

Autoreferat

1. Imię i Nazwisko:

Dariusz Plicner

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Dyplom lekarza medycyny - Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, 1993 r.
- Dyplom specjalizacji z chirurgii ogólnej - Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II oraz Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie, 1999 r.
- Dyplom specjalizacji z kardiochirurgii - Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, 2009 r.
- Tytuł doktora nauk medycznych, z wyróżnieniem - Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, 2005 r.; tytuł rozprawy doktorskiej: „Wczesne wyniki chirurgicznego leczenia ostrych zespołów wieńcowych”.

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

- 1987 – 1993 – studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.
- 1993 – 1994 – staż podyplomowy w Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie.
- Od 1997 – asystent a następnie starszy asystent w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II.
- 2003 Staż specjalizacyjny w Deutsches Herzzentrum w Berlinie.

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.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Monotematyczny cykl publikacji wymienionych w punkcie 4b zatytułowany:

„Ocena zależności pomiędzy markerami dysfunkcji śródbłonna, stresu oksydacyjnego i czynności płytek krwi a przebiegiem pooperacyjnym u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego”.

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

- A. **Plicner D**, Mazur P, Sadowski J, Undas A. *Asymmetric dimethylarginine and oxidative stress following coronary artery bypass grafting: associations with postoperative outcome.* Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:136-141. **IF** – 3,304.
- B. **Plicner D**, Ziętkiewicz M, Mazur P, Stapor R, Sadowski J, Undas A. *Beta-thromboglobulin as a marker of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting following aspirin discontinuation.* Platelets. 2014;25:603-607. **IF** – 2,982.
- C. Mazur P, **Plicner D**, Zdziarska J, Sadowski J, Undas A. *Decreased von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and increased ADAMTS13 antigen increase postoperative drainage after coronary artery bypass grafting.* Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:26-32. **IF** – 3,304.
- D. **Plicner D**, Mazur P, Hymczak H, Stoliński J, Litwinowicz R, Drwiła R, Undas A. *Preoperative platelet aggregation predicts perioperative blood loss and rethoracotomy for bleeding in patients receiving dual antiplatelet treatment prior to coronary surgery.* Thromb Res. 2015;136:519-525. **IF** – 2,320.

Łączna punktacja cyklu publikacji: Impact Factor–11,910

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

Wstęp:

Zawał okołooperacyjny (PMI) i zwiększone krwawienie pooperacyjne są istotnymi powikłaniami, mającymi znaczny wpływ na wczesne i odległe rokowanie po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Przyczyny obu omawianych powikłań mogą być zarówno pochodzenia chirurgicznego jak i nie chirurgicznego. W przedstawionej pracy autor podjął badania, mające na celu poszerzenie wiedzy dotyczącej roli niechirurgicznych przyczyn w występowaniu powyższych powikłań po operacjach CABG.

Cele pracy:

Celem pracy była ocena wpływu markerów dysfunkcji śródbłonna (asymetrycznej dwumetyloargininy (ADMA) i czynnika von Willebranda (VWF)), stresu oksydacyjnego (8-iso-prostaglandyny F2 α (8-iso-PGF2 α)) oraz czynności płytek krwi (beta-tromboglobuliny (β -TG) i stopnia agregacji płytek krwi indukowanej ADP) na przebieg pooperacyjny u pacjentów u których wykonano planową operację CABG. Cele szczegółowe przedstawione w cyklu wyżej wymienionych publikacji obejmowały:

- A. ocenę wpływu poziomu ADMA oraz stresu oksydacyjnego na przebieg kliniczny po operacjach CABG,
- B. ocenę wpływu aktywności płytek krwi i stresu oksydacyjnego na częstość PMI u pacjentów po CABG,
- C. ocenę poziomu VWF i jego wpływu na wielkość drenażu pooperacyjnego u pacjentów poddanych operacjom CABG,
- D. ocenę wpływu wielkości agregacji płytek krwi na krwawienie pooperacyjne u pacjentów z podwójną terapią przeciw płytkową u których wykonano operację CABG.

