwienia serca oraz zróżnicować „ex iuvantibus” rzeczywiste podłoże dolegliwości chorego (zwężenie naczyń wieńcowych, czy odruchowy skurcz?). Wstępem do tego sukcesu diagnostycznego jest jednak przede wszystkim rozważenie udziału chorób przewodu pokarmowego w patogenezie nawracającego bólu w klatce piersiowej i niedokrwienia u pacjenta z rozpoznaną CAD, zwłaszcza, gdy nie można ich wytłumaczyć zaawansowaniem lub progresją miażdżycy.

Wiadomo, że schematy diagnostyczne nawracającego bólu w klatce piersiowej oparte o badania inwazyjne (koronarografia, endoscopia, pH-metria, impedancja) pochłaniają znaczący odsetek środków przeznaczonych na ochronę zdrowia (1% budżetu ochrony zdrowia w UK i ok. 350mln do 8 bilionów dolarów w USA) [1]. Dlatego test diagnostyczny gastroenterologicznej przyczyny tego objawu powinien być tani, a przy tym nieinwazyjny i łatwo dostępny dla szerokiego grona lekarzy, w tym lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W przypadku, gdy pozwoli on postawić właściwą diagnozę, a oparte o nią celowane leczenie uwolni chorego przynajmniej od części objawów, zaistnieje szansa dalszego ograniczenia kosztów opieki nad pacjentami z tzw. „niesercowym bólem w klatce piersiowej” (ang. *noncardiac chest pain*, NCCP), wynikającego z rzadszej absencji w pracy, mniejszych kosztów świadczeń finansowych (zwolnienia lekarskie, renty) oraz zmniejszenia kosztów terapii wtórnych zaburzeń depresyjno- lękowych [1].

Jak wspomniano wyżej, priorytetem w diagnostyce bólu w klatce piersiowej powinno być wykluczenie stanów zagrożenia życia, związanych głównie z kilkoma zespołami kardiologicznymi, pulmonologicznymi i gastroenterologicznymi [1]. Po dopełnieniu tego wymogu, terapię ogniskuje się na poprawie jakości życia. W tym celu zaleca się m.in. dalszą diagnostykę NCCP, czyli bólu dławicopodobnego, zlokalizowanego za mostkiem i nieodróżnialnego od niedokrwienego bólu pochodzenia sercowego [2]. Najczęstszą przyczyną NCCP jest choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD) [1]. Z powodu częstości występowania jej objawów w populacji, zgłaszanych przez blisko 60% dorosłych w ciągu roku i 20% w ciągu tygodnia [10], może

ona występować, jako przyczyna NCCP, nie tylko u pacjentów ogólnie zdrowych, ale także, jako schorzenie nakładające się m.in. na zaawansowane choroby serca, w tym CAD. Kryteria diagnostyczne GERD spełnia około 60% chorych z nawracającymi dolegliwościami zamostkowymi (NCCP) [2]. Choć GERD znana jest od wielu lat, nie określono dla niej „złotego standardu” obiektywizującego objawy [10]. Zmiany w klasycznej endoskopii stwierdza się u 20-50% pacjentów, nieco większą częstość uszkodzeń śluzówki przełyku obserwuje się w endoskopii powiększającej z obrazowaniem wąskim pasmem (u 50% pacjentów bez zmian śluzówkowych przełyku w klasycznej endoskopii) [11]. Nie jest to jednak jeszcze metoda powszechnie dostępna. Ambulatoryjna 24h pH-metria przełykowa ma czułość 79-96% i swoistość 85-100% względem wykrywania GERD, choć w grupie pacjentów z NCCP jej czułość nie przekracza 60-78% [2, 10]. Z powodu braku standardu odniesienia i wewnętrznych ograniczeń, wiarygodność tego badania i predykcja jego wyniku dodatniego (PPV- *positive predictive value*) względem odpowiedzi na leczenie pozostawiają wiele do życzenia [10]. Dlatego proponowano łączne rozpatrywanie wyników panendoskopii i 24h pH-metrii przełykowej, jako kryterium diagnostycznego GERD. Nie uzyskano jednak konsensusu, czy takie „połączone narzędzie diagnostyczne” można uznać, jako „złoty standard” [10]. Wyższe parametry trafności diagnostycznej GERD uzyskało badanie wielokanałowej pH-impedancji przełykowej. Jest ono szczególnie przydatne u pacjentów nie odpowiadających na stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) [12]. Jest to jednak badanie wciąż mało dostępne. Mniejsze znaczenie praktyczne mają inne badania, takie jak historyczne już badanie przełyku z barytem; manometria przełykowa, stacjonarna, 24h, wysokiej rozdzielczości; endosonografia wysokiej częstotliwości, scyntygrafia, testy prowokacyjne (np. test Bernsteina). Wadą tych badań jest to, że pozwalają rozpoznać pewną patologię przewodu pokarmowego, znacznie mniej dokładnie dokumentują jednak jej związek z występującymi u pacjenta dolegliwościami (np. przy pomocy indeksu objawów lub wskaźnika prawdopodobieństwa powiązania objawów).

Wobec powyższych wątpliwości, jeszcze przed rokiem 2000, do panelu badań diagnostycznych GERD włączono test empirycznego leczenia IPP, tzw. „test omeprazolowy” [10]. Jego zalety to: niski koszt (jego wykorzystanie zamiast endoskopii i 24h-pHmetrii pozwala zaoszczędzić w diagnostyce jednego pacjenta średnio 347- 573\$), szeroka dostępność, łatwość stosowania, możliwość udokumentowania związku między bólem zamostkowym i ewentualnie towarzyszącymi zmianami w krzywej ekg a chorobami kwasozależnymi (GERD, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie żołądka, uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym aspirynę) oraz wysoka predykcja skuteczności dalszej terapii, już mniejszą, leczniczą dawką IPP. Istotą testu jest zalecenie IPP (najwięcej badań przeprowadzono na omeprazolu, mniej na rabeprazolu i lanzoprazolu) w odpowiedniej dawce (podwójna lub potrójna dawka standardowa), przez odpowiednio długi czas (od jednego do ośmiu tygodni). Za wynik pozytywny diagnostycznie uznaje się zmniejszenie w trakcie testu częstości i nasilenia dolegliwości

zamostkowych o przynajmniej 50%. Czulość testu względem 24h pH-metrii przełykowej ocenia się na 69-95%, swoistość na 57-96%. Wartości tych parametrów w predykcji GERD zależą jednak od ewentualnego współistnienia innych chorób kwasozależnych (np. uszkodzenia żołądka przez aspirynę, gdyż IPP w tym przypadku też przynosi ulgę), od częstości występowania bólu w klatce piersiowej u danego pacjenta (wartość krytyczną mają przynajmniej 3 epizody bólowe w tygodniu) [13] oraz chorobowości z powodu GERD w danej populacji [10].

Cele i hipotezy badawcze

Przydatność testu empirycznego leczenia IPP została określona tylko dla pacjentów z NCCP, tj. bez istotnych zwężeń naczyń wieńcowych w koronarografii. Wobec braku badań oceniających kliniczną użyteczność tego testu u pacjentów z istotnymi zwężeniami naczyń wieńcowych w koronarografii (z CAD), zrealizowano dwa projekty badawcze w tej grupie chorych. Ich celem była ocena wpływu zastosowania podwójnej dawki IPP, rabeprazolu i omeprazolu, na przebieg duszniczy bolesnej i wynik testu wysiłkowego. Próbowano też określić wpływ leczenia IPP na stężenie we krwi tlenu azotu i beta- endorfin, potencjalnych biochemicznych mediatorów odpowiedzialnych za obserwowane zmiany.

