

## Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Tomasz Rakowski
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2001 – lekarz medycyny (Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków)

2007 – doktor nauk medycznych (Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków). Tytuł rozprawy doktorskiej: Przedszpitalne zastosowanie abciximabu u chorych ze świeżym zawałem serca, kwalifikowanych do pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Promotor: prof. dr hab. med. Jacek S. Dubiel

2009 – specjalista chorób wewnętrznych (Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź)

od 2010 – w trakcie specjalizacji w dziedzinie kardiologii

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.  
2002-2006: studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
2002 – 2009: asystent, Oddział Kliniczny II Kliniki Kardiologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie  
2009 – obecnie: starszy asystent, Oddział Kliniczny II Kliniki Kardiologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
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:

Analiza skuteczności farmakoterapii wspomagającej, roli wczesnej drożności tętnicy dozawałowej oraz przydatności metod oceny skuteczności reperfuzji u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych zabiegami przezskórnej interwencji wieńcowej.

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

Dudek D, Rakowski T, El Massri N, Sorysz D, Zalewski J, Legutko J, Dziewierz A, Rzeszutko L, Zmudka K, Piwowarska W, De Luca G, Kaluza GL, Janion M, Dubiel JS. Patency of infarct related artery after pharmacological reperfusion during transfer to primary percutaneous coronary intervention influences left ventricular function and one-year clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2008;124:326-31. (IF 3.121)

Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Mielecki W, Bierca K, Legutko J, Dubiel JS, Dudek D. Predictors of infarct-related artery patency following combined lytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with immediate percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol.* 2011;69:452-7. (IF 0.523)

Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Birkemeyer R, Legutko J, Mielecki W, Depukat R, Janzon M, Stefaniak J, Zmudka K, Dubiel JS, Partyka L, Dudek D. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry. *Am Heart J.* 2009;158:569-75. (IF 4.357)

Dudek D, Rakowski T, Bartus S, Giszterowicz D, Dobrowolski W, Zmudka K, Zalewski J, Ochala A, Wieja P, Janus B, Dziewierz A, Legutko J, Bryniarski L, Dubiel JS. Impact of Early Abciximab Administration on Myocardial Reperfusion in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Pretreated with 600 mg of Clopidogrel before Percutaneous Coronary Intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30:347-53. (1.539)

Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Mielecki W, Brzozowska-Czarnek A, Legutko J, Rzeszutko L, Urbanik A, Dubiel JS, Dudek D. ST-segment resolution assessed immediately after primary percutaneous coronary intervention correlates with infarct size and left ventricular function in cardiac magnetic resonance at 1-year follow-up. *J Electrocardiol.* 2009;42:152-6. (IF 1.077)

Rakowski T, Legutko J, Kleczynski P, Brzozowska-Czarnek A, Dziewierz A, Siudak Z, Mielecki W, Urbanik A, Dubiel JS, Dudek D. Angiographic perfusion score assessed in patients with acute myocardial infarction is correlated with cardiac magnetic resonance

infarct size and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in 6-month follow-up. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:441-5. (IF 1.539)

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

Zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) są preferowaną w stosunku do fibrynolizy metodą leczenia reperfuzyjnego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) pod warunkiem, że są wykonywane w odpowiednim przedziale czasowym przez doświadczony zespół pracowni hemodynamiki, prowadzącej całodobowy dyżur zawałowy. Na całokształt optymalnego leczenia reperfuzyjnego składa się wiele elementów w tym również takie, które nie są związane bezpośrednio z techniką wykonania zabiegu PCI. Należy do nich odpowiednia organizacja transportu pacjenta do pracowni hemodynamiki, pozwalająca na zminimalizowanie opóźnienia do leczenia reperfuzyjnego, jak również farmakoterapia wspomagająca, w skład której wchodzi przede wszystkim leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe, ale również w przypadku braku możliwości wykonania zabiegu pierwotnej PCI w określonym przedziale czasowym, leczenie fibrynolityczne. Wczesne zastosowanie farmakoterapii wspomagającej prowadzi u części chorych do udroźnienia tętnicy dozawałowej jeszcze przed zabiegiem PCI. Rola indukowanej farmakologicznie drożności tętnicy dozawałowej przed PCI w STEMI była przedmiotem licznych badań klinicznych i nadal nie jest tematem wolnym od kontrowersji. Problem ten ma duże znaczenie praktyczne ponieważ wyniki badań przekładają się na zmiany w organizacji leczenia STEMI. Kolejnym ważnym elementem leczenia reperfuzyjnego jest ocena jego skuteczności. Zagadnienie to ma istotne znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej gdyż ostateczny wynik zabiegu PCI w STEMI przekłada się na rokowanie chorych.

Ogólnym celem omawianych prac była analiza skuteczności farmakoterapii wspomagającej, roli wczesnej drożności tętnicy dozawałowej oraz przydatności metod oceny skuteczności reperfuzji u pacjentów ze STEMI leczonych zabiegami PCI.