Grupa badana i metodyka:

Badaniem objęto 550 pacjentów, którzy zostali włączeni do analizy w okresie pomiędzy styczniem 2008 roku a czerwcem 2013 roku w trzech etapach czasowych. Pacjenci byli rekrutowani w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Badaną grupę stanowili kolejni

chorzy ze stabilną chorobą wieńcową, u których wykonano izolowaną operację CABG w trybie planowym. Wskazania do operacji były zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/American College of Cardiology/American Heart Association oraz Europejskiego Towarzystwa Kardio–Torakochirurgicznego dotyczącymi rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Kryteriami wykluczającymi do włączenia do badanej grupy były wszelkie operacje kardiochirurgiczne wykonane w przeszłości, ostry zespół wieńcowy lub przezskórne interwencje wieńcowe w okresie jednego miesiąca przed operacją oraz niewydolność nerek. Metodykę badań omówiono szczegółowo w publikacjach wymienionych w punkcie 4b.

Badania i analizę danych przeprowadzono we współpracy z:

- zespołem Zakładu Kardiochirurgii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Anettę Undas,
- zespołem Oddziału Klinicznego Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Bogusława Kapelaka oraz
- pracownikami Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, kierowanym przez dr n. med. Annę Prokop-Staszecką.

Główne wyniki i wnioski uzyskane z przeprowadzonych badań oraz ich potencjalne zastosowanie:

Ad A. ADMA i stres oksydacyjny po operacjach CABG: związek z przebiegiem pooperacyjnym.

Wnioski:

W badaniu zaobserwowano ściśle powiązanie stresu oksydacyjnego ze stężeniem ADMA. Zwiększonemu stężeniu przed i pooperacyjnej ADMA towarzyszył powikłany przebieg pooperacyjny, obejmujący PMI i zgon z przyczyn sercowo–naczyniowych.

Omówienie:

Zmniejszona biodostępność tlenu azotu jest głównym parametrem dysfunkcji śródbłonna. ADMA jest naturalnym inhibitorem syntetazy tlenu azotu. Główną ścieżką eliminacji ADMA jest jej degradacja przez dwumetyloaminohydrolazę dwumetyloargininową (DDAH). Stres oksydacyjny redukuje aktywność biologiczną DDAH, prowadząc do akumulacji ADMA a w konsekwencji hamowania syntezy tlenu azotu. Poprzez hamowanie syntetazy tlenu azotu ADMA redukuje elastyczność ścian naczyń, zwiększa opór naczyniowy oraz działa prozakrzepowo. Wymienione sytuacje ułatwiają wewnątrznaczyniowe wykrzepianie zarówno w natywnych naczyniach wieńcowych jak i w wykonanych pomostach, prowadząc do PMI.

W przedstawionej publikacji wykazano, że planowej operacji CABG wykonywanej w krążeniu pozaustrojowym, w okresie okołoperacyjnym towarzyszy istotny wzrost ADMA oraz poziomu stresu oksydacyjnego mierzonego 8-iso-PGF2 α . Średni, przedoperacyjny poziom ADMA w naszym badaniu był podobny jak w innych doniesieniach. Dodatkowo pacjenci z cukrzycą typu 2 mieli wyższy przedoperacyjny poziom ADMA, co również jest zgodne z podobnymi publikacjami. Po raz pierwszy wykazano, że pacjenci u których wystąpił PMI oraz chorzy, którzy zmarli z powodu rozległego zawału pooperacyjnego mieli istotnie statystycznie podwyższony poziom ADMA i 8-iso-PGF2 α , zarówno przed jak i po operacji. Co istotne, podwyższony poziom ADMA nie może być wytłumaczony niewydolnością nerek, ponieważ pacjenci z dysfunkcją nerek zostali wykluczeni z badanej grupy. W badaniu nie wykazano korelacji poziomu ADMA i 8-iso-PGF2 α ani z czasem zakleszczenia aorty ani z rodzajem kardiopleginy (krystaliczna vs krwista).