Pierwsza z hipotez badawczych projektów zakładała, że u pacjentów z CAD po leczeniu IPP zmniejszy się nasilenie dolegliwości dławicowych, gdyż ustąpią objawy związane z zarzucaniem kwasu solnego do przełyku oraz z uszkodzeniem śluzówki żołądka i dwunastnicy przez przewlekłe stosowaną aspirynę [6, 7, 16]. Spodziewana redukcja objawów miała poprawić ogólne samopoczucie i jakość życia chorych zależną od zdrowia (ang. *health related quality of life, HRQL*) [16] oraz umożliwić ocenę kliniczną rezerwy wieńcowej, bez nakładania objawów kwasozależnych [6, 7].

Druga z hipotez badawczych przewidywała, że przynajmniej u części pacjentów (wg piśmiennictwa- ponad 50%) terapia IPP zredukuje pobudzenie odruchu przełykowo- sercowego i żołądkowo- sercowego wskutek podwyższenia pH przełykowego i zmniejszenia rozciągania przełyku przez zarzucaną treść. W efekcie tego miałyby się obniżyć odsetek fałszywie dodatnich testów wysiłkowych, zależny od odruchowego skurczu prearterioli wieńcowych [1, 6, 7]. Za wykładnik tego działania przyjęto poprawę przebiegu próby wysiłkowej i zmniejszenie elektrokardiograficznych wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego po leczeniu IPP, a także redukcję częstości dławicopodobnych bólów w klatce piersiowej o 50% w ocenie klinicznej.

Ponieważ te potencjalne w/w efekty mogły być zależne od działania wielu mechanizmów, w tym neuromediatorów i zmian progu bólowego (nadwrażliwości trzewnej), sprawdzono trzecią z hipotez badawczych, że dwutygodniowa terapia IPP powoduje zmiany stężenia metabolitów tlenu azotu [14] i beta- endorfin we krwi [15]. Pierwsza z substancji reguluje napięcie naczyń krwionośnych, motorykę przewodu pokarmowego, hemodynamikę i próg pobudzenia odruchów autonomicznych, druga wpływa na próg bólowy, zachowanie i funkcję osi mózgowo- jelitowej.

Pacjenci i metody

Badania przeprowadzono na grupie odpowiednio 34 i 48 pacjentów z CAD potwierdzoną koronarograficznie, którym empirycznie zalecano podwójną dawkę standardową rabeprazolu (2 x 20mg) w próbie otwartej [7] oraz podwójną dawkę omeprazolu (2x20mg), w randomizowanej, naprzemiennej, podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo [6]. Kryteria włączenia pacjentów, czas leczenia oraz punkty końcowe analizy były podobne w obu projektach. Za „odpowiedź na leczenie” przyjęto zmniejszenie częstości bólów w klatce piersiowej o przynajmniej 50% po okresie 2 tygodniowego leczenia, odpowiednio rabeprazolem i omeprazolem. Przy założonym kryterium efektu próby obydwie badania miały wystarczającą moc statystyczną.

Badania biochemiczne i oznaczenia stężenia metabolitów tlenu azotu i beta- endorfin przeprowadzono na próbkach osocza krwi zamrożonej zaraz po pobraniu w temp. -86°C i opracowanej zgodnie z instrukcją producentów odczynników [14, 15]. Udział firm farmaceutycznych w realizacji projektów ograniczał się tylko do przekazania zestawów leczniczych. Żadna z nich nie miała wpływu na plan badania, rekrutację pacjentów, ocenę wyników, ich analizę, interpretację i treść publikacji.

Wyniki

Uzyskane dane i przeprowadzone analizy pozwoliły stwierdzić, że:

- założoną odpowiedź kliniczną, tj. zmniejszenie przynajmniej o połowę liczby epizodów bólowych po dwutygodniowej terapii podwójną standardową dawką rabeprazolu (2x20mg) i omeprazolu (2x20mg), uzyskano odpowiednio u 82% (próba otwarta) i 35% pacjentów (podwójnie ślepa, naprzemienna próba kontrolowana placebo) [6,7]. W badaniu z omeprazolem dodatkowo 40% badanych odczuło poprawę mniejszą od założonej, a efekt placebo obserwowano u 12% chorych [6, 7];
- zarówno terapia rabeprazolem, jak i omeprazolem powodowała znaczne zmniejszenie częstości bólów w klatce piersiowej w drugim tygodniu leczenia [6,7];
- dwutygodniowa terapia omeprazolem pozwoliła znacznie statystycznie zmniejszyć odsetek elektrokardiograficznie dodatnich prób wysiłkowych (obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm) o 21% (81% vs. 64%, $p < 0,05$), przy 10% efekcie placebo (81% vs. 73%, ns) [6];
- po zakończeniu dwutygodniowej terapii rabeprazolem i omeprazolem stwierdzono poprawę, w znaczeniu prognostycznym, przebiegu elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni pod postacią: zmniejszenia odsetka pacjentów, którzy zakończyli test z powodu bólu w klatce piersiowej i/lub istotnych zmian w ekg; poprawy wartości wskaźnika DUKE'a, wydłużenia czasu trwania testu i

czasu do wystąpienia bólu w trakcie testu, zwiększenia obciążenia maksymalnego oraz skrócenia czasu do powrotu częstości rytmu serca po wysiłku do wartości z początku próby [6];

- dwutygodniowa terapia omeprazolem [6] i rabeprazolem [7] była bezpieczna i nie spowodowała żadnych powikłań i działań ubocznych;

- dwutygodniowa terapia omeprazolem w próbie naprzemiennej kontrolowanej placebo była związana ze znamienym wzrostem wartości całkowitej punktacji kwestionariusza SF-36 (indeksu jakości życia) o 20%, zsumowanej skali fizycznej (wymiar fizyczny jakości życia) o 35% oraz średniej punktacji szczegółowych wskaźników jakości życia, opisujących dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia, odpowiednio o 17 i 28% [16]; zmiany w zakresie wskaźników mentalnego wymiaru jakości życia po leczeniu IPP nie osiągnęły znamienności statystycznej;

- dwutygodniowe leczenie rabeprazolem wiązało się ze znamienym przyrostem stężenia metabolitów tlenu azotu w osoczu pacjentów z CAD, jednak wzrost poziomu tych substancji nie wykazywał związku ani z „odpowiedzią na leczenie”, ani z przebiegiem testu wysiłkowego, i to zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej [14];

- dwutygodniowe leczenie omeprazolem powodowało znamienne większe przyrosty stężenia beta-endorfin w surowicy pacjentów z CAD niż placebo, jednak wzrost poziomu tego endogennego opioidu nie wykazywał związku ani z „odpowiedzią na leczenie”, ani z przebiegiem testu wysiłkowego [15];

- pacjenci z założoną „odpowiedzią” na leczenie omeprazolem, uzyskali wyższe wartości wskaźników fizycznego wymiaru HRQL; przyrost punktacji w zakresie wskaźników mentalnego wymiaru jakości życia nie uzyskał znamienności statystycznej;

- pacjenci, którzy uzyskali wyższe wartości wskaźników HRQL, mieli też większe przyrosty stężenia beta-endorfin w surowicy.

