

# AUTOREFERAT

Dr n. med. Mariusz Tomaniak



I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

# AUTOREFERAT

**1. Imię i nazwisko: Mariusz Tomaniak**

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

25.06.2013 r. – Dyplom Lekarza z wyróżnieniem (średnia ocen: 4,93), I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

27.02.2014 r. – Lekarski Egzamin Końcowy, Centrum Egzaminów Medycznych – egzamin złożony z najwyższym wynikiem w Polsce w sesji 2014 r. (wynik 92,35%)

23.05.2018 r. – Stopień doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w dziedzinie medycyny, specjalność kardiologia, nadany przez Radę I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tytuł rozprawy: Optymalizacja terapii przeciwplatekowej w zabiegach rewaskularyzacji wieńcowej – próba budowy algorytmów postępowania

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, Promotor pomocniczy: dr n. med. Łukasz Kołtowski

06.2018 r. – Laureat Programu European Society of Cardiology Research and Training Programme, Komisja ds. Grantów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)

**3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych**

01.10.2014-23.05.2018 r. – I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa – doktorant, od 11.2014 r. lekarz rezydent – rezydentura z kardiologii (w tym czasie również praca w Pracowni Kardiologii Inwazyjnej)

Od 12.2018 r. – I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa – asystent (naukowo-dydaktyczny)

Od 06.2016 r. – Department of Cardiology, Department of Interventional Cardiology, Erasmus Medical Center, Thorax Centre, Rotterdam – fellow

#### 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

##### A) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Cykl powiązanych tematycznie publikacji pod tytułem: „Nowe strategie farmakoterapii przeciwplatekowej po zabiegach przezskórnych interwencji wieńcowych w populacji chorych o wysokim ryzyku powikłań niedokrwienych i krwotocznych”.

Cykl obejmuje łącznie 7 publikacji, w tym 6 prac jako pierwszy autor; wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Sumaryczny współczynnik Impact Factor osiągnięcia naukowego: 47,43

Sumaryczna punktacja MNiSW osiągnięcia naukowego: 820

##### B) Wykaz prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

###### Publikacja 1.

**Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, Deliargyris EN, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Chang CC, Rademaker-Havinga T, Storey RF, Dangas GD, Bhatt DL, Angiolillo DJ, Hamm C, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Vranckx P, Serruys PW**

Tytuł: **Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **JAMA Cardiol. 2019;4(11):1092-1101**

Impact Factor czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **11,87**

Punktacja MNiSW: **200**

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i założeń badania/analiz (rola wiodąca), w tym: koncepcja wyodrębnienia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i koncepcja analizy 'typu landmark' z oceną wyników leczenia pomiędzy 31 a 365 dniem obserwacji, a także analizy czułości (ang. sensitivity analyses) wśród pacjentów poddawanych złożonym zabiegom PCI oraz wśród pacjentów z zachowaną adherencją terapeutyczną, postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa, zbieraniu i ujednolicaniu danych (w tym interpretacja zapisów EKG w zespole Academic Research Team współpracującym z elektrokardiograficznym corelabem oceniającym tę składową pierwszorzędowego punktu końcowego), przeprowadzeniu całości analiz statystycznych, w tym opracowaniu całości kodu statystycznego, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

## **Publikacja 2.**

**Tomaniak M**, Chichareon P, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Chang CC, Spitzer E, Neumann FJ, Plante S, Hernández Antolin R, Jambrik Z, Gelev V, Brunel P, Konteva M, Beygui F, Morelle JF, Filipiak KJ, van Geuns RJ, Soliman O, Tijssen J, Rademaker-Havinga T, Storey RF, Hamm C, Steg PG, Windecker S, Onuma Y, Valgimigli M, Serruys PW

Tytuł: **Impact of chronic obstructive pulmonary disease and dyspnoea on clinical outcomes in ticagrelor treated patients undergoing percutaneous coronary intervention in the randomized GLOBAL LEADERS trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; doi: 10.1093/ehjcvp/pvz052. [Epub ahead of print]**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **6,72**

Punktacja MNiSW: **20**

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania/analiz (rola wiodąca): analiza w podgrupie POChP i analiza związku pomiędzy dusznością a wynikami klinicznymi została w całości zaprojektowana przeze mnie (nie była predefiniowana w protokole badania), postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa (rola wiodąca), zbieraniu i ujednolicaniu danych, w tym przygotowanie ankiety dotyczącej rozpoznania POChP, którą rozprowadziłem wśród ośrodków uczestniczących w badaniu, dzięki czemu w prezentowanym badaniu zebrałem i podsumowałem dane dotyczące POChP jako choroby współistniejącej u wszystkich 15968 włączonych do badania pacjentów, ponadto interpretacja zapisów EKG w zespole Academic Research Team współpracującym z elektrokardiograficznym corelabem oceniającym tę składową pierwszorzędowego punktu końcowego w macierzystym badaniu. Ponadto, mój udział polegał na pełnej analizie danych zaprezentowanych w publikacji, tj. zaprojektowaniu i przeprowadzeniu wszystkich zaprezentowanych analiz statystycznych, opracowaniu całości kodu statystycznego dla publikowanych analiz, oraz interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

## **Publikacja 3.**

**Tomaniak M**, Chichareon P, Modolo R, Takahashi K, Chang CC, Kogame N, Spitzer E, Buszman PE, van Geuns RM, Valkov V, Steinwender C, Geisler T, Prokopczuk J, Sabaté M, Zmudka K, Rademaker-Havinga T, Tijssen JGP, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Baber U, Anderson R, Dominici M, Serruys PW

Tytuł: **Ticagrelor Monotherapy Beyond One Month after PCI in ACS or Stable CAD in Elderly Patients Aged Above 75 Years: a Prespecified Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **EuroIntervention 2019; doi: 10.4244/EIJ-D-19-00699 [Epub ahead of print]**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **4,02**

Punktacja MNiSW: **100**

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania/analiz (rola wiodąca): w badaniu macierzystym w protokole predefiniowane były jedynie analizy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od wieku, stąd wszystkie pozostałe analizy zaprezentowane w publikacji (tj. analiza drugorzędowych punktów końcowych, nowych złożonych punktów końcowych POCE, NACE, punktu złożonego obejmującego pewną, prawdopodobną i możliwą zakrzepicę w stencie, analiza czułości wśród pacjentów > 75 lat poddawanych złożonym zabiegom PCI, obliczenie punktacji według skal PRECISE DAPT i PARIS celem pełniejszej niż w macierzystym badaniu oceny ryzyka powikłań w populacji pacjentów > 75 roku życia) zdefiniowane zostały przeze mnie post hoc w tym badaniu. Ponadto mój wkład polegał na postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa (rola wiodąca), zbieraniu i ujednocinaniu danych (w tym interpretacja zapisów EKG w zespole Academic Research Team współpracującym z elektrokardiograficznym corelabem oceniającym tę składową pierwszorzędowego punktu końcowego w oparciu o kod Minnesota), pełnej analizie wszystkich danych zaprezentowanych w publikacji, tj. zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, w tym obliczeniu punktacji w skali PARIS i PRECISE DAPT wśród 2565 pacjentów > 75 roku życia włączonych do badania, opracowaniu całości kodu statystycznego, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