Potencjalne zastosowanie wyników:

Związek pomiędzy poziomem ADMA i zdarzeniami niepożądanymi we wczesnym okresie po operacjach CABG sugeruje, że przedoperacyjne oznaczenie tego markeru, może pomóc w identyfikacji grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PMI. Wyodrębnienie takiej grupy ryzyka wśród pacjentów przed planowaną operacją CABG może poprawić wyniki pooperacyjne poprzez odpowiednie prowadzenie chorego w okresie okołoperacyjnym.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badań przedstawiono w publikacji:

Plicner D, Mazur P, Sadowski J, Undas A. *Asymmetric dimethylarginine and oxidative stress following coronary artery bypass grafting: associations with postoperative outcome*. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:136-141.

Ad B. Beta-tromboglobulina jako marker zawału okołoperacyjnego u pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, u których odstawiono aspirynę.

Wnioski:

W badaniu wykazano, że zwiększona aktywacja płytek krwi, mierzona poziomem β -TG oraz zwiększona produkcja tromboxanu B₂ (TXB₂), obserwowana u pacjentów nie stosujących aspiryny do dnia operacji CABG przyczyniają się do występowania PMI.

Omówienie:

Okresowi okołoperacyjnemu towarzyszy nasilone uwalnianie endogennych katecholamin, wzrost aktywacji płytek krwi, zmniejszona fibrynoliza i nasilony stres oksydacyjny indukowany między innymi urazem chirurgicznym. Wszystkie te zmiany sprzyjają wykrzepianiu w pomoście lub natywnej tętnicy wieńcowej i w konsekwencji wystąpieniu PMI. β -TG jest swoistym białkiem uwalnianym przez ziarnistości alfa z aktywowanych płytek krwi. Natomiast osoczowy poziom TXB₂ jest powszechnie używanym wskaźnikiem aktywności cyklooksygenazy 1, która jest nieodwracalnie hamowana przez aspirynę, prowadząc do zahamowania agregacji płytek krwi.

W prezentowanym badaniu wykazano po raz pierwszy, że przedoperacyjnemu podwyższonemu poziomowi β -TG, bez względu na to czy pacjent przyjmował aspirynę czy też nie, towarzyszy zwiększone ryzyko PMI. Przed i pooperacyjny podwyższony poziom β -TG ma prawdopodobnie zarówno podłoże genetyczne jak i wtórne do urazu chirurgicznego. Również po raz pierwszy w publikacji przedstawiono, że pomimo istotnego spadku TXB₂ po pooperacyjnym podawaniu aspiryny, pacjenci u których po CABG wystąpił PMI mieli wyższe poziomy TXB₂ zarówno przed jak i po operacji. Na podstawie wyników badania można postawić hipotezę, że pooperacyjne podawanie aspiryny nie powoduje całkowitego zahamowania aktywacji płytek krwi, których aktywność jest potencjalnie zwiększona w tym okresie, poprzez efekt odbicia po przedoperacyjnym zaprzestaniu podawania aspiryny (co szczególnie jest wyrażone u chorych z PMI).

Potencjalne zastosowanie wyników:

Badanie wykazało, że zwiększonemu stężeniu β -TG w okresie przedoperacyjnym, towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia PMI po operacjach CABG. Taka informacja może być pomocna w identyfikacji chorych u których istnieje zwiększone ryzyko PMI po CABG jeśli odstawiono aspirynę przed planową operacją. Taka informacja będzie mogła być pomocna w planowaniu postępowania zarówno przed, śród jak i pooperacyjnego.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badań przedstawiono w publikacji:

Plicner D, Ziętkiewicz M, Mazur P, Stąpor R, Sadowski J, Undas A. *Beta-thromboglobulin as a marker of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting following aspirin discontinuation.* Platelets. 2014;25:603-607.