Omówienie wyników ze wskazaniem możliwości ich ewentualnego wykorzystania

W przytoczonych pracach własnych, wymienionych w pkt. 4a [6, 7, 14-16], po raz pierwszy u pacjentów z CAD wykazano korzystny wpływ dwutygodniowej, empirycznej terapii rabeprazolem i omeprazolem na częstość i nasilenie bólów w klatce piersiowej, przebieg elektrokardiograficznej próby wysiłkowej na bieżni oraz jakość życia zależną od zdrowia w zakresie skali ogólnej i fizycznej kwestionariusza SF-36. Po leczeniu IPP stwierdzono też istotny wzrost w osoczu stężenia metabolitów tlenu azotu i beta-endorfin. Ponadto, 21% testów wysiłkowych wykonanych przed leczeniem omeprazolem, w których stwierdzono elektrokardiograficzne wykładniki niedokrwienia mięśnia sercowego, wypadło ujemnie po 2 tygodniowej terapii IPP, co sugerowało, że wcześniejszy wynik miał najprawdopodobniej charakter fałszywie dodatni wskutek kwaso-zależnej stymulacji odruchu przełykowo-sercowego.

Uzyskane wyniki były zgodne z obserwacjami z większości badań przeprowadzonych u pacjentów z NCCP (prawidłowym koronarogramem) i GERD, cytowanych w pracach poglądowych i meta- analizach [1, 17, 18]. Nowatorskie w pracach własnych było natomiast to, że po raz pierwszy, wg danych bazy PubMed, oceniano wpływ empirycznej terapii IPP u pacjentów z CAD (istotnymi zwężeniami naczyń wieńcowych) i nawracającymi dolegliwościami dławicowymi, mimo adekwatnej terapii „wieńcowej”. Analizowano ponadto nie tylko dane kliniczne (częstość i nasilenie bólów dławicopodobnych), jak we wcześniejszych pracach [1], ale obiektywizowano je przy pomocy testu wysiłkowego [6, 7], walidowanego kwestionariusza ogólnej HRQL- SF-36 [16] oraz zbadano poziom potencjalnych mediatorów obserwowanych zmian [14, 15]. Spośród nielicznych badań z zastosowaniem IPP u pacjentów z CAD, najbliższą metodologicznie wydaje się być praca Dobrzyckiego i wsp. [9] z 2005r, w której m.in. analizowano związek kwaśnego pH przełykowego z liczbą epizodów i całkowitym czasem trwania niedokrwienia mięśnia sercowego w ciągu doby. Metodą oceniającą niedokrwienie serca była jednak nie próba wysiłkowa, ale analiza obniżenia odcinka ST w badaniu holterowskim. Także omeprazol był rekomendowany inaczej, bo nie empirycznie (tzw. „próba terapeutyczna”), ale tylko u 12 (24%) pacjentów z CAD, u których stwierdzono patologiczny reflux kwaśny w 24h pH-metrii przełykowej. W tej grupie chorych 7- dniowa terapia 2x20mg omeprazolu powodowała istotne zmniejszenie częstości i całkowitego czasu trwania epizodów obniżenia odcinka ST.

Kolejna praca, jeszcze bardziej zbliżona do mojej, została opublikowana przez Liuzzo i wsp. [19], ale dopiero w 2011r.. Przedstawiono w niej wyniki randomizowanej próby, kontrolowanej placebo, w której stwierdzono korzystny wpływ empirycznej terapii 1x40mg esomeprazolu na częstość bólów w klatce piersiowej i wizyt u gabinetach lekarskich u pacjentów ze stabilnym przebiegiem CAD. Obserwowano także trend zmniejszania częstości wizyt w oddziałach ratunkowych i hospitalizacji.

Obserwacji klinicznych poczynionych w pracach własnych [1, 6, 7, 16], a dotyczących zmniejszenia częstości epizodów bólu w klatce piersiowej, wzrostu HRQL oraz wartości pośrednich wskaźników rezerwy wieńcowej, z całą pewnością nie można wytłumaczyć gwałtowną regresją miażdżycy i zmniejszeniem stopnia zwężenia naczyń wieńcowych. Utrzymanie niezmięnionej farmakoterapii wieńcowej wykluczało też wpływ leków „stricte wieńcowych”. Tak więc jedynym potencjalnym czynnikiem, którymi można było wyjaśnić wspomnianą poprawę po IPP, było działanie tych leków. Supresja wydzielania kwasu żołądkowego, potencjalna plejotropowa aktywność IPP i/lub efekt placebo (12% w próbie z omeprazolem) u badanych pacjentów z CAD mogły albo odwracać stymulację nocyceptorów, albo uruchamiać nowe mechanizmy analgetyczne, co umożliwiło: (a)złagodzenie wysiłkowego bólu zamostkowego pochodzenia przełykowego (tzw. GER- zależnego lub kwasozależnego), [1, 20]; (b)zmniejszenie częstości epizodów niedokrwiennego bólu dławicopodobnego, wtórnie do redukcji stymulacji odruchów przełykowo- sercowego i żołądkowo-

sercowego [1, 9]; (c)gojenie ewentualnych uszkodzeń śluzówki przewodu pokarmowego zależnych od działania aspiryny [16]; (d)zmianę progu bólowego i torowanie odruchów (zmniejszenie nadwrażliwości trzewnej), m.in. wtórnie zmian aktywności autonomicznego układu nerwowego po leczeniu [1, 21, 22] oraz uwolnienia neuromediatorów osi mózgowo- jelitowej (ang. „*brain- gut axis*”), takich jak m.in. tlenek azotu i beta-endorfiny. Poziom tych substancji w osoczu pacjentów z CAD wzrastał po leczeniu IPP [14, 15]. Opisy tych neuroendokrynnych, plejotropowych mechanizmów działania IPP były pionierskie w piśmiennictwie światowym.

Wpływ terapii rabeprazolem na wzrost stężenia tlenu azotu w osoczu krwi pacjentów z CAD nie był raportowany przed 2006r.. Wyniki kilku wcześniejszych prac sugerowały jednak, że cytoprotekcyjne działanie omeprazolu, lansoprazolu i pantoprazolu może zależeć od szlaku syntezy tlenu azotu, jednak głównie w znaczeniu lokalnym, śluzówkowym [23- 25]. Potwierdzenie w kolejnych badaniach systemowego działania IPP poprzez szlaki zależne od metabolitów tlenu azotu, mediatora regulującego ciśnienie tętnicze, tonus naczyń, degranulację mastocytów, równowagę antyoksydacyjną, hamującego agregację płytek krwi, adhezję leukocytów i proliferację mięśni gładkich naczyń, miałyby złożone implikacje kliniczne. Tłumaczyłoby bowiem zmniejszanie nasilenia dolegliwości dławicopodobnych po leczeniu rabeprazolem nie tylko redukcją sekrecji kwasu solnego w żołądku, ale także hemodynamicznym i przeciwegregacyjnym działaniem uwalnianego w nadmiarze tlenu azotu. Mógłby on zwiększać ryzyko uzyskania fałszywie ujemnego wyniku testu wysiłkowego, co, z drugiej strony, byłoby w jakimś sensie rekompensowane przez zmniejszenie prawdopodobieństwa uzyskania fałszywie dodatniego wyniku próby wskutek redukcji aktywacji odruchu przętykowo- sercowego u około 21% [6] do 56% chorych [1]. W badanej grupie nie miało to znaczenia klinicznego, gdyż chorzy i tak kwalifikowali się wyłącznie do leczenia zachowawczego, a rabeprazol nie wpływał znamienne na odsetek prób z istotnym obniżeniem odcinka ST-T (56% przed leczeniem vs. 53% po leczeniu), choć zmniejszał znamienne o 20% deltę jego wychylenia (-1,9mm vs. -1,5mm) [7]. W codziennej praktyce, przeprowadzając test empirycznej terapii z IPP, należy jednak brać pod uwagę możliwość działania rabeprazolu, nie tylko na sekrecję kwasu solnego, ale także poprzez szlaki związane z uwalnianiem tlenu azotu i uwzględniać ten fakt w interpretacji wyniku próby wysiłkowej. Zwrócili na to uwagę także Yu i Zhu [26], ale dopiero w 2011r., opierając swe tezy głównie na naszych badaniach.