Celem pracy pt. *“Patency of Infarct Related Artery after Pharmacological Reperfusion during Transfer to Primary Percutaneous Coronary Intervention Influences Left Ventricular Function and One-Year Clinical Outcome”* była ocena wpływu wczesnej drożności tętnicy dozawałowej po zastosowaniu kombinowanej terapii litycznej (połowa

dawki alteplazy i pełna dawka abciximabu) na funkcję lewej komory serca oraz kliniczne wyniki leczenia pacjentów ze STEMI kierowanych do zabiegu PCI. Do analizy (rejestr prospektywny) włączono 225 pacjentów ze STEMI z czasem od początku bólu zawałowego poniżej 12 godzin, u których spodziewane opóźnienie do PCI przekraczało 90 minut i było związane z koniecznością transportu pacjenta z ośrodka niedysponującego na miejscu pracownią hemodynamiki prowadzącą dyżur zawałowy. Wykluczono pacjentów we wstrząsie kardiogennym, z przeciwwskazaniami do podania terapii litycznej. Przed transportem do pracowni hemodynamiki u wszystkich chorych zastosowano wstępną farmakoterapię polegającą na podaniu aspiryny, połowy dawki alteplazy, pełnej dawki abciximabu oraz zredukowanej dawki heparyny niefrakcjonowanej. Ocenie poddano funkcję lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym w 2-3 dobie zawału serca oraz po 6 miesiącach. Analizowano nasierdziowy przepływ w tętnicy dozawałowej według klasyfikacji TIMI oraz reperfuzję na poziomie mikrokrążenia wieńcowego wg klasyfikacji TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMPG) w badaniu angiograficznym przed i po zabiegu PCI. Ponadto oceniano częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (zgon sercowy, ponowny zawał serca, ponowne PCI lub rewaskularyzacja chirurgiczna (CABG) i powikłań krwotocznych po 30 dniach oraz 12 miesiącach). Porównywano grupę pacjentów z drożną (napływ TIMI 2 lub 3) oraz z niedrożną (napływ TIMI 0 lub 1) tętnicą dozawałową w wyjściowym badaniu angiograficznym. Drożną tętnicę dozawałową stwierdzono u 193 chorych (85,8%). Pacjenci z obu grup nie różnili się pod względem charakterystyki wyjściowej z wyjątkiem wyższego odsetka palaczy tytoniu w grupie chorych z drożną tętnicą dozawałową (73,1 vs 50%;  $p=0,009$ ). Czas od początku objawów do podania leczenia był zbliżony w obu grupach. Częstość optymalnego przepływu w tętnicy nasierdziowej (TIMI 3) po zabiegu PCI była podobna w obu grupach. Pomimo tego optymalną reperfuzję na poziomie mikrokrążenia wieńcowego (TMPG 3) stwierdzano istotnie częściej u chorych z wyjściowo drożną tętnicą dozawałową (54,9 vs 18,7%;  $p=0,002$ ). Poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym po 6 miesiącach, w stosunku do badania wyjściowego stwierdzono jedynie u chorych z drożną wyjściowo tętnicą dozawałową (z  $55,6\pm 8,6\%$  na  $58,8\pm 10,4\%$ ;  $p=0,0005$ ). U pacjentów z niedrożną tętnicą dozawałową nie stwierdzono istotnej zmiany frakcji wyrzutowej (z  $52,9\pm 13,4\%$  na  $50,4\pm 15,8\%$ ;  $p=NS$ ). W analizie wieloczynnikowej brak drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii była niezależnym czynnikiem wpływającym na brak poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca po 6

miesiącach. W 12-miesięcznej obserwacji klinicznej u pacjentów z wyjściowo drożną tętnicą dozawałową stwierdzono niższą częstość ponownego zawału serca (2,6 vs 12,5%;  $p=0,026$ ) oraz wystąpienia łącznie zgonu sercowego i ponownego zawału serca (5,7 vs 21,9%;  $p=0,006$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy śmiertelności pomiędzy grupami. W analizie wieloczynnikowej brak drożności tętnicy dozawałowej w wyjściowej angiografii był niezależnym czynnikiem wystąpienia zgonu sercowego lub ponownego zawału serca w obserwacji rocznej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzić można, że wczesne indukowane farmakologicznie udrożnienie tętnicy dozawałowej u pacjentów ze STEMI wymagających przedłużonego transportu do pracowni hemodynamiki celem wykonania zabiegu PCI wiąże się z: 1/ lepszą reperfuzją na poziomie mikrokrążenia wieńcowego po PCI, 2/ poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory po 6 miesiącach oraz 3/ niższą częstością zgonu i zawału serca w obserwacji rocznej.

Powyższe wyniki stały się przyczyną do poszukiwań czynników mających wpływ na skuteczność wspomnianego modelu wczesnej farmakoterapii w udrożnieniu tętnicy dozawałowej. W pracy „*Predictors of infarct-related artery patency following combined lytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with immediate percutaneous coronary intervention*” analizowano kliniczne i angiograficzne parametry mogące mieć wpływ na skuteczność kombinowanej terapii fibrynolitycznej. Niezależnej ocenie poddano angiogramy grupy 225 opisanych wcześniej chorych. Za zmianę odpowiedzialną za incydent (CL) przyjęto miejsce minimalnego światła naczynia (MLD) w zakresie tętnicy dozawałowej (CLMLD). W grupie z zamkniętą tętnicą dozawałową pomiaru dokonywano po udrożnieniu tętnicy dozawałowej (po pierwszym przejściu przewodnikiem). Oceniano następujące parametry angiograficzne: lokalizacja zmiany odpowiedzialnej za zawał, wymiary referencyjne naczynia (referencja proksymalna, dystalna i uśredniona), długość zmiany, odległość od ujścia tętnicy do CLMLD oraz odległość od CLMLD do pierwszej proksymalnie odchodzącej bocznicy o średnicy światła powyżej 1,5 mm. Ostatni z wymienionych parametrów został zaproponowany w oparciu o teorię, że obecność istotnej bocznicy w niewielkiej odległości od miejsca okluzji naczynia może ograniczać proces narastania skrzepliny z uwagi na redystrybucję przepływu z zamkniętego naczynia do bocznicy. W związku z tym potencjalnie im większa będzie odległość od miejsca okluzji do bocznicy tym większy będzie rozmiar powstającej skrzepliny, co z kolei może być jednym z czynników wpływających na skuteczność kombinowanej terapii litycznej. Podobnie jak

w poprzedniej pracy porównywano grupę pacjentów z drożną (napływ TIMI 2 lub 3) oraz z niedrożną (napływ TIMI 0 lub 1) tętnicą dozawałową w wyjściowym badaniu angiograficznym. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce klinicznej pomiędzy grupami, z wyjątkiem częstości palenia tytoniu, która była istotnie wyższa w grupie z drożną tętnicą dozawałową (73,1% vs 50%;  $p=0,009$ ) oraz w ocenie angiograficznej wyższej wartości odległość od CLMLD do pierwszej proksymalnie odchodzącej bocznicą w grupie z zamkniętą tętnicą dozawałową ( $21,2\pm 10,3$  mm vs  $13,8\pm 11,2$  mm;  $p=0,002$ ). Badane grupy nie różniły się czasem od początku objawów do podania kombinowanej terapii litycznej. W analizie wieloczynnikowej palenie tytoniu było niezależnym czynnikiem wpływającym pozytywnie, natomiast odległość od CLMLD do pierwszej proksymalnie położonej bocznicą niezależnym czynnikiem wpływającym negatywnie na drożność tętnicy dozawałowej. Uzyskane wyniki sugerują, że angiograficzne (anatomiczne) parametry tętnicy dozawałowej jak odległość od CLMLD do pierwszej proksymalnie położonej bocznicą mogą mieć wpływ na skuteczność kombinowanej terapii fibrynolitycznej pomimo podobnej charakterystyki klinicznej i czasu do angiografii. W omawianej pracy zaobserwowano również paradoksalnie pozytywny wpływ palenia tytoniu na skuteczność kombinowanej terapii fibrynolitycznej, opisywany wcześniej w badaniach z zastosowaniem fibrynolizy.

Rola indukowanej przy pomocy wstępnego leczenia fibrynolitycznego drożności tętnicy dozawałowej była oceniana również w innych badaniach klinicznych. Uzyskane wyniki, choć nie zawsze jednoznaczne, mają dużą wartość praktyczną, zwłaszcza dla postępowania z pacjentami, u których z przyczyn logistycznych nie jest możliwe wykonanie zabiegu PCI w odpowiednim przedziale czasowym. Mają one również istotny wpływ na kształt obecnych zaleceń dotyczących diagnostyki i leczenia chorych ze STEMI.

Kolejnym modelem farmakoterapii mogącym mieć korzystny wpływ na wyniki leczenia pacjentów ze STEMI jest wczesne podanie dożylnego inhibitora receptora glikoproteiny IIb/IIIa przed zabiegiem PCI. Dane z badań własnych oraz niewielkich badań randomizowanych z innych ośrodków sugerowały, że wczesne podanie silnie działającego dożylnego leku przeciwplatekowego abciximabu może zwiększyć odsetek wczesnej drożności tętnicy dozawałowej jeszcze przed zabiegiem pierwotnej PCI i korzystnie wpłynąć na wyniki leczenia pacjentów ze STEMI. Istniały również doniesienia negatywne, wskazujące na brak korzyści z takiego leczenia. Należy

zaznaczyć, że do wspomnianych badań włączano grupy chorych różniące się znacznie pod względem stopnia ryzyka, co mogło mieć istotny wpływ dla uzyskiwanych wyników. Celem pracy *”Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry”* była ocena roli wczesnego podania abciximabu u pacjentów ze STEMI kierowanych do zabiegu pierwotnej PCI w zależności od wyjściowego profilu ryzyka tych chorych. Badanie miało charakter rejestru prospektywnego, do którego włączani byli kolejni pacjenci ze STEMI, co umożliwiło ocenę szerokiego spektrum grup ryzyka. Analizie poddano 1086 pacjentów ze STEMI leczonych abciximabem i zabiegami pierwotnej PCI. U 727 pacjentów zastosowano strategię wczesnego podania abciximabu (przed przyjęciem do pracowni hemodynamiki, co najmniej 30 minut przed zabiegiem PCI), natomiast u 359 chorych lek był podany tuż przed lub w trakcie zabiegu pierwotnej PCI. Dokonano stratyfikacji ryzyka chorych w oparciu o skalę TIMI Risk Score dla STEMI. W przypadku uzyskania wyniku od 0 do 2 punktów pacjenci byli klasyfikowani jako chorzy niskiego ryzyka (470 pacjentów), natomiast dla 3 lub więcej punktów ryzyko określano jako wysokie (616 pacjentów). Co istotne analiza pola pod krzywą dla TIMI Risk Score wykazała wysoką wartość tej skali jako predyktora zgonu w obserwacji rocznej dla badanej grupy chorych (0,785; 95% CI 0,729-0,841;  $p < 0,001$ ). Śmiertelność roczna była istotnie wyższa w grupie chorych wysokiego ryzyka (11% vs 2,3%;  $p < 0,0001$ ). Analizę wyników prowadzono dla czterech grup uwzględniając moment podania abciximabu (wczesne -EA vs późne podanie- LA) oraz ocenę ryzyka wg TIMI Risk Score (niskie vs wysokie ryzyko): 1/grupa EA wysokiego ryzyka (n=413); 2/ grupa LA wysokiego ryzyka (n=203); 3/ grupa EA niskiego ryzyka (n=314); 4/ grupa LA niskiego ryzyka (n=156). Ocenie poddano przepływ w tętnicy dozawałowej wg klasyfikacji TIMI w angiografii wyjściowej i po zabiegu PCI oraz rezolucję uniesień odcinka ST w EKG  $\geq 50\%$  około 60 minut po zabiegu. W obserwacji klinicznej analizowano częstość występowania zgonu i ponownego zawału serca w obserwacji 30-dniowej oraz śmiertelność w obserwacji rocznej. Rejestrowano również częstość powikłań okołozabiegowych oraz powikłań krwotocznych. W wyjściowym badaniu angiograficznym stwierdzono wyższą częstość drożnej tętnicy dozawałowej u chorych po wczesnym podaniu abciximabu, ale różnica była istotna tylko u pacjentów wysokiego ryzyka (EA vs LA: wysokie ryzyko: 33,8% vs 17,8%;  $p = 0,0001$ ; niskie ryzyko: 33,7% vs 25,5%;  $p = 0,08$ ). Optymalny przepływ nasierdziowy (TIMI 3) w tętnicy dozawałowej był częściej stwierdzany po wczesnym