Ad C. Zmniejszona aktywność VWF jako kofaktora ryostocetyny oraz zwiększony poziom antygeny ADAMTS13 zwiększa wielkość drenażu po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego.

Wnioski:

Badanie wykazało, że pacjenci, u których przed operacjami CABG stwierdzono niską aktywność VWF jako kofaktora ryostocetyny mieli zwiększone ryzyko krwawienia pooperacyjnego.

Omówienie:

Chociaż wykonano wiele badań próbujących wyjaśnić przyczyny nadmiernego krwawienia po operacjach CABG, to problem przewidywania tego powikłania u pacjentów kardiochirurgicznych pozostaje ciągle nierozwiązany. Rutynowe testy koagulacyjne, jak czas koalinowo-kefalinowy, czas protrombinowy czy liczba płytek krwi są niewystarczające w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem drenażu pooperacyjnego. W kardiochirurgii istnieje tylko jedna skala oceny ryzyka krwawienia pooperacyjnego tj. skala szpitala Papworth, jednak jej przydatność w planowych operacjach CABG jest wątpliwa.

Niewiele jest danych dotyczących związku pomiędzy krwawieniem pooperacyjnym a VWF. VWF to duża glikoproteina, której rozmiar regulowany jest przez metaloproteinazę

ADAMTS13. Zwiększony poziom ADAMTS13 prowadzi do nasilenia proteolizy VWF i w konsekwencji do zmniejszenia multimerów VWF, co z kolei predysponuje do krwawienia.

W prezentowanym badaniu wykazano po raz pierwszy, że drenaż po planowych operacjach CABG u pacjentów z ujemnym wywiadem zaburzeń krzepnięcia jest powiązany z przedoperacyjną równowagą pomiędzy VWF i ADAMTS13. Równowaga ta odgrywa istotną rolę w agregacji płytek krwi i w utrzymaniu hemostazy. Niskie wartości VWF jako kofaktora rystocetyny (choć w mieszczące się w wartościach referencyjnych) zwiększają drenaż u pacjentów po CABG. Większość badanych pacjentów nie stosowała leczenia przeciwplatekowego oraz miała niskie ryzyko krwawienia w skali szpitala Papworth. Z podwyższonym drenażem pooperacyjnym związany był również wysoki poziom antygenu ADAMTS13, chociaż czynnik ten nie okazał się niezależnym predyktorem zwiększonego krwawienia pooperacyjnego. Oprócz VWF jako kofaktora rystocetyny, również przedoperacyjny poziom fibrynogenu okazał się w tym badaniu niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonego drenażu pooperacyjnego.

Potencjalne zastosowanie wyników:

Przedoperacyjne oznaczanie aktywności VWF jako kofaktora rystocetyny może być pomocne w identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia po operacjach CABG. Informacja taka może poprawić wyniki pooperacyjne poprzez odpowiednie prowadzenie chorego w okresie okołoperacyjnym.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badań przedstawiono w publikacji:

Mazur P, Plicner D, Zdziarska J, Sadowski J, Undas A. *Decreased von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and increased ADAMTS13 antigen increase postoperative drainage after coronary artery bypass grafting.* Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:26-32.

Ad D. Przedoperacyjna ocena agregacji płytek krwi prognozuje pooperacyjną utratę krwi i konieczność ponownego otwarcia klatki piersiowej u pacjentów otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową przed operacjami CABG.

Wnioski:

Pacjenci, którzy stosowali aspirynę oraz kłopidogrel poniżej 5 dni przed operacją CABG z jednoczesną agregacją płytek krwi indukowaną adenozylo difosforanem (ADP) o wartości $\geq 50\%$, mieli podobne ryzyko krwawienia pooperacyjnego do chorych, którzy otrzymywali jedynie aspirynę. Zmniejszona reaktywność płytek krwi na ADP może być pomocna w przewidywaniu ryzyka krwawienia pooperacyjnego u pacjentów z podwójną terapią przeciwplateletową poddanych CABG.