Także wpływ omeprazolu na wzrost poziomu beta-endorfin w surowicy krwi nie był wcześniej opisywany. Potencjalnie mógł on wynikać albo ze wzrostu syntezy i/lub sekrecji tego neuromediatora, albo ze spadku jego metabolizmu, w tym przypadku na drodze interakcji omeprazolu z aktywnością cytochromu P450. Ponieważ beta-endorfiny należą do grupy opioidów o działaniu analgetycznym, nie tylko obwodowym, ale także centralnym, znaczenie obserwacji wzrostu stężenia beta-endorfiny we krwi po leczeniu omeprazolem, należy rozpatrywać w aspekcie wpływu opioidów na podwyższenie progu bólowego i zmniejszenie nadwrażliwości trzewnej, jednego z trzech

głównych patomechanizmów NCCP [1]. W tym kontekście obserwacje własne tłumaczyłyby wyniki opublikowane przez Sarkara i wsp. [22], który wykazał zmniejszenie ośrodkowego progu bólowego po 6-tygodniowym leczeniu IPP. Stanowiłyby też one uzupełnienie wyników uzyskanych przez Dickmanna i wsp. [27], którzy stwierdzili, że akupunktura, oddziałująca poprzez wzrost uwalniania endogennych opioidów, może być skuteczniejsza od podwojonej dawki IPP u pacjentów z GERD, którzy nie zareagowali na leczenie pojedynczą dawką tych leków. Tak więc, nasze obserwacje mogą sugerować nie tylko udział endogennego systemu opioidowego w patomechanizmach kontroli objawów GERD-zależnych, ale także wskazywać na potencjalną rolę omeprazolu w terapii NCCP GERD-niezależnego, w patogenezie którego główną rolę odgrywa właśnie nadwrażliwość trzewna [1]. Ponieważ układ opioidowy, oprócz funkcjonowania w osi mózgowo-jelitowej, reguluje także procesy związane z zachowaniem, pamięcią, nastrojem i ciśnieniem tętniczym, obserwowany wzrost stężenia beta-endorfin w surowicy po leczeniu omeprazolem może mieć rozmaite implikacje kliniczne. Jedną z nich może być konieczność ostrożniejszej interpretacji próby wysiłkowej u pacjentów leczonych omeprazolem z powodu ryzyka uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, drugą- korzystniejszy wpływ na HRQL.

Wykazane w pracach własnych, nie tylko diagnostyczne, ale także kliniczne i elektrokardiograficzne efekty empirycznego stosowania rabeprazolu i omeprazolu w dawce 2x20mg u pacjentów z CAD i bólami dławicowymi, nawracającymi mimo adekwatnej farmakoterapii „wieńcowej”, zostały ostatnio poparte cytowanymi wyżej wynikami Liuzzo i wsp. [19]. Szerokie zastosowanie kliniczne IPP wymaga jednak ostrożnego podejścia, ze względu na ryzyko „maskowania” objawów alarmowych organicznej choroby przewodu pokarmowego oraz na: podane w publikacjach ograniczenia metodologiczne i statystyczne, ryzyko interakcji IPP z clopidogrelem (zmniejszenie działania przeciwplatekcyjne grożące ostrym zespołem wieńcowym) i z innymi substancjami metabolizowanymi przez cytochrom P450, możliwość zmian biodostępności pewnych ważnych substancji (żelazo, wapń) oraz ryzyko potencjalnych powikłań infekcyjnych po zastosowaniu IPP (biegunka, zapalenie płuc) z powodu wzrostu pH żołądkowego. Tak więc, przed włączeniem empirycznej terapii IPP w celu diagnostyki kwasozależnych chorób przewodu pokarmowego, jako potencjalnej przyczyny nawracającego bólu w klatce piersiowej u pacjentów z CAD, należy zbilansować potencjalne indywidualne korzyści i ryzyko.

Wnioski (uwagi praktyczne)

1. Nieserco pochodny ból w klatce piersiowej (NCCP) to poważny problem współczesnej opieki zdrowotnej, głównie z powodu częstości występowania oraz ilości środków finansowych wydawanych na diagnostykę i leczenie pacjentów z tym objawem. Problem jego nakładania na ból dławicowy pochodzenia sercowego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CAD) był jednak zaniedbywany w dotychczasowych projektach badawczych.

2. Empiryczny test z inhibitorem pompy protonowej (IPP) cechuje niski koszt, powszechna dostępność, małe ryzyko powikłań oraz możliwość oceny związku między istnieniem potencjalnej choroby kwasozależnej u pacjenta z CAD a bólami w klatce piersiowej i wykładnikami niedokrwienia mięśnia sercowego. Na taką zależność wskazuje redukcja częstości epizodów bólowych o przynajmniej 50% po leczeniu IPP.
3. Przynajmniej dwutygodniowa terapia podwójną dawką IPP zmniejszała odsetek pacjentów z klinicznie i elektrokardiograficznie dodatnim wynikiem testu wysiłkowego oraz poprawiała jakość życia pacjentów, głównie w zakresie jej fizycznego wymiaru. Efekt ten można tłumaczyć zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego z następczą redukcją objawów chorób kwasozależnych i stymulacji odruchu przełykowo- sercowego oraz pleiotropowym działaniem IPP poprzez szlaki tlenu azotu i beta- endorfin.
4. Zastosowanie IPP w celu diagnostyki nawracającego bólu w klatce piersiowej u pacjentów z CAD wymaga oceny współistnienia objawów alarmowych ze strony przewodu pokarmowego oraz indywidualnego zbilansowania potencjalnych korzyści i ryzyka, wynikającego m.in. z interakcji z lekami przeciwplatekcyjnymi, działań ubocznych IPP oraz potencjalnego uzyskania fałszywie ujemnego wyniku nieinwazyjnych testów kardiologicznych.

Piśmiennictwo

1. Budzyński J. Angina-like chest pain as a symptom of digestive tract disorders. w: Piscione F. (editor): Angina pectoris. Rijeka, InTech, 2011, s.35-70; ISBN 978-953-307-581-5.
(<http://www.intechopen.com/books/show/title/angina-pectoris>)
2. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. J Neurogastroenterol Motil. 2011;17:110-23.
3. Task Force Members, Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
4. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med. 2010;362(10):886-95.
5. Ohlow MA. Is elective coronary angiography overused in patients with suspected coronary artery disease? Future Cardiol. 2010;6:455-7
6. Budzyński J, Kłopocka M, Pulkowski G, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Świątkowski M. The effect of double dose of omeprazole on the course of angina pectoris and treadmill stress test in patients with coronary artery disease- a randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial. International Journal of Cardiology 2008; 127: 233-239.
7. Świątkowski M, Budzyński J, Kłopocka M, Pulkowski G, Suppan K, Fabisiak J, Morawski W, Majer M. Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. Medical Science Monitor 2004; 10: CR524-529.
8. Budzyński J., Pulkowski G.: Migotanie przedsionków i inne arytmie a przewod pokarmowy. Kardiologia Polska, 2009, 67: 1268-1273
9. Dobrzycki S, Baniukiewicz A, Korecki J, Bachórzewska-Gajewska H, Prokopczuk P, Musiał WJ, Kamiński KA, Dąbrowski A. Does gastro-esophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? Int J Cardiol. 2005;104:67-72.
10. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis. 2000;18:20-6.
11. Tseng PH, Chen CC, Chiu HM, Liao WC, Wu MS, Lin JT, Lee YC, Wang HP. Performance of narrow band imaging and magnification endoscopy in the prediction of therapeutic response in patients with gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol. 2011;45:501-6
12. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. Gut. 2006;55:1398-402.
13. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. Am J Gastroenterol. 2005;100:1226-32.
14. Kłopocka M, Budzyński J, Świątkowski M, Augustyńska B, Pulkowski G. Therapy with rabeprazole increases nitric oxide bioavailability. May it limit usefulness of empirical test with proton pump inhibitor in chest pain diagnosis?. Medical and Biological Sciences 2006; 20/1: 57-61.
15. Budzyński J, Pulkowski G, Kłopocka M, Augustyńska B, Sinkiewicz A, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Świątkowski M. The treatment with double dose of omeprazole increases in beta-endorphin plasma level in patients with coronary artery disease. Archives of Medical Science 2010; 6, 2: 201-207.

16. Budzyński J, Pulkowski G, Kłopotka M, Suppan K, Fabisiak J, Majer M, Galus-Pulkowska B, Wasielewski M. Improvement in health related quality of life after therapy with omeprazole in patients with coronary artery disease and recurrent chest pain. A double- blind, placebo- controlled trial of SF-36 survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011; 9:77
17. Gasiorowska A, Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:867-74.
18. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, Xia HH, Fass R, Wong BC. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1222-1228.
19. Liuzzo J, Ambrose J, Das S, Devoe M, Korabathina R, Agarwal S, Deshmukh S, Coppola J. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of esomeprazole in coronary artery disease patients. EPAC: esomeprazole prevention of atypical chest pains. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:222-6.
20. Peters HP, De Kort AF, Van Krevelen H, Akkermans LM, Van Berge Henegouwen GP, Bol E, Mosterd WL, De Vries WR. The effect of omeprazole on gastro-oesophageal reflux and symptoms during strenuous exercise. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1015-22.
21. Kłopotka M., Budzyński J., Świątkowski M., Pulkowski G., Bujak R., Sinkiewicz W.: Autonomic nervous system activity estimated by heart rate variability analysis in patients with atypical chest pain. *Gastroenterol. Pol.* 2004, 11(6): 529-534
22. Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, Hobson AR, Millane T, Aziz Q. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1998-2006.
23. Kelicen P, Pekiner, C, Sarioglu, Y, Uma S.: Omeprazole-induced relaxation in rat aorta is partly dependent on endothelium. *Pharmacol Res.* 2002; 46: 321-22.
24. Chandranath SI, Bastaki SM, Singh J: A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol- and indomethacin-induced gastric lesions in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29: 173-180.
25. Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K, i wsp.: Cytoprotective effect of pantoprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide. *Drugs Exp Clin Res.* 2000; 26: 41-45.
26. Yu F, Zhu J. Proton pump inhibitor may decrease symptoms severity in patients with CAD by increasing nitric oxide. *Med Hypotheses.* 2009;72:612-3.
27. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1333-44

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Mój dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje: 270 prac, w tym 119 artykułów, z których 112 zostało opublikowanych w recenzowanych wydawnictwach z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSzW). Składają się na nie (uwzględniając prace pełnotekstowe wydane w suplementach): 77 prac oryginalnych, 19 poglądowych, 8 kazuistycznych, 7 rozdziałów w podręcznikach, 1 monografia oraz 5 artykułów popularno-naukowych w czasopismach spoza listy MNiSzW. Pozostałe 151 publikacji stanowią streszczenia doniesień zjazdowych prezentowanych w formie posterów lub referatów podczas konferencji naukowych. Spośród nich 126 było przedstawionych w kraju, a 25 za granicą.

Wartość bibliometryczna całego mojego dorobku (łącznie z pracami wydanymi w suplementach) wynosi: **597pkt. + 24pkt.** (za pracę wielośrodkową) **KBN/MNiSzW, IF= 20.714 + 51.296** (za pracę wielośrodkową). Większość publikacji z moim autorstwem i współautorstwem, tj. 200 prac, w tym 91 artykułów w czasopismach z listy MNiSW (w tym 15 z Listy Filadelfijskiej) na łączną sumę 523pkt. KBN/MNiSW, powstała po obronie rozprawy doktorskiej. Publikacje, których jestem autorem lub współautorem, były cytowane przez innych autorów 261 razy, a mój h-index (indeks Hirscha) wynosi 5. Łącznie 32 moje pełnotekstowe prace zostały wydane w czasopismach ujętych w bazie PubMed, a 15 w czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Dwóch Recenzentów „wydawniczych” rozprawy habilitacyjnej oraz czterech Recenzentów w przewodzie habilitacyjnym w latach 2008/2009 oceniło mój dorobek naukowy za wystarczający do uzyskania tytułu doktora habilitowanego w zakresie medycyny.

Jestem pierwszym autorem w 40 (34%) pracach pełnotekstowych oraz w 63 (42%) doniesieniach zjazdowych, spośród których 9 prezentowanych było za granicą, a 54 w kraju. W 81 publikacjach jestem wymieniony jako autor odpowiedzialny za przygotowanie manuskryptu i korespondencję. W pozostałych miałem istotny wkład w: pomysł projektu badawczego, jego opracowanie i przeprowadzenie (sam wykonywałem większość badań, kwalifikowałem pacjentów), zebranie i opracowanie danych, ich analizę statystyczną i interpretację wyników, przygotowanie manuskryptu oraz przegląd piśmiennictwa. Przygotowywałem też wnioski do Komisji Bioetycznej oraz wnioski o finansowanie programów badawczych.

Do tej pory brałem czynny udział (prezentacje posterowe i/lub referaty) w 29 konferencjach krajowych i 10 zagranicznych. Wygłosiłem 8 referatów zjazdowych, prezentując oryginalne wyniki własnych badań (załącznik 7c), oraz przeszło 40 wykładów autorskich na krajowych i lokalnych konferencjach naukowo- szkoleniowych: Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Angiologicznego, Towarzystwa Internistów Polskich, Towarzystwa Chirurgów Polskich, Kolegium Lekarzy Rodzinnych, Towarzystwa Patomorfologów Polskich, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Prowadziłem też wykłady w ramach „Europejskiego Programu Edukacyjnego w Gastroenterologii” organizowanych przez POLPHARMA SA., programu edukacyjnego „MEDICUS BONUS” oraz w ramach szkolenia lekarzy rodzinnych (załącznik 7b).

Etapy pracy naukowej

W mojej działalności naukowej wyróżniam pięć okresów tematycznych:

- I. analiza zaburzeń hemostazy u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- II. badanie stanu systemowej równowagi antyoksydacyjnej u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy
- III. ocena internistycznych zespołów poalkoholowych u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej po odstawieniu alkoholu
- IV. ocena zależności funkcjonowania układu krążenia i przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem gastro- kardiologicznych aspektów bólu w klatce piersiowej i zaburzeń rytmu serca.
- V. wybrane aspekty chorób naczyń obwodowych, ze szczególnym uwzględnieniem patologii naczyń trzewnych (gastro- angiologii), a także następstw stentowania tętnic szyjnych w postaci zmian poznawczych, zachowania i myślenia oraz równowagi autonomicznego układu nerwowego.

ad.I i II) Działalność naukową rozpocząłem od początku zatrudnienia w Akademii Medycznej w Bydgoszczy. W pierwszych latach pracy uczestniczyłem w projektach dotyczących zaburzeń

hemostazy w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz zaburzeń równowagi antyoksydacyjnej u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy. Wynikiem prac nad tymi problemami były doniesienia zjazdowe prezentowane w kraju i za granicą oraz publikacje członków zespołu. Za najważniejszą z obserwacji poczynionych w tym okresie uważam potwierdzenie udziału układu hemostazy osoczowej w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, która przejawiała się:

- wzrostem osoczowej aktywności inhibitorów proteaz serynowych, przy czym poziom alfa2-makroglobuliny wykazywał związek z endoskopową i histopatologiczną gradacją aktywności zapalenia w jelicie, a poziom alfa2-antyplazminy korelował z zasięgiem zmian zapalnych,
- nasileniem procesów trombinogenezy i plazminogenezy *in vivo*, zależnie od aktywności choroby,

Ważne były też obserwacje:

- nasilenia zaburzeń systemowej równowagi pro- antyoksydacyjnej u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz ich powiązania z aktywnością choroby i towarzyszącym zapaleniem błony śluzowej żołądka,
- znaczenia zakażenia *Helicobacter pylori* w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, jako niezależnego czynnika determinującego wartości parametrów ustrojowej równowagi pro- antyoksydacyjnej oraz wpływającego na typ histopatologiczny i aktywność zapalenia błony śluzowej żołądka współistniejącego z wrzodem.

ad.III) Od roku 1997 zająłem się badaniami nad internistycznymi zespołami poalkoholowymi, skupiając się w początkowej fazie nad znaczeniem zaburzeń lipidowych we wczesnym i późnym okresie po odstawieniu alkoholu w oparciu o materiał zgromadzony przez dr hab. med. Marcina Ziółkowskiego. Efektem tej działalności były doniesienia zjazdowe prezentowane w kraju i za granicą oraz publikacja w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej dotycząca obserwacji korzystnego w sensie profilaktyki aterogenezy, hipolipemizującego wpływu naltreksonu na stężenie lipidów osocza we wczesnym okresie abstynencji alkoholowej. Było to pierwsze w piśmiennictwie światowym doniesienie na temat lipidowych aspektów działania tego leku stosowanego m.in. w terapii zapobiegającej nawrotowi picia. Sukces tych badań stał się przesłanką do rozszerzenia zainteresowań własnych na zaburzenia w zakresie innych parametrów gospodarki lipidowej, węglowodanowej, układu hemostazy, równowagi pro- antyoksydacyjnej, cytokin zapalnych, ciśnienia tętniczego i przebiegu testu wysiłkowego u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej po odstawieniu alkoholu. Zakres badań, obok kardiologicznych i biochemicznych, obejmował też obserwację zmian w zakresie panendoskopii, pH-metrii i manometrii przełykowej, pH-metrii żołądkowej, ultrasonografii

jamy brzusznej z oceną motoryki pęcherzyka żółciowego oraz funkcji gruczołów dokrewnych (głównie tarczycy i hormonów płciowych). Wyniki części z tych badań stały się tematem mojej rozprawy doktorskiej, realizowanej z grantu promotorskiego KBN. Praca ta została nagrodzona wyróżnieniem Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Fizjoterapii, a w opinii recenzentów KBN uzyskała ocenę „znakomitą”.

Wyniki moich prac nad internistycznymi zespołami poalkoholowymi były przedmiotem 25 publikacji. Prezentowane były ponadto w formie plakatów na konferencjach poświęconych problemom alkoholowym w Szczecinie (8 streszczeń) i Pieczyskach (11 streszczeń). Były też tematem przewodnim Konferencji Naukowo- Szkoleniowej pt. *"Somatyczne i psychiczne szkodliwość nadmiernego picia alkoholu"*, zorganizowanej w Bydgoszczy przy moim współudziale (wykład plenarny i 17 streszczeń). Doświadczenia zdobyte w zakresie badań nad internistycznymi zespołami poalkoholowymi stanowiły też grunt dla wymiany poglądów z profesorami Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor: Kirk'em J. Brower'em, Frederic'kiem Blow'em i Robertem A. Zucker'em, organizatorami warsztatów poświęconych planowaniu i realizacji projektów badawczych nad problemami alkoholowymi. Moje prace zainteresowały także organizatorów konferencji *„Alkohol a Zdrowie”*, która odbyła się w Kazimierzu Dolnym w dniach 6-7 września 2003r.. Zostałem tam poproszony o wygłoszenie wykładu na temat: *„Wpływ alkoholu na układ naczyniowy”*. Za zwieńczenie całości mojej działalności naukowej w zakresie internistycznych powikłań nadużywania alkoholu i jego odstawienia uważam współautorstwo rozdziału pt.: *„Płeć a uzależnienie od alkoholu”* zawartym w książce Cierpiakowska L. (red.): *„Oblicza współczesnych uzależnień”* i wydany przez Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2006r., rozdziału pt. *„Systemic and metabolic changes observed in alcohol dependent male patients after alcohol withdrawal”* zamieszczonego w podręczniku pt. *“Trends in alcohol abuse and alcoholism research”*, wydany w USA przez Yoshida, Nova Science Publishers, New York w roku 2006, oraz rozdziału pt.: *“Changes observed in circulatory and alimentary systems in alcohol dependent patients during withdrawal period”*, wydany w podręczniku *“Substance withdrawal syndrome”* nakładem Nova Science Publishers, Inc, New York w 2009r.. W obu tych podręcznikach podrozdziały dotyczące sercowo-naczyniowych następstw abstynencji alkoholowej, stanowiące blisko 2/3 treści, oparte były o wyniki mojej pracy doktorskiej. W rozdziałach tych przedstawiono m.in. następujące wnioski istotne w opiece zdrowotnej nad chorymi uzależnionymi od alkoholu, zarówno detoksykowanymi, jak i leczonymi przewlekłe w celu prewencji nawrotu picia:

- odstawienie alkoholu prowadzi do dynamicznych zaburzeń metabolicznych, których rodzaj i nasilenie wskazywały na wzrost ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, przynajmniej w ciągu pierwszych sześciu miesięcy abstynencji alkoholowej,
- proaterogenne zmiany w okresie abstynencji alkoholowej polegają głównie na: obniżeniu stężenia cholesterolu HDL, zwiększeniu poziomu cholesterolu LDL, wzroście

aktywności agregacyjnej płytek krwi, dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz nasileniu trombinogenezy *in vivo* (wykrzepiania wewnątrznaczyniowego),

- u około połowy pacjentów z zespołem zależności alkoholowej w okresie 2 tygodni po odstawieniu alkoholu dochodzi do wzrostu stężenia cytokiny TNF-alfa, która była markerem bardziej nasilonych, proaterogennych zmian wartości klasycznych czynników ryzyka miażdżycy,

- naltrekson, stosowany w celu prewencji nawrotu nadużywania alkoholu, wykazywał plejotropowe działanie hipolipemizujące,

- oznaczanie średniej objętości płytki krwi (ang. *mean platelet volume, MPV*), może być nowym, użytecznym, prostym i tanim markerem nadużywania alkoholu,

- wzrost stężenia metabolitów tlenku azotu w osoczu po 4 tygodniach abstynencji alkoholowej był predykatorem nawrotu picia w ciągu kolejnych 5 miesięcy obserwacji,

- odstawienie alkoholu poprawiało wydolność wysiłkową, reakcję ciśnienia tętniczego na wysiłek oraz zwiększało wpływ wagalnej regulacji autonomicznego układu nerwowego na zmienność rytmu zatokowego serca,

- w okresie abstynencji alkoholowej dochodziło do poprawy w zakresie endoskopowych i histologicznych wykładników uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz zmniejszenia wartości biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby,

- parametry 24h pH-metrii przełykowej i żołądkowej oraz wartości 24h manometrii przełykowej nie zmieniały się istotnie w okresie abstynencji alkoholowej, wykazywały natomiast znamienny związek z nasileniem towarzyszących zaburzeń psychicznych: depresji i aleksytymii, mającymi także wpływ na ryzyko nawrotu picia alkoholu u tych pacjentów. Obserwacje te potwierdziły znaczenie funkcjonowania osi mózgowo- jelitowej (ang. *brain-gut axis*) w patogenezie zaburzeń przewodu pokarmowego, także w grupie chorych uzależnionych od alkoholu.

- parametry pH-metrii żołądkowej wykazywały związek z wartościami wątrobowych enzymów wskaźnikowych i stężeniem cytokiny TNF-alfa, co sugerowało potencjalny udział spadku kwaśności żołądkowej (wzrostu pH żołądkowego) w rozwoju bakteryjnej kolonizacji przewodu pokarmowego (jelita cienkiego) i nadprodukcji endotoksyn,

- kobiety wykazywały większą od mężczyzn podatność na alkoholowe uszkodzenie wątroby i zaburzenia funkcjonowania osi podwzgórze- przysadka- gonady. Nadużywanie alkoholu oraz wartości biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby były niezależnymi czynnikami determinującymi poziom hormonów płciowych, co wskazuje na konieczność każdorazowego wykluczenia nadmiernego picia alkoholu u kobiet diagnozowanych z powodu zaburzeń miesiączkowania i bezpłodności.

Powyższe obserwacje stanowiły przesłankę do opracowania przeze mnie programu prewencyjnego, mającego na celu zmniejszenie nasilenia zmian metabolicznych towarzyszących abstynencji alkoholowej. Oparty był on głównie o kontrolowany wysiłek fizyczny oraz interwencje dietetyczne, regulujące zawartość kalorii, tłuszczu i probiotyków (*Lactobacillus rhamnosus*, Lacid forte) w posiłkach. Program badawczy nie uzyskał jednak akceptacji KBN i z powodów finansowych jego skuteczność nie mogła zostać oceniona.

ad.IV) Równolegle z powyższymi tematami, rozwijałem swoje zainteresowania na temat klinicznego znaczenia patofizjologicznych powiązań między chorobami układu krążenia i przewodu pokarmowego. Pierwszą moją publikacją z tego zakresu tematycznego była praca kazuistyczna, w której powiązałem kliniczne cechy nadciśnienia wrotnego z histopatologicznym rozpoznaniem kłębkowej angiopatii naczyń płucnych, sugerujących współistnienie nadciśnienia płucnego. Przegląd piśmiennictwa dokonany przy tej okazji skutkował publikacją pogładową. Do tej pory w bazie PubMed znajduje się jedynie 80 prac dotyczących tego tematu. W kolejnych pracach kazuistycznych opisałem kliniczne aspekty kardiologicznych zespołów choroby Whipple'a, związek kwaśnego refluksu żołądkowo- przełykowego z napadowymi zaburzeniami rytmu serca oraz wpływ hipertensyjnych zaburzeń motoryki przełyku na przebieg dusznicy bolesnej i testu wysiłkowego.

W latach 1996- 2007 zajmowałem się wykonywaniem oraz naukowym opracowywaniem wyników badań czynnościowych przełyku i żołądka, głównie pH-metrii i manometrii przełykowej oraz pH-metrii żołądkowej. Na podstawie własnego pomysłu rozszerzyłem protokół tych badań o monitorowanie funkcji przełyku w trakcie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej. Po uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej, „wysiłkowe” badania pH-metryczne i manometryczne wykonywane były u pacjentów uzależnionych od alkoholu, a następnie stały się rutynowym uzupełnieniem badań czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego w diagnostyce pacjentów nawracającym bólem w klatce piersiowej. Możliwość wykonywania tych badań, diagnozy stawiane przy ich pomocy, a także informacje o poprawie klinicznej obserwowanej u części pacjentów sprawiły, że prowadzona przeze mnie Pracownia Motoryki Przewodu Pokarmowego stała się z czasem lokalnym ośrodkiem diagnostyki nawracającego bólu w klatce piersiowej. Rozwój tej działalności spowodował następnie rozszerzenie zakresu prowadzonych przeze mnie badań o wykonywanie panendoskopii, badań holterowskich z analizą HRV, testów wysiłkowych i badania echokardiograficznego. Rezultatem tej aktywności, obok efektów klinicznych, były liczne prace naukowe oraz wystąpienia na zjazdach i konferencjach naukowych, m.in. Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (1999r. i 2003r.), Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (2000r. i 2002r.), Towarzystwa Internistów Polskich (2004r.) oraz międzynarodowej konferencji naukowo- szkoleniowej zorganizowanej z okazji X-lecia Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu pt. „Europejski wymiar nauk o zdrowiu” (2007r). Przedstawiałem też prace z tego zakresu tematycznego w formie posterowej na konferencjach zagranicznych, m.in. w Rzymie (1999r.) i Wiedniu (2008r). Byłem

również zaproszony do wygłoszenia plenarnego wykładu pt.: *„Migotanie przedsionków i inne arytmie a przewod pokarmowy”* podczas XI Międzynarodowej Konferencji Wspólnej International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology i Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, która miała miejsce w dniach 4-7.03.2009r. w Zakopanem-Kościelisko oraz wykładu pt. *„Przez żołądek do serca, czyli determinanty funkcjonowania układu krążenia zależne od stanu przewodu pokarmowego”* podczas Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej z okazji 15-lecia Wyższej Szkoły Humanistyczno- Ekonomicznej we Włocławku, pt. *„Perspektywy zdrowia publicznego w XXI wieku”* w dniu 21.10.2010r..

Moje prace dotyczące gastroenterologicznych aspektów bólu w klatce piersiowej zostały docenione w kraju i za granicą, czego wyrazem były artykuły poglądowe przygotowane na zaproszenie Redaktora Naczelnego *„Kardiologii Polskiej”* (2002 i 2010), prof. Józefa Drzewoskiego- redaktora numeru 6 *„Terapii”* (2005), redaktora strony internetowej Polpharma S.A. oraz prof. Rosa Maria Hermitte- dyrektora naukowego działu *„Expertos Invitados”* pisma *„Salud i Ciencia”* (2007), wydawanego w Argentynie na całą Amerykę Południową w języku angielskim i hiszpańskim. Moje wieloletnie doświadczenia i wyniki zgromadzone podczas codziennej pracy z pacjentami z bólem w klatce piersiowej stały się ostatecznie podstawą do przygotowania rozprawy habilitacyjnej, pt.: *„Panendoskopia oraz 24-godzinna pH-metria i manometria przełykowa w diagnostyce bólu w klatce piersiowej”* oraz rozdziału pt. *„Angina-like chest pain as a symptom of digestive tract disorder”* zamieszczonego w książce pt.: *„Angina pectoris”* wydanego pod redakcją Federico Piscione nakładem InTech, Rijeka, Croatia.

Do najważniejszych obserwacji poczynionych przeze mnie u pacjentów z nawracającym bólem w klatce piersiowej o domniemanej etiologii pozasercowej zaliczam:

- wykazanie podobnej częstości występowania poszczególnych zaburzeń przełykowych w podgrupie pacjentów z i bez istotnego zwężenia naczyń wieńcowych w koronarografii oraz z dodatnim i ujemnym wynikiem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej. Obserwacja ta ma istotne implikacje kliniczne, wskazując, że zarówno w grupie pacjentów z CAD, jak i u osób bez istotnego zwężenia nasilających tętnic wieńcowych w koronarografii, może dochodzić do „nakładania się” przełykowego i niedokrwienego mechanizmu bólu w klatce piersiowej. Brak uwzględnienia tego faktu w diagnostyce tego objawu może skutkować potencjalnymi pomyłkami diagnostycznymi, brakiem zadowalających wyników terapii i nieefektywnym wykorzystaniem środków przeznaczonych na opiekę medyczną. Jego uświadomienie może im zapobiec.
- próbę wyjaśnienia gastroenterologicznych aspektów spontanicznego i wysiłkowego bólu w klatce piersiowej, zarówno niedokrwienego, jak i niezależnego od niedokrwienia mięśnia sercowego.

- dyskusję nad potencjalnymi, gastroenterologicznymi aspektami patomechanizmu objawowego i „niemego” niedokrwienia mięśnia sercowego podczas testu wysiłkowego.
- wykazanie, że w patogenezie nawracającego bólu w klatce piersiowej pochodzenia przełykowego znaczenie mogą mieć nie tylko wysokie amplitudy skurczów, ale także nieefektywny propulsyjnie charakter jego perystaltyki (upośledzony klirens motoryczny prowadzący do „rozciągania” ściany przełyku).
- opisanie nieznanego wcześniej zaburzenia motoryki przełyku, określonego mianem „rozlanego skurczu przełyku prowokowanego wysiłkiem”. Jego diagnoza i wdrożenie terapii „antagonistą wapnia” miały niezależny i znamieny statystycznie wpływ na wydłużenie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego w 2,7-letniej obserwacji.
- ocenę możliwości zastąpienia w diagnostyce nawracającego bólu w klatce piersiowej 24-godzinnego badania pH-metrycznego i manometrycznego przełyku przez jego skrócony wariant, ograniczający badanie funkcji przełyku wyłącznie do czasu trwania testu wysiłkowego. Do tej pory nikt nie podjął się takiej analizy, opartej o parametry EBM, a wychodzi ona naprzeciw współczesnym oczekiwaniom pacjentów, spodziewających się krótkiej i możliwie mało uciążliwej diagnostyki. Skrócony protokół badania oszczędza również czas, może zmniejszać koszty opieki medycznej i zwiększać dostępność badania (możliwość kilkakrotnego użycia sprzętu w ciągu dnia).
- obserwację, że u pacjentów diagnozowanych z powodu nawracającego bólu w klatce piersiowej, brak wystąpienia dławicy piersiowej podczas testu wysiłkowego (np. wykonanego wcześniej przez kardiologa) był czynnikiem predykcyjnym nieuzyskania diagnozy przełykowych przyczyn dolegliwości zamostkowych przy pomocy panendoskopii, 24h pH-metrii i manometrii przełykowej. Ta informacja może mieć znaczenie kliniczne, gdyż umożliwia uniknięcie niepotrzebnego wykonywania nieprzydatnych, uciążliwych i drogich badań gastroenterologicznych.
- wykazanie korzystnego, znamienego statystycznie wpływu eradykacji *Helicobacter pylori* na wydłużenie czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego na podstawie średnio 2,7-letniej obserwacji.

ad V) Od roku 2007 zacząłem się intensywniej zajmować problemami chorób naczyń, a z czasem ta dziedzina stała się moim głównym polem działalności naukowej. W swoich pracach staram się rozwijać głównie tematy z pogranicza angiologii oraz gastroenterologii, chorób oczu, neuropsychologii i kardiologii. Dotychczas różne aspekty angiologii stały się przedmiotem 11 prac, w tym 6 publikacji pełnotekstowych wydanych w czasopiśmie z listy MNiSzW; trzy następne prace zostały przyjęte do druku. Realizowane są kolejne projekty badawcze i planowane następne.

Najnowszym z nich są „Pilotażowy program wewnątrznaczyniowego leczenia ostrego niedokrwienia jelit w trybie 24-godzinnej dostępności do angiografu”. Został on skierowany do konkursu na finansowanie ogłoszonego przez Narodowe Centrum Nauki w 2011r.. Za wyraz uznania dla wzrastającego doświadczenia zawodowego i naukowego w zakresie angiologii uznaję zaproszenie mnie do wygłoszenia wykładu, pt. „Kiedy angiolog może pomóc gastroenterologowi?” podczas Interdyscyplinarnego Forum Gastroenterologiczno- Angiologicznego, które odbyło się w Bydgoszczy w dniu 17.06.2011.

Nagrody i wyróżnienia

Dotychczas za działalność naukową otrzymałem następujące nagrody i wyróżnienia:

- III Nagroda za wyróżniający się plakat o tematyce żywieniowej przyznana w trakcie VII Kongresu Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Poznań 1996,
- grant naukowy dla młodych naukowców w postaci ufundowania udziału w konferencji: *XIIth International Workshop Gastrointestinal Pathology and Helicobacter pylori*, które odbyły się dniami 1-4.09.1999r. w Helsinkach, w Finlandii.
- grant naukowy dla młodych naukowców w postaci ufundowania udziału w *7th United European Gastroenterology Week*, który odbył się w dniach 13-17.11.1999r. w Rzymie, Włochy.
- wyróżnienie rocznym członkostwem w American Association for the Advancement of Science w roku 2000 i 2002.
- 08.03.2002r.- wyróżnienie w uznaniu za szczególne wartości rozprawy doktorskiej przyznane przez Radę Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Fizjoterapii, Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
- 18.12.2002r. - Indywidualna Nagroda II stopnia Rektora Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy za działalność naukową.

Jacek Buczyński

Bydgoszcz, dn. ..07.01.2012.....

.....
podpis