podaniu abciximabu bez względu na profil ryzyka. Rezolucja uniesień odcinka ST w EKG  $\geq 50\%$  oceniana 60 minut po zabiegu PCI występowała częściej u chorych po wczesnym podaniu abciximabu ale była istotna statystycznie tylko u pacjentów niskiego ryzyka (EA vs LA: wysokie ryzyko: 78% vs 72,8%;  $p=0,16$ ; niskie ryzyko: 89,7% vs 69,7%;  $p<0,0001$ ). W 30-dniowej obserwacji klinicznej stwierdzono istotnie niższą częstość zgonu po wczesnym podaniu abciximabu ale tylko u chorych wysokiego ryzyka (EA vs LA: wysokie ryzyko: 6,3% vs 11,8%;  $p=0,03$ ; OR 0,5; CI 0,28-0,9; niskie ryzyko: 0,6% vs 1,9%;  $p=0,33$ ; OR 0,33; CI 0,05-2,47). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ponownego zawału serca oraz częstości powikłań krwotocznych. Śmiertelność w obserwacji rocznej była istotnie niższa po wczesnym podaniu abciximabu ale tylko w grupie wysokiego ryzyka (EA vs LA: wysokie ryzyko: 8,7% vs 15,8%;  $p=0,01$ ; OR 0,51; CI 0,31-0,85; niskie ryzyko: 1,9% vs 3,2%;  $p=0,39$ ; OR 0,59; CI 0,18-1,96). Z uwagi na charakter badania (rejestr), celem zmniejszenia wpływu czynników zakłócających wykonano analizę *propensity score* dla rocznej śmiertelności. Nie zmieniła ona istotnie uzyskanych wyników ale spowodowała wzmocnienie efektu wczesnego podania abciximabu w grupie wysokiego ryzyka (zmiana OR z 0,51 na 0,44) oraz osłabienie efektu takiej strategii w grupie niskiego ryzyka (zmiana OR 0,59 na 1,11). W analizie wieloczynnikowej (regresja Coxa) zarówno wysoki profil ryzyka jak i wczesne podanie abciximabu były niezależnymi czynnikami wpływającymi na ryzyko zgonu w obserwacji rocznej. Uzyskane wyniki podkreślają rolę strategii wczesnego podania abciximabu w grupie chorych wysokiego ryzyka. Była to pierwsza praca wskazująca na wartość oceny ryzyka w kwalifikacji chorych do omawianego modelu farmakoterapii wspomagającej reperfuzję mechaniczną. W praktyce pozwoliło to na określenie docelowej grupy pacjentów, u których takie postępowanie wiązało się z istotnymi korzyściami klinicznymi. Podobny podział względem poziomu ryzyka zastosowano później w subanalizie badania FINESSE, uzyskując zbliżone wyniki (Herrmann HC i wsp, JACC Cardiovasc Interv 2009).

Dawka nasycająca kłopidogrelu jest rutynowym elementem farmakoterapii wspomagającej zabiegu pierwotnej PCI. W badaniach klinicznych oceniających rolę wczesnego podania abciximabu kłopidogrel był zwykle podawany w pracowni hemodynamiki podczas zabiegu PCI. Często dawka nasycająca kłopidogrelu była niższa od obecnie stosowanej (300 mg zamiast 600 mg). Jednakże w późniejszym czasie w wielu ośrodkach, w tym w ośrodku krakowskim wypracowano standard farmakoterapii



wspomagającej, w którym podanie nasycającej dawki kłopidogrelu (600 mg) przesunięto do fazy wczesnej, jeszcze przed transportem do pracowni hemodynamiki. Wczesne podanie kłopidogrelu mogło mieć wpływ na wyniki leczenia chorych, u których stosowano wczesne podanie abciximabu. Celem weryfikacji tej hipotezy w warunkach badania klinicznego, zaplanowaliśmy badanie randomizowane, wieloośrodkowe. Celem pracy „*Impact of Early Abciximab Administration on Myocardial Reperfusion in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Pretreated with 600 mg of Clopidogrel before Percutaneous Coronary Intervention*” była ocena roli wczesnego podania abciximabu u pacjentów ze STEMI kierowanych do pierwotnej PCI, u których zastosowano nasycającą dawkę kłopidogrelu 600 mg przed transportem do pracowni hemodynamiki. Do badania włączono 83 pacjentów ze STEMI do 6 godzin od początku objawów klinicznych. Wykluczono pacjentów po przebytym zawale serca, po wcześniejszych zabiegach PCI i CABG, z przeciwwskazaniami do badanych leków, w ciężkim stanie klinicznym (Killip III lub IV). Przed transportem do pracowni hemodynamiki wszyscy pacjenci otrzymali aspirynę, kłopidogrel (600 mg), heparynę niefrakcjonowaną (70 U/kg), a następnie byli randomizowani do 3 grup: grupa wczesnego podania abciximabu (EA; podanie abciximabu przed transportem do pracowni hemodynamiki; n= 24); grupa z podaniem abciximabu w trakcie zabiegu PCI (LA; n=27), grupa z podaniem lub brakiem podania abciximabu podczas PCI – do decyzji operatora (SA; n=22). Pierwotnym punktem końcowym badania była drożność tętnicy dozawałowej oceniana w wyjściowej angiografii wg skali TIMI (TIMI 2 lub 3 vs TIMI 0 vs 1) oraz skali corrected TIMI Frame Count (cTFC). Ponadto oceniano: przepływ w tętnicy dozawałowej po zabiegu PCI (wg skali TIMI i cTFC), reperfuzję na poziomie mikrokrażenia przed i po zabiegu PCI (wg skali Myocardial Blush Grade – MBG), wielkość skrzepliny w tętnicy dozawałowej (wg skali TIMI Thrombus Grade), rezolucję uniesień odcinka ST w EKG 60 minut po zabiegu PCI, incydenty kliniczne w obserwacji 30-dniowej (zgon, ponowny zawał serca) oraz powikłania krwotoczne wg klasyfikacji TIMI. Badanie grupy nie różniły się pod względem charakterystyki wyjściowej. W grupie EA stwierdzono istotnie wyższą częstość drożnej tętnicy dozawałowej (EA vs LA vs SA: TIMI 2 lub 3: 45,8% vs 18,5% vs 13,6%; p=0,024; cTFC: 74±34 vs 88±26 vs 94±20 klatek; p=0,027) oraz lepszą perfuzję miokardium (EA vs LA vs SA: MBG 2 lub 3: 45,8% vs 14,8% vs 13,6%; p=0,02) w wyjściowej angiografii. Wielkość skrzepliny była istotnie niższa w grupie EA (EA vs LA vs SA: TIMI Thrombus Grade: 3,8±1,4 vs 4,6±0,9 vs 4,7±0,9; p=0,002). Po zabiegu PCI nie stwierdzono istotnych różnic we wspomnianych

parametrach angiograficznych pomiędzy grupami. Podobnie w badaniu EKG 60 minut po zabiegu PCI nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie rezolucji odcinka ST. Badane grupy nie różniły się co do częstości incydentów klinicznych oraz powikłań krwotocznych (dobór wielkości grupy badanej nie zakładał analizy klinicznych punktów końcowych). W analizie wieloczynnikowej wczesne podanie abciximabu oraz czas od początku bólu do zabiegu PCI były jedynymi niezależnymi czynnikami wpływającymi na wczesną drożność tętnicy dozawałowej. Na podstawie uzyskanych wyników wnioskować można, że wczesne podania abciximabu powoduje zwiększenie częstości drożnej tętnicy dozawałowej oraz lepszą perfuzję miokardium przed zabiegiem PCI w porównaniu do podania leku w pracowni hemodynamiki również u pacjentów leczonych wczesną nasycającą dawką kłopidogrelu (600 mg). Wspomniane leczenie nie powoduje jednak poprawy parametrów reperfuzji po zabiegu PCI. Omawiane badanie było pierwszym, które oceniło problem wczesnego podania abciximabu z równoczesnym wczesnym podaniem dawki nasycającej kłopidogrelu.

Poza opisaną powyżej oceną roli drożności tętnicy dozawałowej po wczesnym leczeniu farmakologicznym analizowałem ten problem u pacjentów leczonych klasycznie zabiegami pierwotnej PCI. Badanie prowadzono we współpracy z Cardiovascular Research Foundation (Nowy Jork, USA) na grupie chorych włączonych do badania HORIZONS AMI. Manuskrypt jest obecnie w trakcie recenzji i jako niepublikowany nie został włączony do omawianego cyklu prac.

Ważnym aspektem leczenia chorych ze STEMI jest odpowiednia ocena skuteczności reperfuzji po zabiegu pierwotnej PCI, która poza samą oceną rokowania może ułatwić zaplanowanie dalszego leczenia. W przypadku zabiegów PCI szczególną przydatność mogą mieć proste parametry, które można ocenić jeszcze na sali zabiegowej, co daje operatorowi dodatkową wiedzę na temat skuteczności wykonanego zabiegu natychmiast po jego zakończeniu.

Celem pracy *”ST-segment Resolution Assessed Immediately after Primary Percutaneous Coronary Intervention Correlates with Infarct Size and Left Ventricular Function in Cardiac Magnetic Resonance at 1 Year Follow Up”* była ocena wartości predykcyjnej elektrokardiograficznych parametrów opisujących skuteczność leczenia reperfuzyjnego (rezolucja odcinka ST w EKG i maksymalne uniesienie odcinka ST w pojedynczym odprowadzeniu) ocenianych natychmiast po zakończeniu zabiegu PCI u chorych ze

STEMI ściany przedniej. Do badania włączono 28 chorych z pierwszym STEMI ściany przedniej do 12 godzin od początku bólu zawałowego leczonych zabiegami pierwotnej PCI. Analizie poddano 12-odprowadzeniowe EKG wykonywane natychmiast po zabiegu PCI (po usunięciu cewnika prowadzącego). Oceniano rezolucją odcinka ST w EKG (STR) w odprowadzeniach I, aVL, V1-V6 po PCI w porównaniu do zapisu wyjściowego oraz maksymalne uniesienie odcinka ST (STE) w pojedynczym odprowadzeniu w EKG po PCI (bez porównywania do zapisu wyjściowego). Oceniano wartość wymienionych parametrów jako predyktorów: wielkości strefy zawału ocenianej enzymatycznie (pole pod krzywą CKMB - AUCMB) i w badaniu rezonansu magnetycznego serca (CMR IS) po roku od zawału serca oraz funkcji lewej komory serca w CMR (frakcja wyrzutowa, objętości końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory serca). Mediana STR natychmiast po zabiegu PCI wynosiła 46.3% (rozstęp międzykwartyłowy - IQR 0-79%) a maksymalne STE 3 mm (IQR 1-4mm). Stwierdzono istotną korelację pomiędzy parametrami elektrokardiograficznymi a wielkością strefy zawału ocenianą zarówno enzymatycznie jak i w badaniu rezonansu magnetycznego (korelacje Spearmana - STR z AUCMB= -0,77;  $p < 0,0001$ ; STR z CMR IS= -0,62;  $p = 0,002$ ; maksymalne STE z AUCMB=0,61;  $p = 0,003$ ; maksymalne STE z CMR IS= 0,7;  $p = 0,0005$ ). Stwierdzono również istotne korelacje parametrów elektrokardiograficznych z parametrami opisującymi funkcję lewej komory serca w badaniu CMR po roku. Ponadto oceniano przydatność parametrów elektrokardiograficznych zgodnie z zaproponowanymi wcześniej kryteriami dla optymalnej reperfuzji tj. STR co najmniej 70% oraz maksymalne STE nie większe niż 1 mm. Oba parametry były dobrym predyktorem wielkości strefy zawału (AUC MB i CMR IS) i funkcji lewej komory serca. Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że zarówno ocena rezolucji odcinka ST w EKG jak i ocena maksymalnego uniesienia odcinka ST po PCI w pojedynczym odprowadzeniu dokonywana natychmiast po zakończeniu zabiegu pierwotnej PCI jest dobrym predyktorem wielkości strefy zawału oraz funkcji lewej komory w obserwacji rocznej u pacjentów z pierwszym STEMI ściany przedniej. Powyższe wyniki mają duże znaczenie praktyczne. Wspomniane parametry oceniane natychmiast po zabiegu PCI dają operatorowi istotną informację na temat skuteczności reperfuzji. Pozwala to na wdrożenie u wybranych chorych wczesnego postępowania (najczęściej farmakoterapii), które ma na celu optymalizację wyniku reperfuzji lub/i zapobieganie wczesnej pozawałowej niewydolności mięśnia sercowego. Ocena skuteczności reperfuzji mechanicznej jest również możliwa przy zastosowaniu parametrów angiograficznych. Jedną ze skal, która umożliwi kompleksową ocenę

reperfuzji wieńcowej jest Angiographic Perfusion Score (APS). Łączy ona w sobie ocenę przepływu na poziomie tętnicy nasierdziowej (ocena wg skali TIMI; od 0 do 3 punktów) oraz ocenę przepływu na poziomie mikrokrążenia wieńcowego (ocena wg TIMI Myocardial Perfusion Grade – TMPG; od 0 do 3 punktów). Analizy dokonuje się przed i po zabiegu PCI. Możliwy do uzyskania zakres punktacji wynosi od 0 do 12 punktów. Celem pracy pt „*Angiographic perfusion score assessed in patients with acute myocardial infarction correlates with cardiac magnetic resonance infarct size and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in 6-month follow-up*” była ocena skali APS jako predyktora wielkości strefy zawału i funkcji lewej komory serca w badaniu CMR po 6 miesiącach u pacjentów ze STEMI leczonych zabiegami pierwotnej PCI. Do badania włączono 68 pacjentów ze STEMI do 6 godzin od początku bólu zawałowego. Wykluczono chorych z przebyłym zawałem serca oraz we wstrząsie kardiogennym. Ocenie poddano zapisy badań angiograficznych przed i po zabiegu PCI. Analizowano przepływ wg skal TIMI i TMPG a następnie wyliczono ostateczny wynik wg badanej skali APS. Podobnie jak w poprzednich badaniach za optymalny wynik perfuzji oceniany wg APS przyjęto wartość co najmniej 10 punktów. W badaniu CMR po 6 miesiącach od STEMI oceniano wielkość strefy zawału oraz funkcję lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory, objętości końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory serca). Dodatkowo oznaczano poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT pro-BNP) po 6 miesiącach od STEMI. Mediana APS wynosiła 7.5 punktu (IQR 6-11).  $APS \geq 10$  punktów stwierdzono u 42% chorych. Wykazano istotne korelacje pomiędzy wartością APS a: wielkość strefy zawału w CMR ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,0001$ ); wartością NT pro-BNP ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,02$ ), parametrami opisującymi funkcję lewej komory serca. U pacjentów z  $APS \geq 10$  punktów stwierdzono istotnie mniejszą wielkość strefy zawału ( $p = 0,001$ ), mniejszą objętość końcowoskurczową ( $p = 0,004$ ) i końcoworozkurczową lewej komory ( $p = 0,005$ ), lepszą frakcję wyrzutową lewej komory ( $p = 0,001$ ) i mniejsze wartości NT pro-BNP ( $p = 0,002$ ) w porównaniu do chorych z  $APS < 10$ . Uzyskane wyniki pokazują wartość skali APS jako predyktora wielkości strefy zawału oraz funkcji lewej komory w obserwacji 6 miesięcznej. Jest to pierwsze badanie, w którym oceniano powyższą zależność z zastosowaniem oceny mięśnia sercowego w badaniu rezonansu magnetycznego.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

A. Dane bibliometryczne

Mój dorobek obejmuje:

- 67 prac oryginalnych, w tym 41 opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor (łącznie impact factor z prac oryginalnych = 124,503).
- 2 prace oryginalne w druku w czasopismach posiadających impact factor
- 6 opisów przypadków, w tym 4 opublikowane w czasopismach posiadających impact factor (łącznie impact factor = 20,974).
- 4 prace pogładowe
- 3 rozdziały w podręcznikach ( w tym 1 w podręczniku międzynarodowym)
- 79 streszczeń ze zjazdów (w tym 42 ze zjazdów międzynarodowych)
- 1 publikacja pełnotekstowa w suplemencie czasopisma (impact factor = 2,1)
- 3 listy do redakcji czasopism (impact factor = 9,897)

Całkowita punktacja (nie zawiera streszczeń, listów do redakcji, publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism, publikacji w druku):

**Impact Factor = 145, 477**

**KBN/MNiSW = 1127**

**IC = 375,657**

**Liczba cytowań: 351 (ISI Web of Science 1945-2012 z dnia 15.05.2012 r.)**

**Indeks Hirscha: 9 (ISI Web of Science 1945-2012 z dnia 15.05.2012 r.)**

**Liczba cytowań: 440 (Scopus z dnia 07.06.2012 r.)**

**Indeks Hirscha: 10 (Scopus z dnia 07.06.2012 r.)**

B. Tematyka prac badawczych

Głównym tematem moich prac badawczych jest diagnostyka i leczenie ostrych zespołów wieńcowych. Od roku 2003 współtworzyłem program interwencyjnego leczenia zawału serca na terenie Krakowa i małopolski. W szczególności koncentrowałem się na wdrożeniu strategii wczesnego podania leków przeciwplatekowych przed transportem do pracowni hemodynamiki. Owocem tych działań było utworzenie pierwszej sieci jednostek współpracujących w zakresie wczesnego podania abciximabu. Analiza wyników leczenia została opublikowana w 2007 roku w American Heart Journal (Rakowski T i wsp. *Early abciximab administration*

*before primary percutaneous coronary intervention improves infarct-related artery patency and left ventricular function in high-risk patients with anterior wall myocardial infarction: A randomized study.* Am Heart J. 2007;153:360-365. IF 3.649). Wspomniana publikacja posiada liczne cytacje w tym m.in. w wytycznych American College of Chest Physicians (Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines /8th edition/; Chest. 2008;133:708S-775S) oraz zaleceniach 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Circulation. 2010;122:S422-65). W kolejnych latach kontynuowałem badania dotyczące strategii leczenia pacjentów z zawałem serca co poza publikacjami wyników zaowocowało zaproszeniami do wygłoszenia wykładów o tej tematyce w Europie i USA oraz współautorstwem w artykułach poglądowych (m.in. Heart 2007, European Heart Journal Supplements 2008). W 2009 roku byłem członkiem zespołu ekspertów przygotowującego rekomendacje dotyczące kwalifikacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi do leczenia inwazyjnego i współautorem ich publikacji (Kardiol Pol. 2010;68:618-24). W roku 2011 zostałem zaproszony do współtworzenia rozdziału dotyczącego diagnostyki i leczenia zawału mięśnia sercowego w pierwszym europejskim podręczniku kardiologii interwencyjnej (Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine. The PCR-EAPCI Textbook; PCR Publishing 2012). Od 2011 roku wchodzę w skład grupy ekspertów tworzącej Małopolskie Centrum Koordynacji Leczenia Zawału Serca.

Tematyka badań z zakresu diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych dotyczy przede wszystkim:

- farmakoterapii wspomagającej w leczeniu zawału serca metodą przezskórnej interwencji wieńcowej ze szczególnym uwzględnieniem relacji czasowych pomiędzy podaniem leków a zabiegiem PCI
- oceny skuteczności dożylnych i doustnych leków przeciwplatekcyjnych w zawale serca
- indywidualnego doboru farmakoterapii wspomagającej dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poprzez analizę wyników leczenia w różnych grupach ryzyka
- oceny skuteczności nowych systemów trombektomii aspiracyjnej oraz nowych konstrukcji stentów wieńcowych podczas zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej w zawale serca

- oceny czynników wpływających na rokowanie chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi
- optymalizacji organizacji diagnostyki i leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi
- analizy przydatności metod oceny reperfuzji w zawale serca
- nieinwazyjnego obrazowania mięśnia sercowego w rezonansie magnetycznym serca u pacjentów po zawale serca

Pozostałe prace badawcze dotyczą:

- nieinwazyjnych metod obrazowania układu sercowo-naczyniowego, co zaowocowało m.in. zaproszeniem do przygotowania rozdziału dotyczącego zastosowania rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej w kardiologii (Kardiologia – co nowego?, pod redakcją: Jarosław D. Kasprzak, Michał Plewka, wyd. Cornetis Sp.z o.o., Wrocław, 2011, 12-26).
- chorych z chorobą niedokrwienną serca i schorzeniami współtowarzyszącymi (niewydolność nerek, reumatoidalne zapalenie stawów)
- ultrasonograficznej oceny tętnic szyjnych. Prace zakończone publikacjami m.in. w takich czasopismach jak Arthritis & Rheumatism czy European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.
- oceny współwystępowania choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy tętnic obwodowych

### C. Otrzymane nagrody i wyróżnienia

- 2007 – rozprawa doktorska z wyróżnieniem (Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum)
- 2008 – przyjęcie do Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (forum integracji dla młodych polskich kardiologów, którzy osiągnęli znaczący międzynarodowy sukces naukowy przed 40. rokiem życia)
- 2009 - Nagroda Zespołowa Wydziału Nauk Medycznych Polskiej Akademii Nauk za cykl prac dotyczących inwazyjnego leczenia zawału mięśnia sercowego w celu zmniejszenia śmiertelności poprzez tworzenie sieci współpracujących szpitali w Małopolsce.
- 2010 – Nagroda Zespołowa Prezydenta Miasta Krakowa w dziedzinie nauki i techniki

#### D. Udział w projektach badawczych

- Współwykonawca i koordynator ośrodków badania KBN: Wpływ abciximabu na reperfuzję miokardium u pacjentów ze świeżym zawałem serca leczonych wysoką nasycającą dawką klopidogrelu przed zabiegami pierwotnej angioplastyki wieńcowej PCI. Ogólnopolskie, randomizowane badanie kliniczne. Lata 2005-2008 (2 P05B 026 29).
- Współwykonawca: Ocena znaczenia klinicznego liczebności prekursorów komórek śródbłónka. Badanie z Centralnej Rezerwy Środków Badań Własnych. Lata 2004-2005 (CR/109/L)
- Współwykonawca: Endogeny inhibitor generacji tlenku azotu u młodych dorosłych osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego ujawnienia się choroby niedokrwiennej serca. Badanie statutowe UJ CM. Lata 2010-211(K/ZDS/001450).

#### E. Działalność ekspercka

2009 - członek zespołu przygotowującego rekomendacje dotyczące kwalifikacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi do leczenia inwazyjnego (Kardiol Pol. 2010;68:618-24).

2011- 2012 - współtwórca rozdziału dotyczącego diagnostyki i leczenia zawału mięśnia sercowego w pierwszym europejskim podręczniku kardiologii interwencyjnej (Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine. The PCR-EAPCI Textbook; PCR Publishing 2012).

od 2011 – członek grupy roboczej tworzącej Małopolskie Centrum Koordynacji Leczenia Zawału Serca

Członek zespołu redakcyjnego portalu [www.cardio.pl](http://www.cardio.pl)

#### F. Członkostwo w krajowych i międzynarodowych organizacjach i towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- European Society of Cardiology
- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)
- Klub 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



G. Współpraca międzynarodowa

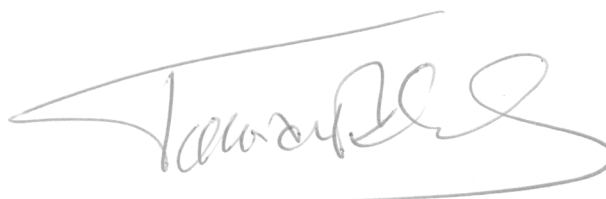
- Staż w zakresie kardiologii interwencyjnej – 2001r. Hospital Universitario. Hiszpania. 4 tygodnie.
- Współpraca w ramach grupy naukowej EGYPT Cooperation. Współpraca z wiodącymi europejskimi ośrodkami kardiologicznymi w zakresie analiz leczenia chorych z zawałem serca. Efektem współpracy jest powstanie wspólnej bazy danych oraz liczne publikacje naukowe.
- Współpraca z Cardiovascular Research Foundation (Nowy Jork, USA) w zakresie subanaliz badania HORIZONS AMI (publikacje w trakcie recenzji).

H. Referaty, wykłady podczas kongresów międzynarodowych: European Society of Cardiology; Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; American College of Cardiology; European Society of Cardiac Radiology; Interventional Cardiology: Annual International Symposium; Eurothrombosis Summit; New Frontiers of Interventional Cardiology (w tym wykłady w sesjach dydaktycznych akredytowanych przez European Board of Accreditation in Cardiology – EBAC)

I. Działalność organizacyjna

od 2002 – członek komitetu organizacyjnego międzynarodowego kongresu New Frontiers in Interventional Cardiology, Kraków

od 2011 – członek grupy ekspertów tworzącej Małopolskie Centrum Koordynacji Leczenia Zawału Serca



18.06.2012