Omówienie:

Podwójna terapia przeciwplateletowa (DAPT) obejmująca kłopidogrel oraz aspirynę jest częsta u pacjentów poddawanych operacjom CABG. Agregometria świetlna (LTA) uchodzi obecnie za złoty standard w ocenie funkcji płytek. Jeśli z powodów medycznych pacjent z DAPT nie może czekać do powrotu agregacji płytek do wartości prawidłowej, a więc do poziomu $> 71\%$, to powstało pytanie przy jakiej dolnej granicy stopnia agregacji płytek można bezpiecznie wykonać operację CABG, bez większego ryzyka krwawienia pooperacyjnego.

W opisywanej analizie wykazano po raz pierwszy, że agregacja płytek krwi indukowanych ADP i mierzona LTA, o wartości $\geq 50\%$ jest bezpieczna u pacjentów z DAPT, poddawanych operacji CABG. W tej grupie chorych, ryzyko krwawienia pooperacyjnego, liczba przetoczonych preparatów krwio pochodnych oraz częstość rethoracotomii z powodu nadmiernego drenażu były porównywalne do grupy chorych stosujących jedynie aspirynę.

Potencjalne zastosowanie wyników:

Badanie pokazało, że często stosowany 5-cio dniowy okres odstawienia kłopidogrelu przed operacją nie zawsze jest konieczny u pacjentów na przewlekłej terapii przeciwplateletowej. Oznaczanie czynności płytek krwi może być pomocne w zmniejszeniu okresu pomiędzy odstawieniem kłopidogrelu a operacją CABG poprzez ułatwienie ustalenia w którym momencie zahamowanie płytek krwi jest na tyle nieistotne, że ryzyko krwawienia pooperacyjnego jest porównywalne do grupy bez kłopidogrelu.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badań przedstawiono w publikacji:

Plicner D, Mazur P, Hymczak H, Stoliński J, Litwinowicz R, Drwiła R, Undas A.
Preoperative platelet aggregation predicts perioperative blood loss and rethoracotomy for

bleeding in patients receiving dual antiplatelet treatment prior to coronary surgery. Thromb Res. 2015;136:519-525.

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

Autor:

- 30 prac oryginalnych, w tym 14 w czasopismach posiadających Impact Factor,
- 2 listów do redakcji w czasopismach posiadających Impact Factor,
- 7 prac poglądowych,
- 1 opisu przypadku,
- 3 rozdziałów w monografii,
- 2 prac popularno-naukowych,
- 18 streszczeń zjazdowych polskich
- 38 streszczeń zjazdowych zagranicznych

Wskaźniki cytowań

- Sumaryczny Impact Factor: **45,862**
- Całkowity Impact Factor (z uwzględnieniem prac wielośrodkowych): **152,458**
- punktacja MNISW: **448**
- całkowita liczba cytowań: **99** (Web of Science Core Collection z dn. 03.07.2017),

Współczynnik Hirscha: **5** (Web of Science Core Collection z dn. 03.07.2017)

Projekty badawcze:

- Program STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) – wykonawca,
- Program SYNTAX (The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery) – wykonawca,

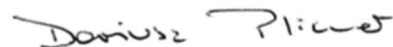
- Program EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) – wykonawca,
- grant Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (no. NN403152340).

Tematyka pozostałych prac badawczych:

- Odległe wyniki chirurgicznego leczenia ostrych zespołów wieńcowych.
- Małoinwazyjna wymiana zastawki aortalnej.
- Zaburzenia krzepnięcia u pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.
- Przedoperacyjne czynniki ryzyka operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.
- Czynniki ryzyka uogólnionej odpowiedzi zapalnej u pacjentów po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego.

Pozostałe osiągnięcia przedstawiono w załączniku pt.

"Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki".



* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie