

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Piotr Adamski

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

- 20.05.2011 – dyplom lekarza, Wydział Lekarski I, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- 29.06.2016 – dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Wpływ morfiny na farmakokinetkę i farmakodynamikę tikagreloru u pacjentów z zawałem serca - randomizowane badanie IMPRESSION”; promotor prof. dr hab. Marek Koziński. Tytuł doktora nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- **10.2013-04.2018** - asystent w Zakładzie Podstaw Medycyny Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
- **od 04.2018** - asystent w Katedrze Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

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. z 2018 r. poz. 1789)

A. Tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl publikacji powiązanych tematycznie pod tytułem "Ocena czynników klinicznych wpływających na farmakokinetykę oraz działanie przeciwplateletowe tikagreloru we wczesnej fazie leczenia ostrych zespołów wieńcowych"

B. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Obońska K, Buszko K, Krintus M, Sypniewska G, Marszał MP, Koziński M, Kubica J. Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients (PINPOINT): protocol for a prospective, observational, single-centre study. *BMJ Open* 2017; 7(4): e013218.

Wskaźnik Impact Factor: 2.413

Punktacja KBN/MNiSW: 35.000

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu bazy danych, zbieraniu i analizie danych, zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z jego recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

2. Adamski P, Sikora J, Laskowska E, Buszko K, Ostrowska M, Umińska JM, Sikora A, Skibińska N, Sobczak P, Adamska U, Roś D, Kubica A, Paciorek P, Marszał MP, Navarese EP, Gorog DA, Kubica J. Comparison of bioavailability and antiplatelet action of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: a prospective, observational, single-centre study. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186013.

Wskaźnik Impact Factor: 2.766

Punktacja KBN/MNiSW: 35.000

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu bazy danych, zbieraniu i analizie danych, zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z jego recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

3. Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Barańska M, Ostrowska M, Paciorek P, Navarese EP, Gorog DA, Kubica J. Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. Sci Rep. 2018; 8: 11746.

Wskaźnik Impact Factor: 4.122

Punktacja KBN/MNiSW: 40.000

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu bazy danych, zbieraniu i analizie danych, zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z jego recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

4. Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgoda P, Fabiszak T, Ostrowska M, Barańska M, Karczmarzka-Wódzka A, Navarese EP, Kubica J. Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. Sci Rep. 2019; 9: 3924.

Wskaźnik Impact Factor: 4.122

Punktacja KBN/MNiSW: 40.000

Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, stworzeniu bazy danych, zbieraniu i analizie danych, zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, przygotowaniu tabel i ryciny, napisaniu manuskryptu oraz korespondencji z jego recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Sumaryczna wartość punktacji prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

Wskaźnik Impact Factor: 13.423

Punktacja KBN/MNiSW: 150.000

C. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie

Ostre zespoły wieńcowe (ang. *acute coronary syndromes*, ACS) stanowią heterogenną grupę rozpoznań klinicznych różniących się epidemiologią oraz częściowo rokowaniem. Spośród ACS tradycyjnie wyróżnia się zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) oraz ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*, NSTEMI-ACS), w skład których wchodzi zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI) i niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*, UA). Podział ten jest bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, gdyż determinuje tryb oraz sposób postępowania diagnostycznego oraz leczniczego [1,2].

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w zakresie farmakologicznego leczenia ACS. Przełożyło się to bezpośrednio na poprawę wyników leczenia i przeżywalności chorych z ACS [3,4]. Terapia przeciwplatekowa stanowi podstawę leczenia pacjentów z ostrymi incydentami wieńcowymi, ponieważ patofizjologia ACS w dużej mierze związana jest z nadmierną aktywacją i agregacją płytek krwi prowadzącymi do tworzenia się skrzeplin w świetle tętnic wieńcowych [5]. Skutkuje to upośledzeniem przepływu krwi przez te naczynia i może prowadzić do niedokrwienia oraz martwicy miokardium.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) odnośnie leczenia ACS zalecają stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej składającej się z kwasu acetylosalicylowego oraz inhibitora receptora P2Y₁₂ [1,2]. U większości pacjentów z ACS antagonistami receptora P2Y₁₂ z wyboru są prasugrel lub tikagrelor. Ograniczona dostępność prasugrelu oraz szersze ograniczenia co do jego stosowania sprawiły, że w codziennej praktyce klinicznej preferowanym w ACS inhibitorem receptora P2Y₁₂ jest tikagrelor. Wyjściowo stosuje się doustną dawkę nasycającą 180 mg tikagreloru, następnie kontynuując lek w dawce 90 mg dwa razy dziennie [1,2].

U osób w stabilnym stanie klinicznym tikagrelor ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego oraz charakteryzuje się silnym hamowaniem funkcji płytek krwi o wczesnym początku. Tikagrelor jest substancją czynną i wywiera bezpośrednie działanie przeciwplatekowe poprzez odwracalne blokowanie płytkowego receptora P2Y₁₂. Ulega on też szybkiemu metabolizmowi do 10 różnych metabolitów, spośród których jedynie AR-C124910XX wykazuje aktywność przeciwplatekową. Tikagrelor jest metabolizowany

głównie przez cytochromy CYP3A4 i CYP3A5, a jego aktywny metabolit w niedługim czasie osiąga stężenie w osoczu równe 35-40% stężenia tikagreloru [6-8]. AR-C124910XX wykazuje działanie przeciwplatekcyjne o sile porównywalnej do działania leku macierzystego, przez co w istotny sposób odpowiada za osiągnięty stopień zahamowania funkcji płytek krwi. U zdrowych ochotników stopień ograniczenia reaktywności płytek krwi przez tikagrelor i jego aktywny metabolit jest proporcjonalny do stężeń tych substancji w osoczu [6-8]. U pacjentów z ACS związek ten przestaje mieć charakter liniowy, co dodatkowo nakłada się na zaburzenia wchłaniania tikagreloru obserwowane u części tych chorych.

U większości chorych z ACS, również u tych leczonych przy pomocy przezskórnych interwencji wieńcowych (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI), tikagrelor umożliwia szybkie i efektywne ograniczenie reaktywności płytek krwi. Jednakże u pewnego odsetka chorych początek działania przeciwplatekcyjnego tikagreloru może być opóźniony, a samo hamowanie funkcji płytek krwi osłabione [9-11]. Zjawisko to określa się mianem wysokiej reaktywności płytek krwi (ang. *high platelet reactivity*, HPR) i rozpoznawane jest ono na podstawie przekroczenia wartości progowych ustalonych indywidualnie dla każdej z metod oceny funkcji płytek krwi (test VASP > 50%, analizator Multiplate > 46 U) [12,13]. Niewystarczająca odpowiedź na leczenie tikagrelorem jest najczęściej obserwowana w ACS w ciągu pierwszych godzin po podaniu dawki nasycającej tego leku [9-11]. Okres ten często pokrywa się z okresem leczenia inwazyjnego oraz okresem następującym bezpośrednio po nim, co może być związane z gorszym rokowaniem. HPR jest bowiem uznanym czynnikiem ryzyka zakrzepicy w stencie, która jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem PCI. Raportowano również związek HPR z podwyższonym ryzykiem ponownego zawału serca oraz zwiększoną śmiertelnością [12,13].

Morfina jest stosowana u chorych z zawałem serca celem ograniczenia dolegliwości bólowych w klatce piersiowej oraz sedacji pacjenta. Stosowanie morfiny u tych pacjentów prowadzi jednak do istotnego upośledzenia wchłaniania tikagreloru, co skutkuje osłabieniem i opóźnieniem jego działania przeciwplatekcyjnego [10]. Wnioski te pochodzą z będącego tematem mojej rozprawy doktorskiej badania IMPRESSION. Podczas retrospektywnej analizy danych zebranych podczas tej próby klinicznej moją uwagę zwracał fakt, iż obserwowanej niejednorodności w farmakokinetyce tikagreloru oraz jego działaniu przeciwplatekowym nie można było w całości wytłumaczyć samym zastosowaniem morfiny. Mając na uwadze istotne znaczenie kliniczne upośledzonej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe w ACS postanowiłem, aby moje dalsze prace badawcze stanowiły rozwinięcie wcześniejszej działalności naukowej i skupiły się na poszukiwaniu innych

czynników mogących w sposób istotny zaburzać profil farmakokinetyczny tikagreloru oraz osłabiać jego działanie przeciwplatekcyjne we wczesnej fazie leczenia ACS. Efektem tych prac są 4 manuskrypty opublikowane w latach 2017-2019 w międzynarodowych czasopismach naukowych publikujących prace recenzowane. We wszystkich z tych publikacji jestem pierwszym autorem oraz autorem odpowiedzialnym za korespondencję z recenzentami.

Praca 1.

Pierwsza praca wchodząca w skład cyklu publikacji szczegółowo opisuje przesłanki naukowe do przeprowadzenia pierwszego na świecie bezpośredniego i prospektywnego porównania profilu farmakokinetycznego oraz farmakodynamicznego tikagreloru u leczonych inwazyjnie pacjentów ze STEMI i NSTEMI – badanie *Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients* (akronim badania PINPOINT; nr prospektywnej rejestracji badania w rejestrze prób klinicznych [clinicaltrials.gov: NCT02602444](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02602444)) [14]. Praca prezentuje także wyniki badania pilotażowego, które wskazało na istnienie różnic w dostępności biologicznej tikagreloru pomiędzy chorymi ze STEMI i NSTEMI podczas wczesnej fazy leczenia zawału serca.

Próba kliniczna PINPOINT została zaprojektowana jako jednośrodkowe, prospektywne badanie IV fazy. Przedstawiona została tutaj metodologia badawcza uwzględniająca opis analizy farmakokinetycznej tikagreloru oraz jego aktywnego metabolitu (AR-C124910XX) przy wykorzystaniu chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Ponadto praca zawiera informacje na temat sposobu oceny farmakodynamicznej przy wykorzystaniu dwóch różnych metod oceny funkcji płytek krwi zalecanych w światowych konsensusach eksperckich - testu VASP oraz analizatora Multiplate. Co ważne, na przedstawionej w tej publikacji metodologii opierały się następnie pozostałe prace wchodzące w skład niniejszego cyklu publikacji.

W manuskrypcie przedstawiono charakterystykę populacji włączonej do próby klinicznej PINPOINT w ramach badania pilotażowego, w skład którego weszło kolejnych 45 pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy z rozpoznaniem ostrego zawału serca i spełniających kryteria włączenia do badania. Dane uzyskane w trakcie badania pilotażowego umożliwiły oszacowanie ostatecznej liczebności badanej populacji wymaganej do adekwatnej oceny statystycznej predefiniowanego punktu końcowego tej próby klinicznej, tj. ilości tikagreloru, który uległ wchłonięciu z przewodu pokarmowego we wczesnej fazie leczenia zawału serca, co wyrażone zostało jako pole pod krzywą stężenia leku w trakcie pierwszych 6 godzin od momentu

podania dawki nasycającej tikagreloru (AUC_{0-6}).

Już na etapie badania pilotażowego zarysowały się istotne różnice w AUC_{0-6} tikagreloru w zależności od typu rozpoznanego zawału serca (STEMI vs. NSTEMI: 2382 ± 2282 vs. 6406 ± 4082 ng*h/mL). Jednocześnie stwierdzono, iż celem spełnienia założonych kryteriów oceny statystycznej konieczne było kontynuowanie badania celem rozszerzenia grupy badanej o kolejnych chorych.

Praca 2.

Druga praca wchodząca w skład cyklu publikacji przedstawia ostateczne wyniki próby klinicznej PINPOINT, która była pierwszym badaniem na świecie prospektywnie dokumentującym istotne różnice w dostępności biologicznej oraz działaniu przeciwplatek tikagreloru występujące pomiędzy pacjentami ze STEMI i NSTEMI we wstępnej fazie leczenia zawału serca [15].

Do badania włączono kolejnych 73 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy z powodu zawału serca. W skład badanej populacji wchodziło 49 chorych ze STEMI i 24 z NSTEMI. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce klinicznej pomiędzy badanymi grupami. U wszystkich pacjentów jako inhibitor płytkowego receptora P2Y₁₂ zastosowano tikagrelor w dawce nasycającej 180 mg. Próbkę krwi do oceny stężeń tikagreloru i jego metabolitu oraz oceny reaktywności płytek krwi pobierane były od uczestników badania zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem (tj. przed podaniem dawki nasycającej tikagreloru, a następnie 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 i 12 godzin po dawce nasycającej).

Badanie PINPOINT wykazało o 38% niższą dostępność biologiczną tikagreloru w trakcie pierwszych 6 godzin po podaniu dawki nasycającej u pacjentów ze STEMI w porównaniu z chorymi z NSTEMI (predefiniowany pierwszorzędowy punkt końcowy - AUC_{0-6} tikagreloru: 2491 [344 - 5587] vs. 3991 [1406 - 9284] ng*h/mL; $p = 0.038$). U pacjentów ze STEMI obserwowano także proporcjonalnie mniejszą dostępność aktywnego metabolitu tikagreloru (AUC_{0-6} AR-C124910XX: 473 [0 - 924] vs. 712 [346 - 1616] g*h/mL; różnica pomiędzy badanymi grupami: 34%; $p = 0.027$). Po upływie 12 godzin od podania dawki nasycającej pacjenci z NSTEMI nadal charakteryzowali się wyższymi AUC tikagreloru i jego metabolitu, jednak różnice te były już mniejsze i nie osiągnęły istotności statystycznej. Ponadto u osób ze STEMI stwierdzono opóźnienie uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu do 240 minut po dawce nasycającej w porównaniu ze 150 minutami u pacjentów z NSTEMI ($p = 0.012$). Jednocześnie stężenia maksymalne leku i jego metabolitu nie różniły

się istotnie pomiędzy badanymi grupami w okresie do 12 godzin od początku leczenia. Powyższe obserwacje mają najprawdopodobniej podłoże wieloczynnikowe i związane są z opóźnionym wchłanianiem tikagreloru z przewodu pokarmowego u pacjentów ze STEMI. Jako potencjalne wytłumaczenie tego stanu należy wymienić cięższy z reguły przebieg kliniczny STEMI oraz bardziej nasiloną hipoperfuzję przewodu pokarmowego. Warto podkreślić jest to, że pomiędzy badanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stosowania morfiny, leku opóźniającego wchłanianie tikagreloru z przewodu pokarmowego u pacjentów z zawałem serca.

Ocena reaktywności płytek krwi przy wykorzystaniu dwóch metod (test VASP oraz analizator Multiplate) zgodnie wykazała niższy stopień zahamowania aktywacji płytek krwi po dawce nasycającej tikagreloru u pacjentów ze STEMI, pomimo braku różnic w wyjściowej reaktywności płytek pomiędzy grupami STEMI i NSTEMI. Większa aktywacja płytek krwi u pacjentów ze STEMI obserwowana była w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu dawki nasycającej tikagreloru, choć nie we wszystkich punktach czasowych różnice pomiędzy grupami osiągały istotność statystyczną. Dodatkowo pacjenci ze STEMI w porównaniu z chorymi z NSTEMI potrzebowali 90 minut więcej aby osiągnąć stopień zahamowania płytek krwi poniżej progów przyjętych dla HPR (VASP: 2.5 [1.0 - 6.0] vs. 1.0 [0.5 - 2.0] godz., $p = 0.004$; Multiplate: 2.0 [0.5 - 3.0] vs. 0.5 [0.5 - 2.0] godz., $p = 0.029$). Wraz z upływem czasu od dawki nasycającej tikagreloru różnice w reaktywności płytek krwi stopniowo zanikały. Wydłużenie czasu potrzebnego do uzyskania adekwatnej inhibicji płytek krwi obserwowane u pacjentów ze STEMI wydaje się wynikać z obserwowanej u tych chorych ograniczonej oraz opóźnionej dostępności biologicznej tikagreloru i jego metabolitu.

Praca 3.

Trzecia praca wchodząca w skład cyklu publikacji przedstawia wyniki analizy mającej na celu identyfikację czynników klinicznych wpływających na stopień metabolizmu tikagreloru we wczesnej fazie leczenia ACS [16].

Badanie miało charakter analizy indywidualnych danych farmakokinetycznych pochodzących od 117 pacjentów z ACS będących uczestnikami dwóch prospektywnych prób klinicznych przeprowadzonych w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy (i. opisane powyżej badanie PINPOINT: 73 pacjentów z zawałem serca; ii. randomizowane badanie kliniczne oceniające wpływ rozkruszania tabletek tikagreloru na jego farmakokinetykę i farmakodynamikę u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową

[nr prospektywnej rejestracji badania w rejestrze prób klinicznych clinicaltrials.gov: NCT02612116]: 48 pacjentów z UA) [15,17].

AR-C124910XX jest jedynym metabolitem tikagreloru wykazującym działanie przeciwplatekcyjne i pełni istotną rolę w uzyskiwaniu odpowiedniego stopnia zahamowania funkcji płytek krwi. Jak wspomniano we wprowadzeniu, po przyjęciu dawki nasycającej tikagrelor ulega szybkiemu metabolizmowi, a stężenie AR-C124910XX w osoczu osiąga około 35-40% stężenia tikagreloru.

Zgodnie z dostępną literaturą stopień metabolizmu tikagreloru wyrażony został w tej pracy jako stosunek AUC jego metabolitu (AUC_M) do AUC tikagreloru (AUC_T). Parametry farmakokinetyczne oceniano w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu dawki nasycającej tikagreloru.

Spośród 16 ocenianych cech klinicznych dla których przeprowadzono analizę regresji liniowej, niezależnymi predyktorami występowania upośledzonego metabolizmu tikagreloru okazały się być 3 zmienne: diagnoza STEMI względem rozpoznania NSTEMI-ACS ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -3.7%, 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] od -5.5% do -1.8%, $p = 0.0001$), cukrzyca ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -2.3%, 95% CI od -4.6% do -0.03%, $p = 0.048$) oraz zastosowanie morfiny ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -3.0%, 95% CI od -5.0% do -1.0%, $p = 0.004$). Przeprowadzona następnie analiza regresji wielorakiej potwierdziła, że zarówno diagnoza STEMI ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -6.8%, 95% CI od -10.9% do -2.8%, $p < 0.001$) jak i obecność cukrzycy ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -5.5%, 95% CI od -9.8% do -1.2%, $p = 0.013$) związane były ze zmniejszonym metabolizmem tikagreloru w trakcie pierwszych 6 godzin po podaniu dawki nasycającej tego leku. Na tym etapie analizy nie potwierdzono negatywnego wpływu morfiny na stopień przekształcania tikagreloru w AR-C124910XX, co pozostaje zgodne z dostępną wiedzą odnośnie odmiennych szlaków metabolicznych tych substancji.

W oparciu o dostępną literaturę przeprowadzono następnie dodatkową analizę regresji wielorakiej, która oprócz zmiennych wskazanych w niniejszym badaniu uwzględniała też czynniki wskazywane w raportach z innych prób klinicznych jako potencjalnie mające wpływ na metabolizm tikagreloru. Diagnoza STEMI ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -8.2%, 95% CI od -12.4% do -4.0%, $p = 0.0002$) oraz cukrzyca ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: -5.9%, 95% CI od -10.3% do -1.6%, $p = 0.008$) ponownie związane były z niższym $\frac{AUC_M}{AUC_T}$. Ponadto analiza ta wskazała aktualne palenie papierosów jako

potencjalny czynnik zwiększający transformację tikagreloru do jego aktywnego metabolitu ($\frac{AUC_M}{AUC_T}$: 4.2%, 95% CI od 0.2% do 8.3%, $p = 0.04$).

Praca 4.

Czwarta praca wchodząca w skład cyklu publikacji dotyczy identyfikacji czynników klinicznych związanych z występowaniem HPR podczas leczenia tikagrelorem u pacjentów z ACS leczonych inwazyjnie [18]. Pacjenci poddawani PCI wymagają efektywnego leczenia przeciwplatekowego, gdyż zbyt słabe hamowanie funkcji płytek krwi u tych chorych, wyrażone jako HPR, jest znanym czynnikiem ryzyka potencjalnie zagrażających życiu powikłań zakrzepowych takich jak zakrzepica w stencie czy ponowny zawał serca.

Niniejsze badanie miało na celu próbę wskazania prostych do rozpoznania zmiennych klinicznych mogących ułatwić identyfikację chorych najbardziej zagrożonych wystąpieniem HPR. W ramach tego projektu przeprowadzono analizę indywidualnych danych farmakodynamicznych uzyskanych od 102 leczonych inwazyjnie pacjentów z ACS, którzy uczestniczyli w dwóch prospektywnych próbach klinicznych przeprowadzonych w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy (i. opisane powyżej badanie PINPOINT: 54 pacjentów z zawałem serca; ii. opisane powyżej randomizowane badanie kliniczne NCT02612116: 48 pacjentów z UA) [15,17]. Analizie poddano reaktywność płytek krwi ocenianą przy wykorzystaniu analizatora Multiplate w 60 oraz 120 minucie po podaniu dawki nasycającej tikagreloru, tj. w punktach czasowych powszechnie wykorzystywanych do oceny odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe we wstępnym okresie leczenia ACS.

Rozpoznanie STEMI względem NSTEMI-ACS (iloraz szans [ang. *odds ratio*, OR] 10.55, 95% CI 4.00-27.80, $p = 0.00001$), zastosowanie morfiny (OR 13.63, 95% CI 4.78-38.86, $p = 0.000001$), użycie niepokruszonych względem pokruszonych tabletek tikagreloru (OR 26.11, 95% CI 3.37-201.99, $p = 0.002$) oraz liczba płytek krwi przy przyjęciu do szpitala (OR 1.01, 95% CI 1.00-1.02, $p = 0.025$) były związane z podwyższonym OR wystąpienia HPR godzinę po przyjęciu dawki nasycającej 180 mg tikagreloru. Po upływie 2 godzin od początku leczenia jedynie diagnoza STEMI względem NSTEMI-ACS (OR 9.29, 95% CI 2.70 - 31.89, $p = 0.0004$), podanie morfiny (OR 9.63, 95% CI 2.93-31.59, $p = 0.0002$) oraz ilość płytek krwi przy przyjęciu do szpitala (OR 1.01, 95% CI 1.00-1.02, $p = 0.028$) wciąż wykazywały związek z podwyższonym ilorazem szans wystąpienia HPR.

Celem weryfikacji uzyskanych wyników wykorzystano regresję wieloraką krokową wsteczną. W zastosowanym modelu zarówno 60 jak i 120 minut po dawce nasycającej

tikagreloru jedynie rozpoznanie STEMI oraz podanie morfiny pozostały związane z podwyższonym ilorazem szans wystąpienia HPR u chorych z ACS (STEMI_{1h}: OR 6.26, 95% CI 2.15 - 18.27, p = 0.0008; STEMI_{2h}: OR 5.04, 95% CI 1.32 - 19.32, p = 0.018; morfina_{1h}: OR 8.17, 95% CI 2.62-25.46, p = 0.0003; morfina_{2h}: OR 5.20, 95% CI 1.43-18.99, p = 0.013).

W ostatnim etapie analizy wykorzystano uogólnione równania estymacyjne (ang. *generalized estimating equation*, GEE) dla pomiarów powtarzanych danych klasteryzowanych w strukturze dwupoziomowej. Poza potwierdzeniem istotnego wpływu STEMI oraz stosowania morfiny na występowanie HPR we wczesnej fazie leczenia tikagrelorem u pacjentów z ACS, model ten wykazał istotny wpływ wyjściowej reaktywności płytek krwi na szanse wystąpienia HPR w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu tikagreloru. Ponadto obserwowano 83% redukcję szans wystąpienia HPR wraz z upływem czasu pomiędzy 1 a 2 godziną po przyjęciu dawki nasycającej tikagreloru (OR 0.17, 95% CI 0.06 - 0.50, p = 0.001).

Wynikiem tej pracy było wskazanie rozpoznania STEMI oraz jednoczesnego stosowania tikagreloru i morfiny jako najsilniejszych predyktorów wystąpienia HPR w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu dawki nasycającej tikagreloru u chorych z ACS. Wykazano też, że wraz ze wzrostem ilości płytek krwi stwierdzanej przy przyjęciu do szpitala wzrastają szanse wystąpienia HPR, aczkolwiek związek ten nie został potwierdzony we wszystkich wykorzystanych modelach statystycznych.

Podsumowanie

Nowoczesne leczenie ACS w dużej mierze opiera się na terapii przeciwplatekowej z użyciem tikagreloru. Wynika to z wysokiej skuteczności klinicznej tego leku, która udokumentowana została dla szerokiego spektrum pacjentów z ACS [4]. Pomimo tego u części chorych korzystny profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny tikagreloru może ulegać zaburzeniu prowadząc do upośledzonej odpowiedzi przeciwplatekowej we wczesnych godzinach leczenia, co z kolei może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych ACS i PCI [9-13,15].

Wnioski płynące z prac wchodzących w skład przedstawionego powyżej cyklu publikacji nakazują zwrócić szczególną uwagę na pacjentów leczonych tikagrelorem z powodu STEMI. W ostrej fazie zawału serca obserwuje się u tych chorych upośledzenie zarówno wchłaniania jak i metabolizmu tikagreloru [14-16]. W efekcie w pierwszych godzinach po przyjęciu dawki nasycającej tikagreloru pacjenci ci mogą być szczególnie

narażeni na występowanie HPR. Należy też pamiętać, iż nawet do 45% pacjentów ze STEMI otrzymuje morfinę, co może dodatkowo wpływać negatywnie na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny tikagreloru we wczesnym okresie leczenia [10,14,18,19].

Jak wynika z przedstawionego cyklu publikacji, obecność cukrzycy u pacjentów z ACS negatywnie wpływa na stopień przekształcania tikagreloru w jego aktywny metabolit w pierwszych godzinach po podaniu dawki nasycającej [16]. Mechanizm stojący za tą obserwacją oraz jej znaczenie kliniczne pozostają niejasne i wymagają dalszej oceny. Konieczność wyjaśnienia tej kwestii jest niezwykle ważna z uwagi na wysoką częstość występowania cukrzycy u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca - może ona być obecna nawet u 25-30% pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS [20].

Kolejnym potencjalnie istotnym klinicznie wnioskiem płynącym z powyższego cyklu prac jest stwierdzenie wzrostu szans na wystąpienie HPR po dawce nasycającej tikagreloru wraz ze wzrostem ilości płytek krwi ocenianych przy przyjęciu do szpitala u pacjentów z ACS [18]. Dotychczas podobną zależność raportowano dla fazy leczenia przewlekłego ACS [21,22]. Należy zaznaczyć, że związek ilości płytek krwi z HPR w trakcie leczenia tikagrelorem wydaje się być słabszy niż ten obserwowany w przypadku rozpoznania STEMI lub jednoczesowego stosowania morfiny. Pomimo tego parametr ten może być użyteczny w ocenie ryzyka HPR na wczesnym etapie leczenia z uwagi na swą powszechną dostępność.

Podsumowując niniejsze osiągnięcie naukowe należy zwrócić uwagę, że opisywane badania z założenia oceniać miały farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru, stąd liczebność poszczególnych badań nie była wystarczająca do wyciągania wniosków odnośnie klinicznych punktów końcowych. Innym ograniczeniem dotyczącym tego cyklu prac był brak danych odnośnie stężenia hemoglobiny glikowanej, co mogłoby umożliwić bardziej obiektywną ocenę wpływu cukrzycy na badane parametry.

Poznanie czynników klinicznych wpływających na upośledzenie farmakokinetyki i działania przeciwplatekowego tikagreloru może w przyszłości pomóc w dokładniejszym poznaniu mechanizmów odpowiedzialnych za te zjawiska, co potencjalnie może być wykorzystane w celu optymalizacji leczenia przeciwplatekowego u pacjentów zagrożonych HPR we wczesnym okresie leczenia ACS.

Wnioski

1. Dostępność biologiczna tikagreloru oraz jego aktywnego metabolitu w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu dawki nasycającej tikagreloru jest o ponad 1/3 niższa u pacjentów ze STEMI w porównaniu z chorymi z NSTEMI.
2. Działanie przeciwplatekawe tikagreloru w trakcie pierwszych 4 godzin po podaniu dawki nasycającej jest istotnie słabsze u chorych ze STEMI w porównaniu z pacjentami z NSTEMI, co wydaje się odzwierciedlać upośledzone wchłanianie tego leku i jego niższą dostępność obserwowaną w STEMI w tym okresie.
3. Różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice tikagreloru obserwowane pomiędzy pacjentami ze STEMI i NSTEMI zanikają stopniowo wraz z upływem czasu od podania dawki nasycającej.
4. U pacjentów z ACS rozpoznanie STEMI oraz obecność cukrzycy są związane z upośledzeniem metabolizmu tikagreloru w trakcie pierwszych 6 godzin po przyjęciu dawki nasycającej.
5. Spośród prostych do oceny czynników klinicznych rozpoznanie STEMI oraz jednoczesne stosowanie morfiny i tikagreloru są najsilniej związane ze zwiększonymi szansami wystąpienia HPR w ciągu pierwszych 2 godzin po zastosowaniu dawki nasycającej tikagreloru w ACS.
6. Wraz ze wzrostem ilości płytek krwi stwierdzanej przy przyjęciu do szpitala wzrastają szanse wystąpienia HPR w trakcie 2 pierwszych godzin leczenia tikagrelorem w ACS.

Piśmiennictwo cytowane w omówieniu publikacji wymienionych w punkcie 4:

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2): 119-177.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(3): 267-315.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001-2015.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361(11): 1045-1057.
5. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013; 34(10): 719-728.

6. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006; 27(9): 1038-1047.
7. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(9): 1514-1521.
8. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(11): 1125-1138.
9. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(15): 1601-1606.
10. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 245-252.
11. Koziński M, Ostrowska M, Adamski P, et al. Which platelet function test best reflects the in vivo plasma concentrations of ticagrelor and its active metabolite? The HARMONIC study. *Thromb Haemost*. 2016; 116(6): 1140-1149.
12. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(24): 2261-2273.
13. Aradi D, Collet JP, Mair J, et al. Platelet function testing in acute cardiac care - is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost*. 2015; 113(2): 221-230.
14. Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, et al. Comparison of Ticagrelor Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in STEMI and NSTEMI Patients (PINPOINT): protocol for a prospective, observational, single-centre study. *BMJ Open* 2017; 7(4): e013218.
15. Adamski P, Sikora J, Laskowska E, et al. Comparison of bioavailability and antiplatelet action of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: a prospective, observational, single-centre study. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186013.
16. Adamski P, Buszko K, Sikora J, et al. Metabolism of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes. *Sci Rep*. 2018; 8: 11746.
17. Niezgodą P, Sikora J, Barańska M, et al. Crushed sublingual versus oral ticagrelor administration strategies in patients with unstable angina. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study. *Thromb Haemost*. 2017; 117(4): 718-726.
18. Adamski P, Buszko K, Sikora J, Niezgodą P, Fabiszak T, Ostrowska M, Barańska M, Karczmarzka-Wódzka A, Navarese EP, Kubica J. Determinants of high platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor. *Sci Rep*. 2019; 9: 3924.
19. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104(9): 727-734.
20. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003; 108(13): 1655-1661.

21. Verdoia M, Sartori C, Pergolini P, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity with ticagrelor in ACS patients undergoing stent implantation. *Vascul Pharmacol.* 2016; 77: 48-53.

22. Winter MP, Schneeweiss T, Cremer R, et al. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest.* 2019; doi: 10.1111/eci.13102.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

Pracę naukowo-badawczą rozpocząłem w roku 2013 w zespole pod kierownictwem prof. dr. hab. Jacka Kubicy. Głównym tematem projektów naukowych, w których brałem dotychczas udział było leczenie przeciwplateletowe u pacjentów ACS.

Za moje najważniejsze osiągnięcie naukowe przed uzyskaniem stopnia doktora uważam badanie IMPRESSION, stanowiące jednocześnie temat mojej rozprawy doktorskiej. Badanie to było pierwszą randomizowaną próbą kliniczną na świecie, która udokumentowała negatywny wpływ morfiny na wchłanianie oraz działanie przeciwplateletowe tikagreloru u pacjentów z ostrym zawałem serca. Wyniki tego badania opublikowane zostały w 2016 roku w *European Heart Journal* (wskaźnik Impact Factor 20.212), jednym z najbardziej prestiżowych czasopism kardiologicznych na świecie. W publikacji tej status równorzędnego pierwszego autora dzieliłem z prof. dr. hab. Jackiem Kubicą. Za powyższy manuskrypt zostałem uhonorowany Nagrodą Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Gdańsku dla młodych naukowców za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w 2016 roku w kategorii nauk medycznych. Ponadto wyniki badania IMPRESSION przyczyniły się do obniżenia klasy zaleceń dla stosowania morfiny z klasy I do klasy IIa w oficjalnych wytycznych ESC odnośnie postępowania w STEMI. W sumie projekt ten zaowocował 3 publikacjami o łącznej punktacji KBN/MNiSW 81.000 oraz całkowitym wskaźniku Impact Factor 22.071 [A3, A4, B1 wg poniższego wykazu publikacji, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego].

Po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych kontynuowałem prace nad zagadnieniami związanymi z farmakokinetyką oraz farmakodynamiką leków przeciwplateletowych u pacjentów z ACS. Najważniejsze projekty oraz ich główne wnioski przedstawiam poniżej.

Najważniejszą implikacją badania HARMONIC było wykazanie, że wyniki oznaczeń reaktywności płytek krwi przy wykorzystaniu każdego z 3 zalecanych testów oceny ich funkcji (VASP, VerifyNow, Multiplate) wykazują porównywalny związek ze stężeniem tikagreloru w osoczu. Wskazuje to na brak konieczności jednoczesowego stosowania więcej niż jednej metody oceny reaktywności płytek krwi celem dodatkowego monitorowania

związku między farmakokinetyką i działaniem przeciwplatek tikagreloru. Efektem projektu była 1 publikacja, punktacja KBN/MNiSW 40.000, wskaźnik Impact Factor 5.627 [A6].

Badanie ELECTRA jako pierwsze randomizowane badanie na świecie wykazało brak różnic w reaktywności płytek krwi pomiędzy pacjentami leczonymi standardową (2 x 90 mg) i zredukowaną (2 x 60 mg) dawką podtrzymującą tikagreloru miesiąc po zawale serca. Wyniki tego badania stanowią podstawę do zaprojektowania wielośrodkowego badania klinicznego, które miałyby na celu ocenę czy redukcja dawki podtrzymującej tikagreloru u stabilnych pacjentów po zawale serca umożliwia zmniejszenie ilości działań niepożądanych przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku. Badanie ELECTRA było współfinansowane z Grantu dla Młodych Naukowców 2016 pod patronatem Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, którego byłem beneficjentem (kierownik grantu). Efektem projektu były 2 prace opublikowane w *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, będącym jednym z nowych organów wydawniczych ESC (według oficjalnej informacji podanej przez wydawcę czasopisma ma ono po raz pierwszy otrzymać wskaźnik Impact Factor latem 2019 roku) [B7,B8].

Projekt UNICORN miał na celu ocenę różnych aspektów leczenia przeciwplatekowego u pacjentów po przebytych pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia w przebiegu zawału serca, którzy leczeni byli przy pomocy łagodnej hipotermii terapeutycznej. U pacjentów tych obserwowano wyraźne opóźnienie oraz zmniejszenie wchłaniania tikagreloru w porównaniu z pacjentami z zawałem serca niewymagającymi stosowania hipotermii leczniczej. Powyższa obserwacja może stanowić częściowe wytłumaczenie dla podwyższonej częstości występowania powikłań zakrzepowych zawału serca i PCI raportowanych u pacjentów leczonych przy wykorzystaniu hipotermii terapeutycznej. Dodatkowo w ramach projektu zaobserwowano występowanie opóźnienia w rejestracji zmian temperatury głębokiej ciała gdy była ona mierzona w pęcherzu moczowym w porównaniu z pomiarem temperatury w przelyku. Informacja ta jest niezwykle istotna z punktu widzenia optymalizacji kontroli temperatury ciała pacjentów poddawanych hipotermii leczniczej. W sumie projekt ten zaowocował 3 publikacjami o łącznej punktacji KBN/MNiSW 46.000 oraz całkowitym wskaźniku Impact Factor 2.678 [A15,A16,B3].

Trwająca obecnie próba kliniczna DRAGON ma na celu porównanie zmienności dobowej reaktywności płytek krwi u pacjentów z zawałem serca leczonych tikagrelorem i prasugrelem. Badanie to jest próbą odpowiedzi na pytanie, który z 2 zalecanych przez

wytyczne leków przeciwplatekowych zapewnia bardziej równomierne hamowanie funkcji płytek krwi w trakcie doby podczas pierwszych dni po zawale serca.

Podczas pracy przy powyższych projektach naukowych miałem okazję współpracować z uznanymi na świecie autorytetami w zakresie kardiologii i leczenia przeciwplatekowego, takimi jak prof. Jolanta Siller-Matula i prof. Bernd Jilma (Uniwersytet Medyczny w Wiedniu), prof. Dimitros Alexopoulos (Uniwersytet Narodowy w Atenach) oraz prof. Diana Gorog (Imperial College w Londynie). Szczegóły wszystkich powyższych projektów wraz z opisem mojego udziału w każdym z nich opisałem w punkcie F. znajdującym się poniżej.

A. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych, znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Sumaryczna wartość punktacji prac naukowych, które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt. 4, a znajdują się w bazie Journal Citation Reports wynosi:

Wskaźnik Impact Factor: 58.158 (w tym za listy do redakcji 2.942)

Punktacja KBN/MNiSW: 405.000 (w tym za listy do redakcji 30.000)

1. Ostrowska M, Adamski P, Koziński M, Navarese EP, Fabiszak T, Grzešek G, Paciorek P, Kubica J. Off-target effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *Cardiol J.* 2014; 21(5): 458-464.

Wskaźnik Impact Factor: 1.062

Punktacja KBN/MNiSW: 20.000

2. Adamski P, Koziński M, Ostrowska M, Fabiszak T, Navarese EP, Paciorek P, Grzešek G, Kubica J. Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors. *Thromb Haemost.* 2014; 112(2): 224-242.

Wskaźnik Impact Factor: 4.984

Punktacja KBN/MNiSW: 40.000

3. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Koziński M, Obońska K, Laskowska E, Obońska E, Grzešek G, Winiarski P, Paciorek P. Influence of Morphine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction (IMPRESSION): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 198.

[Dwóch równorzędnych pierwszych autorów].

Wskaźnik Impact Factor: 1.859

Punktacja KBN/MNiSW: 25.000

4. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, Stankowska K, Buszko K, Navarese EP, Jilma B, Siller-Matula JM, Marszał MP, Rość D, Koziński M. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 245-252.

[Dwóch równorzędnych pierwszych autorów].

Wskaźnik Impact Factor: 20.212

Punktacja KBN/MNiSW: 50.000

5. Kubica J, Kubica A, Jilma B, Adamski P, Hobl EL, Navarese EP, Siller-Matula JM, Dąbrowska A, Fabiszak T, Koziński M, Gurbel PA. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int J Cardiol*. 2016; 215: 201-208.

Wskaźnik Impact Factor: 6.189

Punktacja KBN/MNiSW: 35.000

6. Koziński M, Ostrowska M, Adamski P, Sikora J, Sikora A, Karczmarzka-Wódzka A, Marszał MP, Boinska J, Laskowska E, Obońska E, Fabiszak T, Kubica J. Which platelet function test best reflects the in vivo plasma concentrations of ticagrelor and its active metabolite? The HARMONIC study. *Thromb Haemost*. 2016; 116(6): 1140-1149.

Wskaźnik Impact Factor: 5.627

Punktacja KBN/MNiSW: 40.000

7. Adamski P, Adamska U, Ostrowska M, Koziński M, Kubica J. New directions for pharmacotherapy in the treatment of acute coronary syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(17): 2291-2306.

[Dwóch równorzędnych pierwszych autorów].

Wskaźnik Impact Factor: 3.894

Punktacja KBN/MNiSW: 30.000

8. Ostrowska M, Ostrowski A, Łuczak M, Jaguszewski M, Adamski P, Bellwon J, Gruchała M. Basic laboratory parameters as predictors of in-hospital death in patients with acute decompensated heart failure – data from a large single-centre cohort. *Kardiol Pol*. 2017; 75(2): 157-163.

Wskaźnik Impact Factor: 1.227

Punktacja KBN/MNiSW: 15.000

9. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, Ładny JR, Kalarus Z, Banasiak W, Kochman W, Gorący J, Wożakowska-Kapłon B, Navarese EP, Kleinrok A, Gil R, Lesiak M, Drożdż J, Kubica A, Filipiak KJ, Kaźmierczak J, Goch A, Grajek S, Basiński A, Szarpak Ł, Grzešk G, Hoffman P, Wojakowski W, Gąsior Z, Dobrzycki S, Siller-Matula JM, Witkowski A, Kuliczkowski W, Gruchała M, Timler D, Opolski G, Dudek D, Legutko J, Zielińska M, Wójcik J. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiol Pol.* 2017; 75(4): 399-408.

Wskaźnik Impact Factor: 1.227

Punktacja KBN/MNiSW: 15.000

10. Adamska U, Męcińska-Jundziłł K, Białecka A, Cichewicz A, Grzanka A, Adamski P, Khvoryk D, Czajkowski R. Sweet's syndrome with idiopathic epididymitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34(4): 363-365.

Wskaźnik Impact Factor: 1.471

Punktacja KBN/MNiSW: 15.000

11. Ostrowska M, Adamski P. Polish trials influencing 2017 European Society of Cardiology guidelines on acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2017; 13(3): 189-190.

Wskaźnik Impact Factor: 1.443

Punktacja KBN/MNiSW: 15.000

12. Kubica J, Adamski P, Paciorek P, Ładny JR, Kalarus Z, Banasiak W, Kochman W, Gorący J, Wożakowska-Kapłon B, Navarese EP, Kleinrok A, Gil R, Lesiak M, Drożdż J, Kubica A, Filipiak KJ, Kaźmierczak J, Goch A, Grajek S, Basiński A, Szarpak Ł, Grzešk G, Hoffman P, Wojakowski W, Gąsior Z, Dobrzycki S, Siller-Matula JM, Witkowski A, Kuliczkowski W, Gruchała M, Timler D, Opolski G, Dudek D, Legutko J, Zielińska M, Wójcik J. Treatment of patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts' standpoint. *Cardiol J.* 2018; 25(3): 291-300.

Wskaźnik Impact Factor: 1.339

Punktacja KBN/MNiSW: 20.000

13. Adamski P, Adamska U, Ostrowska M, Navarese EP, Kubica J. Evaluating current and emerging antithrombotic therapy currently available for the treatment of acute coronary syndrome in geriatric populations. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19(13): 1415-1425.

[Dwóch równorzędnych pierwszych autorów].

Wskaźnik Impact Factor: 3.475

Punktacja KBN/MNiSW: 30.000

14. Adamska U, Slinko A, Białecka A, Męcińska-Jundziłł K, Adamski P, Czajkowski R. Unilateral generalized morphea: a case report and literature review. Postepy Dermatol Alergol. 2018; 35(4): 425-428.

Wskaźnik Impact Factor: 1.471

Punktacja KBN/MNiSW: 15.000

15. Umińska JM, Buszko K, Ratajczak J, Łach P, Pstrągowski K, Dąbrowska A, Adamski P, Skonieczny G, Manitius J, Kubica J. Comparison of temperature measurements in esophagus and urinary bladder in comatose patients after cardiac arrest undergoing mild therapeutic hypothermia. Cardiol J. 2018; doi: 10.5603/CJ.a2018.0115.

Wskaźnik Impact Factor: 1.339

Punktacja KBN/MNiSW: 20.000

16. Umińska JM, Ratajczak J, Buszko K, Sobczak P, Sroka W, Marszałł MP, Adamski P, Steblovník K, Noč M, Kubica J. Impact of mild therapeutic hypothermia on bioavailability of ticagrelor in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. Cardiol J. 2019; doi: 10.5603/CJ.a2019.0024.

Wskaźnik Impact Factor: 1.339

Punktacja KBN/MNiSW: 20.000

B. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach międzynarodowych lub krajowych, innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Sumaryczna wartość punktacji prac naukowych innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR), które nie wchodzą w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt. 4 wynosi:

Punktacja KBN/MNiSW: 36.000

1. Adamski P, Ostrowska M, Sroka WD, Marszałł MP, Kolasińska E, Lisiecka P, Skibińska N, Sobczak P, Szarwas P, Kubica J, Koziński M. Does morphine administration affect ticagrelor conversion to its active metabolite in patients with acute myocardial infarction? A sub-analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Folia Med Copernicana*. 2015; 3(3): 100-106.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

2. Ostrowska M, Adamski P, Koziński M, Navarese EP, Kubica J. Diabetogenic effect of statins: a comprehensive review on the clinical relevance, underlying pathomechanisms and rationale for tailored statin therapy. *Folia Med Copernicana*. 2015; 3(4): 145-153.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

3. Kubica JM, Pstrągowski K, Adamski P, Kasprzak M, Obońska E, Obońska K, Dąbrowska A, Di Somma S, Kleinrok A, Gruchała M, Kasztelowicz P, Sobczak P, Paciorek P, Koziński M, Kubica J. Mild therapeutic hypothermia for patients with acute coronary syndrome and cardiac arrest treated with percutaneous coronary intervention (UNICORN). The design and rationale for the prospective, observational, multicenter study. *Med Res J*. 2016; 1(1): 23-27.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

4. Niezgoda P, Sikora J, Barańska M, Obońska K, Adamski P, Koziński M, Marszałł M, Kubica J. Impact of ticagrelor administration strategy on its pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with unstable angina pectoris: a protocol of a randomized study. *Med Res J*. 2016; 1(1): 10-14.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

5. Ostrowska M, Bellwon J, Koziński K, Ostrowski A, Adamski P, Niezgoda P, Strojek K, Gruchała M. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy among patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Med Res J*. 2016; 1(1): 1-9.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

6. Ostrowska M, Bellwon J, Adamski P, Koziński M, Niezgoda P, Ostrowski P, Fidor Ł, Strojek K, Gruchała M. Pathological Q waves as an indicator of prior myocardial infarction in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus: a comparison of the prevalence and diagnostic accuracy according to present and former criteria. *Med Res J*. 2016; 1(2): 72-80.

Punktacja KBN/MNiSW: 6.000

7. Kubica J, Adamski P, Buszko K, Kubica A, Kuliczkowski W, Fabiszak T, Jilma B, Alexopoulos D, Paciorek P, Navarese EP. Rationale and Design of the Effectiveness of Lower maintenance dose of Ticagrelor early After myocardial infarction (ELECTRA) pilot study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018; 4(3): 152-157.

8. Kubica J, Adamski P, Buszko K, Barańska M, Sikora J, Marszał MP, Sobczak P, Sikora A, Kuliczkowski W, Fabiszak T, Kubica A, Jilma B, Alexopoulos D, Navarese EP. Platelet inhibition with standard versus lower maintenance dose of ticagrelor early after myocardial infarction (ELECTRA): a randomized, open-label, active-controlled pharmacodynamic and pharmacokinetic study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; doi: 10.1093/ehjcvp/pvz004.

C. Sumaryczny Impact Factor według listy Journal Citation Reports (JCR) zgodnie z rokiem opublikowania:

łączna wartość wskaźnika Impact Factor: 71.581 (w tym za listy do redakcji 2.942)

łączna punktacja KBN/MNiSW: 591.00 (w tym za listy do redakcji 30.000)

D. Liczba cytowań publikacji:

według bazy Web of Science - 205

według bazy Scopus - 213

E. Indeks Hirscha:

według bazy Web of Science: H=6

według bazy Scopus: H=6

F. Kierowanie projektami badawczymi oraz udział w projektach badawczych:

1. Projekt IMPRESSION: "Ocena wpływu morfiny na farmakokinetykę i farmakodynamikę tikagreloru u pacjentów z zawałem serca"; projekt finansowany ze środków statutowych Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; kierownik wykonawczy projektu

2. Projekt HARMONIC: "Ocena zależności między stężeniem tikagreloru a wynikami wybranych metod pomiaru reaktywności płytek krwi u pacjentów z zawałem serca", projekt

finansowany ze środków statutowych Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; członek zespołu badawczego

3. Projekt PINPOINT: "Porównanie farmakokinetyki i farmakodynamiki tikagreloru u pacjentów z zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST oraz zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST"; projekt finansowany ze środków statutowych Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; kierownik wykonawczy projektu

4. Projekt ELECTRA: "Ocena wpływu redukcji dawki podtrzymującej tikagreloru na reaktywność płytek krwi u stabilnych pacjentów w miesiąc po zawałe serca"; projekt współfinansowany przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz ze środków statutowych Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; kierownik wykonawczy projektu, beneficjent i kierownik grantu "Grant dla Młodych Naukowców 2016 pod patronatem Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego"

5. Projekt DRAGON: "Porównanie zmienności dobowej reaktywności płytek krwi u pacjentów z zawałem serca leczonych tikagrelorem i prasugrelem"; projekt finansowany ze środków statutowych Katedry Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; kierownik wykonawczy projektu

6. Projekt UNICORN: „Aktywność płytek krwi podczas hipotermii terapeutycznej u pacjentów z zawałem serca leczonych tikagrelorem”; projekt realizowany w ramach Diamentowego Grantu przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego Rzeczypospolitej Polskiej (DI2014009144, beneficjent dr Julia Umińska); członek zespołu badawczego

G. Nagrody i wyróżnienia za działalność naukową

1. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu I stopnia za osiągnięcia w dziedzinie naukowo-badawczej w 2015 roku

2. Nagroda Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Gdańsku dla młodych naukowców za najlepszą pracę twórczą opublikowaną w 2016 roku w kategorii nauk medycznych

3. Wyróżnienie Dziekana Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika za rozprawę doktorską

H. Granty badawcze

1. Grant dla Młodych Naukowców 2016 pod patronatem Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; lata realizacji 2017-2018; kierownik grantu. Efektem grantu jest opisany powyżej projekt kliniczny ELECTRA.

I. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

1. Referat "Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors", konferencja Coronary syndromes - questions and answers; Bydgoszcz 6-7.06.2014

2. Referat "Morphine in myocardial infarction: Friend or foe?", konferencja International Cardiovascular Research Meeting; Bydgoszcz 12-14.05.2016

3. Referat "Komorowe zaburzenia rytmu", sympozjum naukowo-szkoleniowe "Nowości w kardiologii - od wytycznych do praktyki klinicznej"; Bydgoszcz 16.06.2016

4. Referat "Realizacja w praktyce wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji w zakresie stosowania leków przeciwplateletowych w karetkach pogotowia", IX Ogólnopolska Konferencja Medycyny Ratunkowej „Kopernik 2016”; Łódź 19.11.2016

5. Referat "Ticagrelor bioavailability and antiplatelet action in myocardial infarction - does ST segment elevation change anything?", konferencja International Cardiovascular Research Meeting; Bydgoszcz 11-13.05.2017

6. Referat "Morphine in cardiac patients: pros and contras", konferencja Winter Summit in Palliative Medicine: "Heart and Spirit in Palliative Care"; Bydgoszcz 02.12.2017

7. Referat "Determinants of impaired pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome", konferencja International Cardiovascular Research Meeting; Bydgoszcz 10-12.05.2018

J. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

1. Udział w Komitecie organizacyjnym międzynarodowej konferencji naukowej International Cardiovascular Research Meeting, Bydgoszcz 10-12.05.2018

K. Udział w projektach realizowanych we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych

W ramach projektów wymienionych w punktach 5.F.1-5 współpracowałem z naukowcami z następujących ośrodków:

- Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria
- Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria
- Inova Center for Thrombosis Research and Drug Development, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, USA
- National Heart & Lung Institute, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania
- Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- 2nd Department of Cardiology, National and Capodistrian University of Athens, Ateny, Grecja

L. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne - członkostwo od 2014 roku
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne - członkostwo od 2014 roku
- Sekcja Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - członkostwo od 2016 roku
- Klub 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - członkostwo od 2016 roku

M. Działalność dydaktyczna

W latach akademickich 2013/2014-2017/2018 prowadziłem zajęcia teoretyczne i praktyczne w języku polskim oraz angielskim ze studentami II roku medycyny w ramach przedmiotu Podstawy Medycyny Klinicznej stanowiącego wprowadzenie do chorób wewnętrznych. Od roku akademickiego 2018/2019 prowadzę zajęcia teoretyczne i praktyczne ze studentami IV oraz VI roku medycyny w ramach bloku klinicznego z kardiologii.

N. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

- Przeprowadzenie kursu dla lekarzy rodzinnych na temat zasad leczenia przeciwplatekowego, rok 2018
- Cykliczne udzielanie porad kardiologicznych w ramach akcji społecznej "biała sobota" w gminie Nowa Wieś Wielka, lata 2017-2018

O. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych z listy Journal Citation Reports (JCR)

- American Heart Journal - 1 publikacja (2016)
- Cardiology Journal - 4 publikacje (2018-2019)
- European Journal of Pharmaceutical Sciences - 1 publikacja (2018)
- Journal of Interventional Cardiology - 1 publikacja (2017)
- Journal of Thrombosis and Haemostasis - 1 publikacja (2017)
- Minerva Cardioangologica - 1 publikacja (2016)
- Platelets - 1 publikacja (2016)
- PLOS ONE - 1 publikacja (2017)
- Therapeutics and Clinical Risk Management - 1 publikacja (2017)
- Thrombosis and Haemostasis - 2 publikacje (2014, 2017)

Piotr Adamski

.....
podpis wnioskodawcy