#### **Publikacja 4.**

**Tomaniak M, Chichareon P, Klimczak-Tomaniak D, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Wang R, Ono M, Hara H, Gao C, Kawashima H, Rademaker-Havinga T, Garg S, Curzen N, Haude M, Kochman J, Gori T, Montalescot G, Angiolillo DJ, Capodanno D, Storey RF, Hamm C, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW, Anderson R.**

**Tytuł: Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **Clin Res Cardiol. 2020; doi: 10.1007/s00392-019-01586-9.**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **4,91**

Punktacja MNiSW: **100**

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania/analiz (rola wiodąca): w badaniu macierzystym w protokole predefiniowane były jedynie analizy w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od funkcji nerek ocenianej jako zmienna kategoriowa (< 60 ml/min), stąd wszystkie pozostałe analizy zaprezentowane w publikacji*

*(tj. analizy efektów terapii względem eGFR jako zmiennej ciągłej, ocena drugorzędowych punktów końcowych, nowych złożonych punktów końcowych tj. POCE, NACE, analiza czułości w populacjach zdefiniowanych względem eGFR dodatkowo obliczanego z użyciem wzoru CKD-EPI) zdefiniowane zostały przeze mnie post hoc w tym badaniu. Ponadto mój udział polegał na postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa (rola wiodąca), zbieraniu danych (w tym interpretacja zapisów EKG w zespole Academic Research Team współpracującym z elektrokardiograficznym corelabem oceniającym tę składową pierwszorzędnego punktu końcowego w oparciu o kod Minnesota), ujednocinaniu danych, pełnej analizie wszystkich danych zaprezentowanych w publikacji, tj. zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, opracowaniu całości kodu statystycznego, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

### **Publikacja 5.**

Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, **Tomaniak M**, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Komiyama H, Moccetti T, Talwar S, Colombo A, Maillard L, Barlis P, Wykrzykowska J, Piek JJ, Garg S, Hamm C, Steg PG, Jüni P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Mehran R, Serruys PW.

Tytuł: **Association of Sex With Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the GLOBAL LEADERS Randomized Clinical Trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **JAMA Cardiol. 2019; 6:1-10. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4296**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **11,87**

Punktacja MNiSW: **200**

*Moja rola w powstaniu publikacji polegała na udziale w opracowaniu koncepcji i założeniach badania/analiz: analiz drugorzędowych punktów końcowych niepredefiniowanych w protokole badania, analizy typu „landmark” po roku od zabiegu, udziale w postawieniu hipotez badawczych, udziale w analizie piśmiennictwa, zbieraniu i ujednocinaniu danych (w tym interpretacja zapisów EKG w zespole Academic Research Team współpracującym z elektrokardiograficznym corelabem), udziale w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, opracowaniu części kodu statystycznego, interpretacji wyników, przygotowaniu części tabel i rycin, napisaniu istotnej części manuskryptu, korekcie manuskryptu z wprowadzeniem ważnych merytorycznie treści, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

### **Publikacja 6.**

Serruys PW\*, **Tomaniak M\*** (\*równorzędny pierwszy autor), Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Spitzer E, Walsh SJ, Adlam D, Hildick-Smith D, Édes I,

van de Harst P, Krackhardt F, Tijssen JGP, Rademaker-Havinga T, Garg S, Steg PG, Hamm C, Jüni P, Vranckx P, Onuma Y, Verheugt FWA.

Tytuł: **Patient-oriented composite endpoints and net adverse clinical events with ticagrelor monotherapy following percutaneous coronary intervention: insights from the randomised GLOBAL LEADERS trial.**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **EuroIntervention. 2019;15(12):e1090-e1098. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00202**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **4,02**

Punktacja MNiSW: **100**

*Mój udział w powstaniu publikacji polegał na opracowaniu koncepcji badania/analiz (rola wiodąca), zdefiniowaniu nowych złożonych punktów klinicznych (prezentowane punkty końcowe POCE oraz NACE nie były predefiniowane w protokole badania, zostały zdefiniowane post hoc), postawieniu hipotez badawczych, analizie piśmiennictwa (rola wiodąca), zbieraniu danych dotyczących przeżycia w publicznych rejestrach poszczególnych krajów uczestniczących w badaniu, ujednocinaniu i przygotowaniu bazy danych do analizy, pełnej analizie wszystkich danych zaprezentowanych w publikacji, tj. zaprojektowaniu i przeprowadzeniu analiz statystycznych, opracowanie całości kodu statystycznego, interpretacji wyników (rola wiodąca), przygotowaniu wszystkich tabel i rycin, napisaniu całości manuskryptu, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

#### **Publikacja 7.**

**Tomaniak M, Storey RF, Serruys PW**

Tytuł: **Aspirin-free antiplatelet regimens after PCI: when is it best to stop aspirin and who could ultimately benefit?**

Tytuł czasopisma, rocznik, wolumen, strony: **EuroIntervention. 2020;15(13):1125-1129.**

**doi: 10.4244/EIJY19M10\_01**

**Impact Factor** czasopisma ogłoszony w roku 2019 za rok 2018: **4,02**

Punktacja MNiSW: **100**

*Moja rola w powstaniu publikacji polegała na analizie piśmiennictwa, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu manuskryptu, istotnej korekcie manuskryptu z wprowadzeniem ważnych merytorycznie treści, świadomym przyjęciu odpowiedzialności za wszystkie aspekty pracy.*

W załączeniu przedstawiono oświadczenia współautorów określające ich indywidualny wkład w powstanie ww. publikacji (załącznik 7).

## **C) Omówienie osiągnięcia naukowego:**

### **Główny cel naukowy:**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowej strategii farmakoterapii przeciwplatekowej po przezskórnych interwencjach wieńcowych (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) obejmującej skrócenie podwójnego leczenia przeciwplatekowego (ang. *dual antiplatelet therapy*, DAPT) do 1 miesiąca po zabiegu i długoterminową kontynuację monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> – zamiast kwasem acetylosalicylowym (ASA) – wśród pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwienych i krwotocznych, ze szczególnym uwzględnieniem podgrup chorych wciąż niedostatecznie reprezentowanych w badaniach klinicznych (tj. chorzy w zaawansowanym wieku, pacjenci z nieprawidłową funkcją nerek, pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [POChP], pacjenci płci żeńskiej).

### **Cel dodatkowy:**

Pemniejsze zrozumienie profilu bezpieczeństwa i skuteczności leku – tikagreloru – stosowanego w monoterapii, celem identyfikacji podgrup chorych, w których pominięcie ASA i przedłużona monoterapia silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> może pozwolić na odniesienie korzyści klinicznej *netto*, dzięki redukcji ryzyka powikłań krwotocznych, przy jednocześnie utrzymanej ochronie przed powikłaniami niedokrwienymi.

### **Opis osiągnięcia naukowego:**

Od lat ASA stanowi podstawę leczenia przeciwplatekowego wśród pacjentów poddawanych PCI z uwagi na swoją skuteczność w zapobieganiu powikłaniom niedokrwienym oraz niski koszt terapii. Podawanie ASA w kombinacji z antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> jest aktualnie rekomendowanym postępowaniem przeciwplatekowym po PCI według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego<sup>1, 2</sup>. Jednocześnie warto zauważyć, że w zdecydowanej większości badań klinicznych przeprowadzonych w czasie ostatnich dwóch dekad nowe strategie postępowania przeciwplatekowego czy przeciwzakrzepowego analizowane były w populacjach stosujących ASA jako terapię podstawową. Wobec dostępności nowej generacji stentów wieńcowych i stale poprawiających się technik zabiegów PCI, poza prewencją powikłań niedokrwienych, coraz więcej uwagi obecnie poświęca się zapobieganiu powikłaniom krwotocznym, zwłaszcza w świetle ich udokumentowanego negatywnego wpływu na śmiertelność oraz adherencję terapeutyczną<sup>3-5</sup>.



Choć łączne stosowanie ASA oraz antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych, tak skojarzona terapia wiąże się jednak nieuchronnie z wyższym ryzykiem krwawień. Z tego powodu wobec: i) istotnie wyższego ryzyka krwawień już podczas samej monoterapii ASA (w szczególności krwawień z przewodu pokarmowego oraz do ośrodkowego układu nerwowego)<sup>6, 7</sup>, ii) postępu w zakresie farmakoterapii i prewencji wtórnej, w tym lepszej kontroli czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj. hiperlipidemii czy nadciśnienia tętniczego, oraz iii) zwiększającej się dostępności nowych, silniej działających antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub>, w obecności których ASA wydaje się być związana z niewielkim dodatkowym hamowaniem aktywności płytek krwi według niektórych badań przedklinicznych<sup>8-10</sup>, warto ponownie ocenić rolę ASA jako podstawowego składnika DAPT.

Powyższe obserwacje stanowiły punkt wyjścia do podjęcia przeze mnie prac opisanych w prezentowanym cyklu publikacji, wpisujących się jednocześnie w nurt badań klinicznych prowadzonych przez zespoły naukowe w Europie, Stanach Zjednoczonych, Japonii i Korei Południowej<sup>11-15</sup>. Omawiane prace miały na celu weryfikację hipotezy, według której 'bezaspirynowe' schematy leczenia przeciwplatekowego z wykorzystaniem silnego antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> mogą wiązać się z korzyścią kliniczną *netto*, dzięki redukcji powikłań krwotocznych bez jednoczesnego narażenia na wzrost ryzyka powikłań niedokrwiennych.

Opisane publikacje są efektem mojej współpracy z Kliniką Kardiologii Erasmus MC, University Medical Center, Thorax Center w Rotterdamie, w której pełniłem rolę badacza w jedno- i wielośrodkowych, w tym międzynarodowych, projektach naukowych (5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych). Jako członek międzynarodowego akademickiego zespołu badawczego (*Academic Research Team*) zrzeszającego nauczycieli akademickich oraz badaczy podejmujących problematykę diagnostyki i leczenia chorób sercowo-naczyniowych, kierowanego przez Profesora Patricka W. Serruys'a, byłem zaangażowany w gromadzenie, ujednolicanie oraz opracowywanie danych, a także projektowanie i przeprowadzenie dodatkowych analiz w populacji próby klinicznej GLOBAL LEADERS. Próba ta porównywała dwie strategie farmakoterapii przeciwplatekowej wśród 15968 pacjentów poddawanych PCI, u których randomizację przeprowadzano w momencie zabiegu (numer identyfikacyjny *ClinicalTrials.gov* NCT01813435). Jako członek zespołu *Academic Research Team* współpracującego z elektrokardiograficznym corelab'em brałem udział w ocenie zapisów EKG włączonych do badania pacjentów celem identyfikacji cech zawału serca z załamkiem Q w oparciu o kod Minnesota – składowa pierwszorzędnego punktu końcowego<sup>16, 17</sup>). Na podstawie

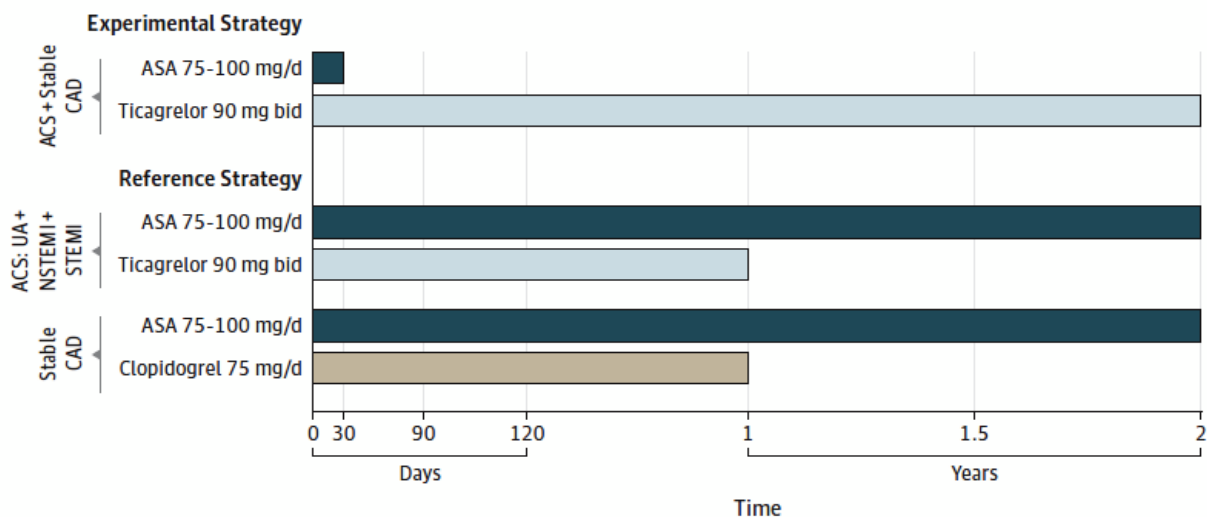
przygotowanych przeze mnie ankiet rozsyłanych do ośrodków współuczestniczących w badaniu uzupełniałem dane klinicznie zrekrutowanych pacjentów. Uczestniczyłem również w potwierdzaniu przeżycia pacjentów włączonych do badania na podstawie danych publicznych rejestrów w ramach długoterminowej obserwacji klinicznej.

Wyniki tego międzynarodowego badania, po raz pierwszy oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność skrócenia DAPT do 1 miesiąca po PCI i kontynuacji przez 23-miesiące monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> – tikagrelomem – nie wykazały wyższości takiego postępowania nad standardową 12-miesięczną DAPT i 12-miesięczną monoterapią ASA wśród ogólnej (ang. ‘*all-comers*’) populacji pacjentów poddawanych PCI z powodu przewlekłego bądź ostrego zespołu wieńcowego. Wyniki te, choć neutralne w zakresie analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub nowo stwierdzony zawał serca z załamkiem Q potwierdzony przez elektrokardiograficzny corelab w oparciu o kod Minnesota)<sup>11, 16</sup>, były jednak szeroko dyskutowane wśród badaczy i stały się punktem wyjścia do szeregu dodatkowych analiz mających na celu pełniejsze zrozumienie profilu bezpieczeństwa zaproponowanej nowej strategii farmakoterapii przeciwpłytkowej po PCI<sup>14, 18</sup>.

Wśród nich znalazły się zaproponowane przeze mnie badania i hipotezy badawcze, które spotkały się z zainteresowaniem Komitetu Naukowego badania GLOBAL LEADERS. Prace te miały na celu ewaluację strategii długoterminowej monoterapii tikagrelomem w podgrupach chorych poddawanych PCI, które z racji wciąż niedostatecznej reprezentatywności w próbach klinicznych nadal często otrzymują leczenie nie w pełni oparte na dowodach naukowych z randomizowanych badań klinicznych. Wysunąłem hipotezę, według której skrócenie DAPT do 1 miesiąca po PCI, a następnie długoterminowa kontynuacja monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> (strategia leczenia, która w ogólnej populacji poddawanej zabiegom PCI nie wiązała się z istotną redukcją pierwszorzędowego punktu końcowego w porównaniu do 12-miesięcznej DAPT) w specyficznych podgrupach pacjentów może przynosić korzyści kliniczne. Założyłem, że pacjenci o jednocześnie podwyższonym ryzyku powikłań niedokrwiennych i krwotocznych, jak np.: pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym, osoby w wieku podeszłym, osoby z chorobą nerek, czy pacjenci poddawani złożonym zabiegom PCI obejmującym wielonaczyniowe zmiany w tętnicach wieńcowych, z implantacją dużej ilości stentów wieńcowych, dzięki takiej strategii postępowania mogą osiągnąć zmniejszenie ryzyka krwawienia, jednocześnie korzystając z utrzymanego efektu ochronnego przed powikłaniami niedokrwiennymi. Weryfikacja wyżej wymienionych założeń

nie jest możliwa bez odpowiednio dużej liczebności badanej próby, którą możemy osiągnąć tylko poprzez wieloośrodkowe badanie kliniczne.

Pierwsza praca włączona do omawianego cyklu oparta została na spostrzeżeniu braku homogenności farmakoterapii stosowanej w grupie referencyjnej badania GLOBAL LEADERS: zgodnie z protokołem, pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym w przeważającej większości przyjmowali 12-miesięczną DAPT złożoną z tikagreloru i ASA, podczas gdy pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym otrzymywali w tym badaniu najczęściej kłopidogrel i ASA<sup>11</sup>. Z tego powodu zaproponowałem ocenę efektów leczenia skoncentrowaną specyficznym na punktach końcowych występujących pomiędzy 1 a 12 miesiącem po zabiegu PCI, w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym; takie spojrzenie pozwoliło na wyodrębnienie i porównanie dwóch bardziej homogenicznych pod względem leczenia podgrup chorych stosujących w tym okresie monoterapię tikagrelorem bądź tikagrelor i ASA (**Fig. 1**).



*Fig. 1 Założenia analizy post hoc badania GLOBAL LEADERS: analiza punktów końcowych pomiędzy 1 a 12 miesiącem obserwacji, specyficznym w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, może pozwolić na porównania bardziej homogenicznych pod względem leczenia podgrup przyjmujących tikagrelor w monoterapii vs. tikagrelor i ASA. Tomaniak M, et al. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1092-1101*

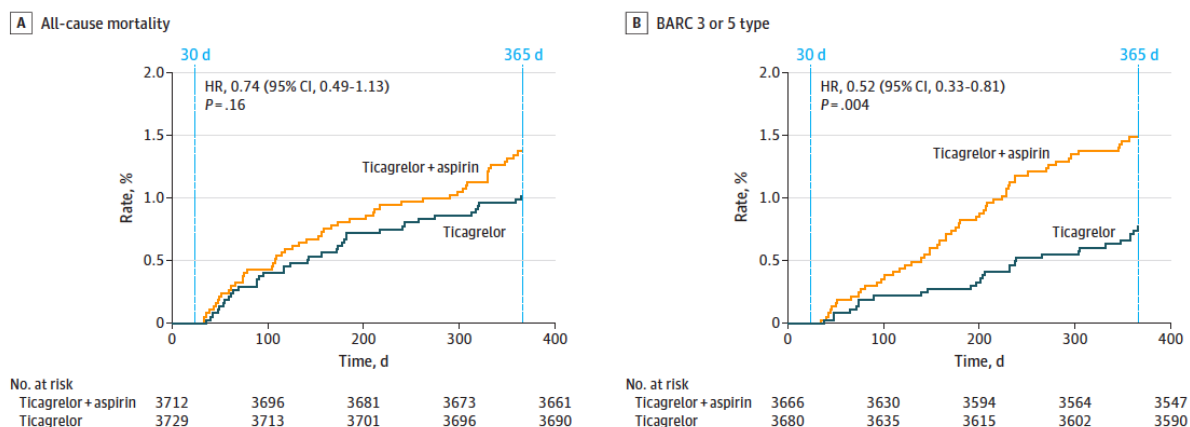
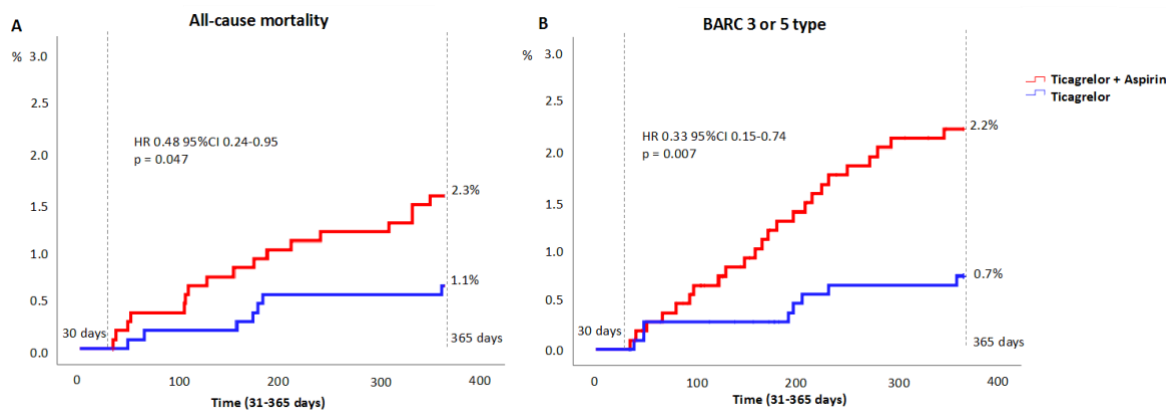
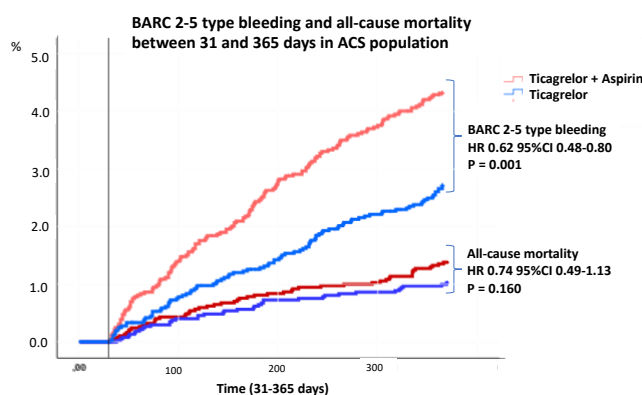


Fig. 2 Śmiertelność z przyczyn ogólnych (A) oraz krwawienia typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC (B) pomiędzy 31 a 365 dniem obserwacji. Tomaniak M, et al. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1092-1101

W ten sposób zaprojektowana i przeprowadzona przeze mnie ocena efektów leczenia wśród 7487 pacjentów poddawanych zabiegom PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego w ramach badania GLOBAL LEADERS wykazała, że zaprzestanie leczenia ASA po okresie 1 miesiąca DAPT po PCI z kontynuacją monoterapii tikagrelorem przez kolejne 11 miesięcy jest związane z niższą częstością istotnych klinicznie krwawień (krwawienia typu 3 i 5 według klasyfikacji *Bleeding Academic Research Consortium* [BARC]) pomiędzy 1 a 12 miesiącem od zabiegu (0,8% vs. 1,5%, ryzyko względne [ang. *hazard ratio*, HR] 0,52; 95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] 0,33 – 0,81;  $p = 0,004$ ) (Fig. 2), jednocześnie nie wiążąc się z wyższym ryzykiem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych lub nowo stwierdzony zawał serca z załamkiem Q potwierdzony w zapisie EKG przez dedykowany elektrokardiograficzny corelab<sup>16</sup> (1,5% vs. 2,0%; HR 0,73; 95%CI 0,51-1,03;  $p = 0,07$ ) (Publikacja 1). Co znamienne, obserwacje te zostały potwierdzone również wśród pacjentów poddawanych złożonym zabiegom PCI o podwyższonym ryzyku powikłań niedokrwieniowych, zdefiniowanym jako obecność co najmniej jednej z poniższych cech: wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa,  $\geq 3$  implantowane stenty,  $\geq 3$  leczone zmiany, PCI w zakresie bifurkacji z implantacją  $\geq 2$  stentów, całkowita długość implantowanych stentów  $>60$  mm<sup>19</sup>. W tej podgrupie pacjentów obserwowano zarówno redukcję krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC (HR 0,33; 95%CI 0,35-0,74;  $p = 0,007$ ), jak również ogólnej śmiertelności (HR 0,48; 95%CI 0,24-0,95;  $p = 0,047$ ) (Fig. 3)<sup>14</sup>. Oprócz opisywanego bezpośredniego związku powikłań krwotocznych z wyższą śmiertelnością, redukcja ryzyka krwawień może mieć istotne znaczenie w prewencji powikłań zakrzepowych wynikających z zaprzestania leczenia przeciwplatekowego z powodu krwawienia (Fig. 4).



**Fig. 3 Wyniki kliniczne pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych złożonym zabiegom angioplastyki wieńcowej<sup>19</sup>. Śmiertelność ogólna(A) oraz krwawienia typu 3 lub 5 według BARC (B). Tomaniak M, et al. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1092-1101**



**Fig. 4 Krwawienia typu 2-5 według BARC i śmiertelność ogólna pomiędzy 31 a 365 dniem w populacji pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Tomaniak M, et al. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1092-1101**

Praca została opublikowana na łamach oficjalnego pisma Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego *JAMA: Cardiology*, równocześnie z prezentacją, którą wygłosiłem na międzynarodowej konferencji kardiologii inwazyjnej *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)* w San Francisco we wrześniu 2019r., spotykając się z zainteresowaniem uczestników konferencji (dostęp 18.04.2020: <https://www.tctmd.com/news/global-leaders-post-hoc-okay-drop-aspirin-after-1-month-acs-patients>; <https://specialty.mims.com/topic/no-benefit-to-adding-aspirin-to-ticagrelor-in-acs-patients-post-pci?conference=31st-transcatheter-cardiovascular-therapeutics--tct--scientific-symposium-2019>).

Uzyskane wyniki korespondują z wynikami randomizowanej próby klinicznej TWILIGHT podejmującej podobną problematykę, w której monoterapia tikagrelorem (po okresie 3-miesięcznej DAPT) zredukowała ryzyko istotnych klinicznie krwawień (krwawienia typu 3, 4 lub 5 według klasyfikacji BARC), w porównaniu do DAPT złożonej z ASA i tikagreloru, wśród pacjentów z co najmniej jednym klinicznym i co najmniej jednym angiograficznym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych i niedokrwiennych<sup>15</sup>.

Należy jednocześnie podkreślić ograniczenia wnioskowania w omawianym badaniu, do których należy m. in. fakt, iż: i) badanie macierzyste nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego, częstość zarejestrowanych zdarzeń klinicznych była niższa niż zakładano podczas projektowania badania – badanie nie miało zatem wystarczającej mocy statycznej, aby ocenić częstość niedokrwienych zdarzeń klinicznych; ii) analiza typu „*landmark*” po 30 dniach trwania terapii – choć pozwala na porównanie bardziej homogenicznie leczonych populacji niż pierwotna analiza macierzystego badania (tikagrelor vs. tikagrelor + ASA) – może wpływać na losowy przydział pacjentów do ramion badania zapewniony przez randomizację. Niemniej jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w wyjściowej charakterystyce klinicznej pacjentów pomiędzy porównywanymi w badaniu podgrupami chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Istotnym wyzwaniem farmakoterapii pozostają działania niepożądane stosowanych leków, w tym m. in. duszność podczas stosowania tikagreloru<sup>20</sup>. Dotychczasowe prace przeprowadzone w populacji badania PLATO wskazują na łagodny charakter takich dolegliwości wśród pacjentów z chorobą wieńcową przyjmujących tikagrelor<sup>20</sup>. Zjawisko to nie zostało jednak dotychczas ocenione wśród pacjentów otrzymujących tikagrelor w monoterapii po zabiegu PCI, u których występują takie choroby współistniejące jak POChP. W drugiej publikacji należącej do omawianego cyklu podjąłem problematykę profilu bezpieczeństwa tikagreloru stosowanego w monoterapii w kontekście duszności jako działania niepożądanego tego leku. W okresie dwóch lat obserwacji po rozpoczęciu leczenia duszność została zgłoszona przez łącznie 2101 spośród 15968 włączonych do badania pacjentów, istotnie częściej w grupie chorych z POChP (u 27,2% w grupie eksperymentalnej i u 14,5% w grupie referencyjnej,  $p = 0,001$ ). Jednocześnie oceniając ryzyko wystąpienia duszności jako działania niepożądanego podczas leczenia (model statystyczny uwzględniający duszność jako zmienną zależną od czasu trwania obserwacji [ang. *time-varying covariate*]), nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy wystąpieniem duszności a ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub nowo stwierdzony zawał serca z załamkiem Q w EKG<sub>16</sub>) czy krwawień 3 lub 5 typu według klasyfikacji BARC) (**Publikacja 2**). Ocena profilu skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru w monoterapii względem terapii referencyjnej DAPT wśród 832 włączonych do badania pacjentów z POChP poddawanych PCI nie wykazała istotnych różnic w porównaniu do populacji pacjentów bez POChP (pierwszorzędowy punkt końcowy: HR 0,88; 95% CI 0,58–1,35;  $p = 0,562$ ;  $p_{int} = 0,952$ ).<sup>21</sup> Jednocześnie choroba współistniejąca w postaci POChP została zidentyfikowana jako czynnik kliniczny, który najsilniej obciążał rokowanie po zabiegu PCI; po skorygowaniu analiz

względem wyjściowej charakterystyki klinicznej ocenianej populacji, rozpoznanie POChP wiązało się z blisko trzykrotnie wyższym ryzykiem zgonu w ciągu dwóch lat od zabiegu PCI (HR: 2,84; 95% CI 2,21-3,66;  $p_{\text{skorygowane}} = 0,001$ ) <sup>21</sup>.

Z uwagi na istotnie zwiększone ryzyko powikłań zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych, szczególną grupę chorych poddawanych PCI stanowią osoby w podeszłym wieku<sup>22-27</sup>, jak również pacjenci z przewlekłą chorobą nerek <sup>28-30</sup>. Z tego powodu zmniejszenie ryzyka krwawień bez jednocześnie zwiększonego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych stanowi nadrzędny cel farmakoterapii właśnie w tych grupach chorych. W populacjach dotychczasowych prób klinicznych obserwowano jednak niską reprezentację takich pacjentów; *American College of Cardiology* oraz *American Geriatrics Society* w 2016 r. wystosowało apel o poświęcenie większej uwagi pacjentom w wieku podeszłym, zaznaczając, że dowody naukowe z obecnych badań klinicznych mogą nie mieć adekwatnego przełożenia dla pacjentów w wieku powyżej 75 lat<sup>22, 31</sup>. W mojej pracy naukowej skoncentrowałem się na analizie profilu skuteczności i bezpieczeństwa nowych strategii farmakoterapii w ww. grupach pacjentów (**Publikacja 3, Publikacja 4**).

Wśród pacjentów w wieku powyżej > 75 roku życia (n = 2565) eksperymentalna strategia farmakoterapii przeciwplatekowej obejmująca 23-miesięczną monoterapię tikagrelorem (po 1 miesiącu DAPT) nie była związana z istotnie niższą częstością pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych bądź cechy zawału serca załamkiem Q w zapisie EKG po 2 latach od zabiegu w porównaniu do 12-miesięcznej DAPT z kontynuacją 12-miesięcznej monoterapii ASA (7,2% vs. 9,4%; HR 0,75; 95% CI: 0,58-0,99;  $p = 0,041$ ;  $p_{\text{int}} = 0,23$ ), czy krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC (5,2% vs. 4,1%, HR 1,29, 95% CI: 0,89-1,86;  $p = 0,180$ ;  $p_{\text{int}} = 0,06$ ) (**Publikacja 3**). Jednocześnie zaobserwowano niższą częstość pewnej lub prawdopodobnej zakrzepicy w stencie u pacjentów w wieku > 75 lat stosujących przedłużoną monoterapię tikagrelorem (0,4% vs. 1,4%;  $p = 0,015$ ;  $p_{\text{int}} = 0,01$ ) (**Fig. 5**); taki efekt leczenia nie występował natomiast w grupie młodszych pacjentów <sup>27</sup>.

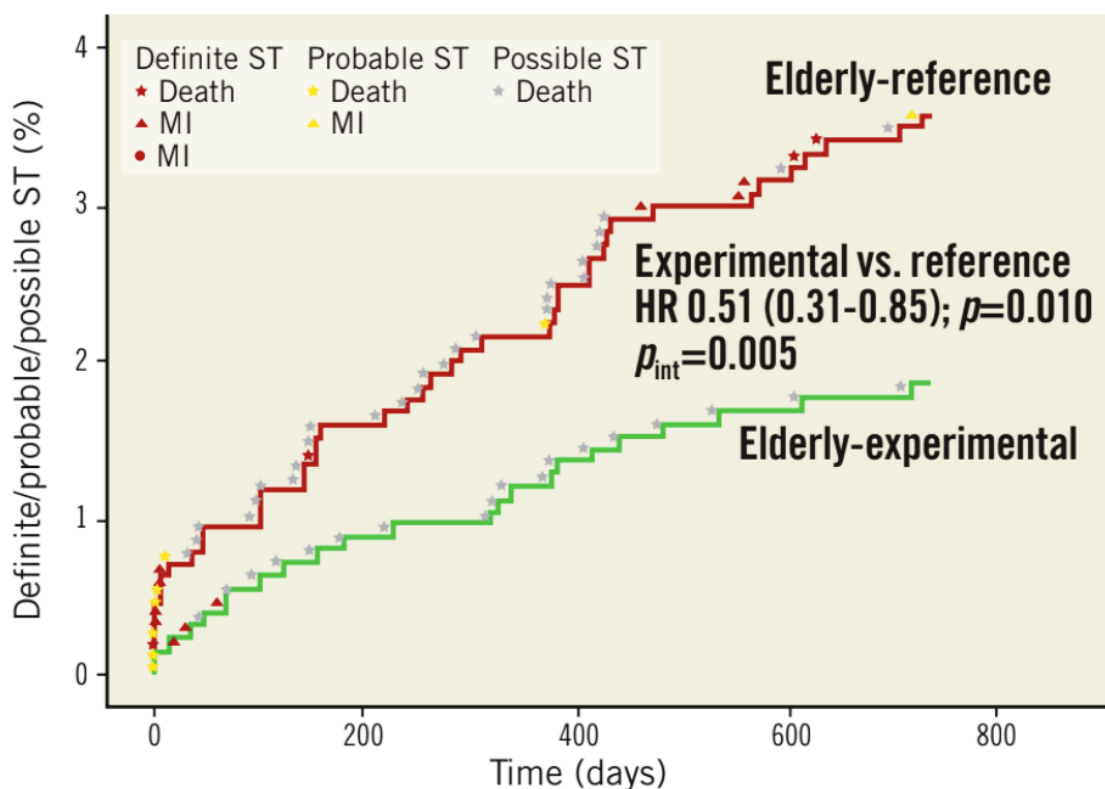


Fig. 5 Ryzyko zakrzepicy w stencie (pewna, prawdopodobna lub możliwa zakrzepica według definicji Academic Research Consortium) wśród pacjentów poddawanych PCI > 75 roku życia w zależności od stosowanej strategii farmakoterapii. Wskazano kliniczne punkty końcowe (zgon, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja), których przyczynę stanowiła zakrzepica w stencie. Tomaniak M, et al. *EuroIntervention* 2019; doi: 10.4244/EIJ-D-19-00699

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa 23-miesięcznej monoterapii tikagrelorem po 1-miesięcznej DAPT w zależności od wyjściowej funkcji nerek nie występowały istotne różnice w zakresie częstości pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub zawał serca z załamkiem Q potwierdzony przez dedykowany corelab EKG: HR 0,82; 95% CI 0,61–1,11;  $p = 0,192$ ,  $p_{\text{int}} = 0,680$ ) czy krwawień typu 3 lub 5 według BARC 5 (HR 1,10; 95% CI 0,71–1,71;  $p = 0,656$ ;  $p_{\text{int}} = 0,506$ ) wśród pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek wyrażoną współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 60 ml/min ( $n = 2171$ ).

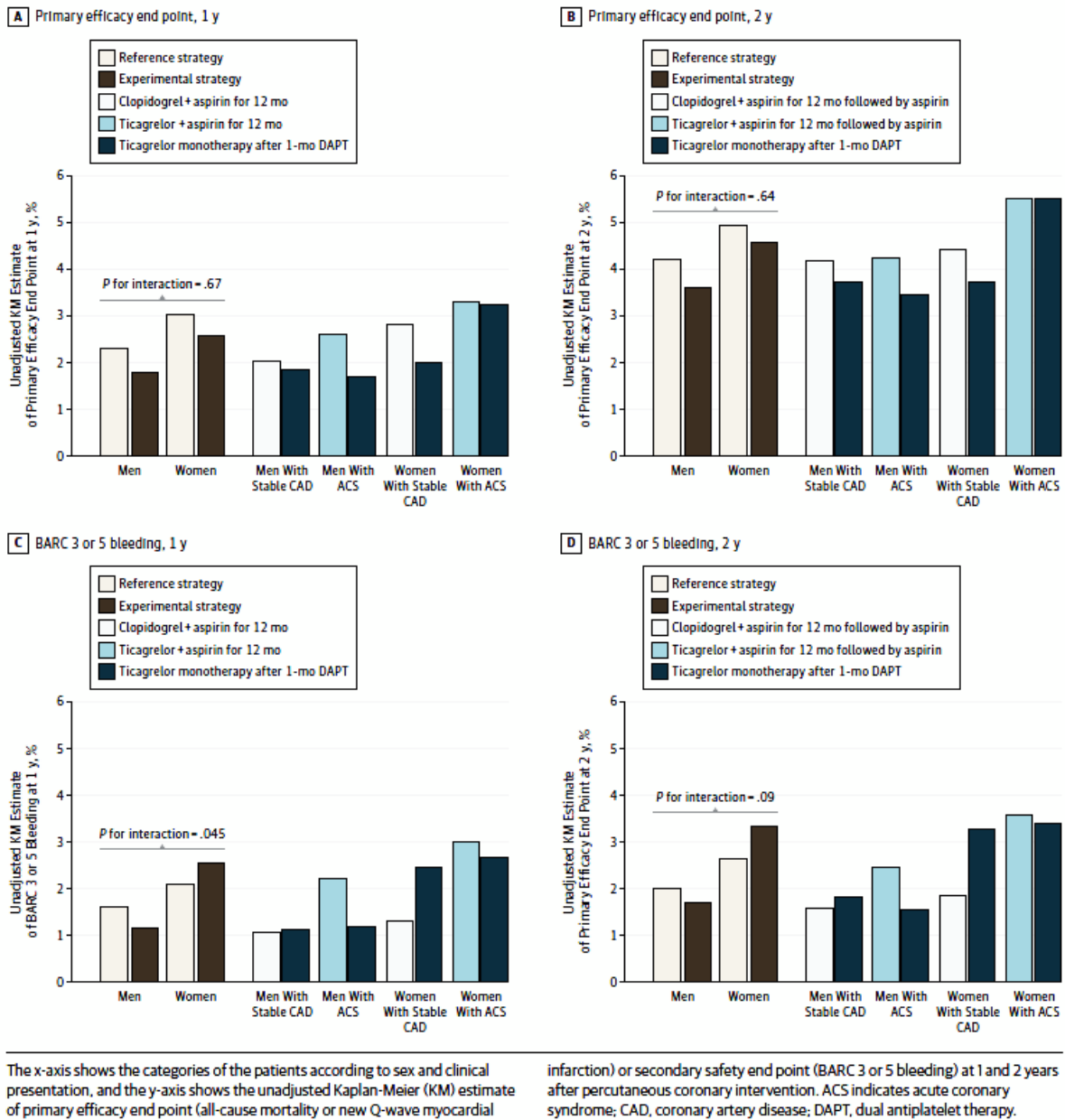
Jednocześnie analizując zależność pomiędzy bezpieczeństwem terapii a wyjściowym eGFR jako zmienną ciągłą zaobserwowano istotny związek pomiędzy ryzykiem względnym wystąpienia krwawienia typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC ( $p_{\text{int}} = 0,006$ ), które było niższe w ramieniu eksperymentalnym badania (23-miesięczna monoterapia tikagrelorem po 1-miesięcznym DAPT) i zmniejszało się wraz ze spadkiem eGFR, w porównaniu do terapii referencyjnej (**Publikacja 4**). Ponadto wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i nieprawidłową funkcją nerek (eGFR < 60 ml/min) w grupie stosującej eksperymentalną



strategię leczenia obserwowano niższą częstość złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca, lub ponowną rewaskularyzację ( $p_{\text{int}} = 0,028$ ), jak również złożonego punktu końcowego oceniającego efekt kliniczny *netto* tj. zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca, ponowną rewaskularyzację oraz krwawienie typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC ( $p_{\text{int}} = 0,045$ ), w porównaniu do grupy referencyjnej. Takich efektów terapii nie stwierdzono wśród pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym<sup>30</sup>.

Z uwagi na relatywnie niską liczbę powikłań niedokrwiennych w analizowanej grupie chorych oraz neutralne wyniki macierzystego badania w zakresie analiz pierwszorzędowego punktu końcowego, uzyskane obserwacje mają charakter eksploracyjny i należy interpretować je z ostrożnością. Są jednak źródłem hipotez, których weryfikacja może zostać podjęta w dalszych próbach klinicznych dedykowanych analizowanym podgrupom pacjentów.

W dotychczasowych pracach oceniających efekty działania leków przeciwplatekcyjnych w zależności od płci nie wykazano istotnych różnic w populacji poddawanej PCI<sup>32, 33</sup>. Problematyka ewentualnej zależności pomiędzy efektami przeciwplatekcyjnymi leków a płcią pacjenta nie była jednak oceniana w kontekście możliwości zastosowania monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>. W porównaniu do mężczyzn, wśród 3714 kobiet poddawanych zabiegom PCI nie występowały istotne różnice w częstości pierwszorzędowego punktu końcowego po dwóch latach od PCI ( $HR_{\text{skorygowany}} 1,00$ ; 95% CI 0,83-1,20;  $p = 0,980$ ) częściej jednak występowały krwawienia typu 3 lub 5 wg klasyfikacji BARC ( $HR_{\text{skorygowany}} 1,32$ ; 95% CI, 1,04-1,67;  $p = 0,020$ ) oraz udary krwotoczne ( $HR_{\text{skorygowany}} 4,76$ ; 95% CI 1,92-11,81;  $p = 0,001$ ) w czasie dwóch lat po zabiegu. Po dwóch latach od włączenia leczenia przeciwplatekowego nie występowały istotne różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie bezpieczeństwa ocenianej eksperymentalnej strategii leczenia tikagrelor w monoterapii (m. in. w zakresie ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego czy krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC od rozpoczęcia leczenia przeciwplatekowego), w porównaniu do terapii referencyjnej<sup>34</sup>. Co interesujące, po roku od zabiegu PCI tikagrelor w monoterapii (po okresie 1 miesięcznej DAPT) był związany z istotnie niższą częstością krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC u mężczyzn ( $HR 0,72$ ; 95% CI, 0,53-0,98), ale nie u kobiet ( $HR, 1,23$ ; 95% CI, 0,80-1,89;  $p_{\text{int}} = 0,045$ )<sup>34</sup> (**Fig. 6**). Wyniki analiz wykonanych przeze mnie w zespole *Academic Research Team* zaprezentowałem w trakcie współorganizowanej sesji podczas konferencji EuroPCR 2019 pt. *'Obstructive and non-obstructive coronary disease in women'* kierowanej przez Prof. Roxanę Mehran i Prof. Patricka W. Serruys'a; wyniki zostały podsumowane w **Publikacji 5**.

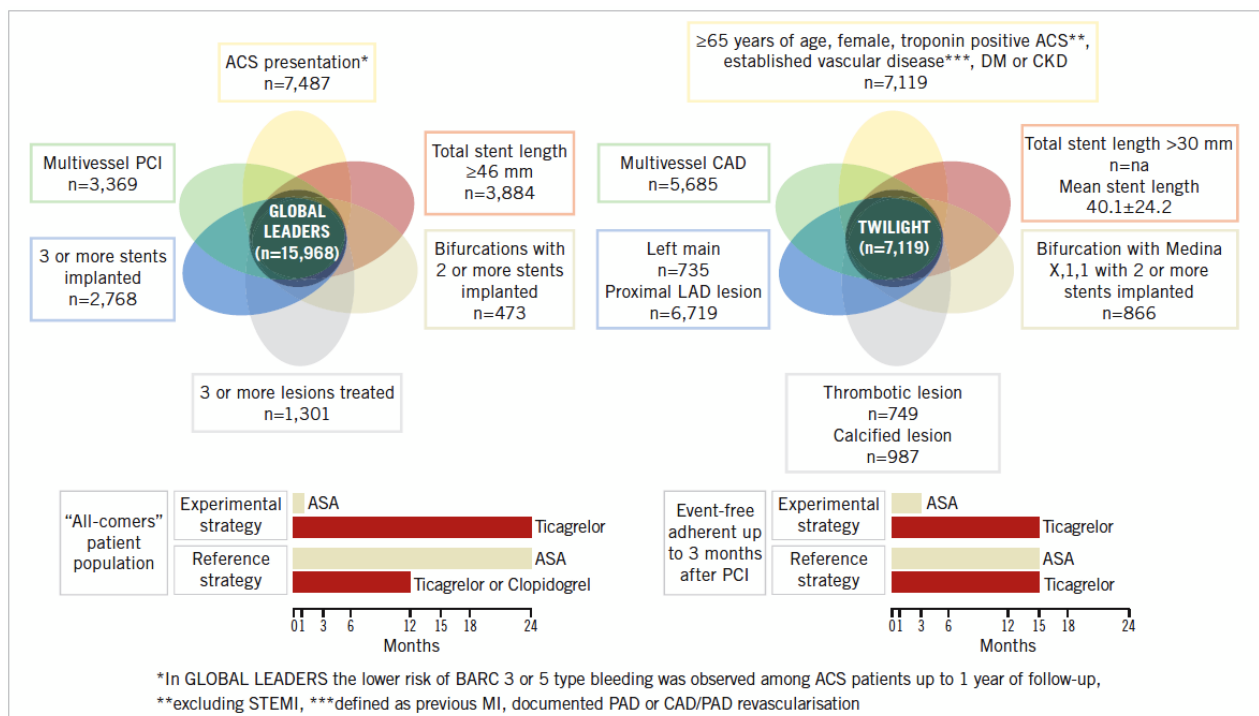


**Fig. 6** Pierwszorządowy punkt końcowy (zgon z przyczyn ogólnych lub zawał serca z załamkiem Q w zapisie EKG) (A i B) oraz krwawienia typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC (C i D) w zależności od płci pacjenta w populacji badania GLOBAL LEADERS. *JAMA Cardiol.* 2019; doi: 10.1001/jamacardio.2019.4296

W 2018 r. *Academic Research Consortium* przedstawiło nowe rekomendacje dotyczące oceny złożonych punktów końcowych, uwzględniających istotność niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego również z perspektywy pacjenta<sup>35</sup>. W **Publikacji 6** zaprezentowano wyniki oceny nowo zdefiniowanych złożonych punktów końcowych w populacji badania GLOBAL LEADERS: złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca i ponowną rewaskularyzację, jak również złożonego punktu końcowego oceniającego korzyści kliniczne *netto* (ang. *net adverse clinical events* [NACE]: zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację wieńcową).

W ogólnej populacji chorych, obejmujących pacjentów z przewlekłymi i ostrymi zespołami wieńcowymi, jak również ze wszystkimi rodzajami zmian w tętnicach wieńcowych, złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację wieńcową (ang. *patient-oriented composite endpoint, POCE*) wystąpił u 1050 (13,2%) pacjentów w ramieniu eksperymentalnym oraz u 1131 (14,2%) pacjentów w ramieniu referencyjnym badania ( $p = 0,085$ ), natomiast złożony punkt kliniczny mający na celu ocenić korzyść kliniczną *netto* – NACE – stwierdzony został u 1145 (14,4%) pacjentów w ramieniu eksperymentalnym oraz u 1237 (15,5%) pacjentów w ramieniu referencyjnym (HR 0,92; 95% CI: 0,85-1,00;  $p = 0,057$ ).

Podsumowanie wyników swoich badań w kontekście innych prób klinicznych podejmujących problematykę 'bezaspirynowych' strategii terapii przeciwplatekcyjnych wśród pacjentów z zespołem wieńcowym, wraz ze wskazaniem potencjalnych grup chorych, u których skrócenie DAPT, zaprzestanie ASA i kontynuacja terapii jedynie antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> może przynosić korzyści kliniczne (Fig. 7), przedstawiłem w artykule poglądowym opublikowanym na łamach pisma *EuroIntervention* (Publikacja 7). Założenia oraz protokół kolejnego badania oceniającego możliwość zastosowania antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> (prasugrelu) w monoterapii po PCI (ASET – *Acetyl Salicylic Elimination Trial*, NCT03469856), w opracowaniu których brałem udział, opisałem w punkcie 5.3 (Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych).



**Fig. 7 Profil pacjentów w badaniu GLOBAL LEADERS oraz w badaniu TWILIGHT, u których można spodziewać się korzyści z zastosowania monoterapii tikagrelorem po skróconej DAPT po PCI. Tomaniak M, et al. EuroIntervention. 2020; 15(13):1125-1129.**

## **Podsumowanie oraz potencjalne wykorzystanie wyników prac:**

Wyniki przedstawionych prac przeprowadzonych w populacji pacjentów poddawanych zabiegom PCI w ramach badania GLOBAL LEADERS – w tym wyniki analizy w grupie pacjentów poddawanych PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego – sugerują, że nowa strategia farmakoterapii przeciwplatekowej zakładająca skrócenie DAPT do 1 miesiąca po PCI, a następnie kontynuację monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> (zamiast ASA) może stanowić potencjalną alternatywę dla 6-miesięcznej (w przypadku przewlekłych zespołów wieńcowych) czy 12-miesięcznej (w przypadku ostrych zespołów wieńcowych) DAPT. Szczególnie ważna wydaje się jednak odpowiednia selekcja pacjentów przed włączeniem takiego schematu leczenia. Prawdopodobieństwo odniesienia korzyści klinicznych *netto* ze skrócenia DAPT do 1 miesiąca, a następnie monoterapii silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> wydają się zwiększać w zależności od stwierdzanego wyjściowo ryzyka powikłań niedokrwienych i krwotocznych. Wśród chorych o wyjściowo podwyższonym ryzyku zarówno powikłań niedokrwienych (zaawansowany wiek, choroba nerek, złożone zabiegi PCI), jak i krwotocznych<sup>3</sup>, opisane postępowanie przeciwplatekowe może mieć potencjał dalszej redukcji ryzyka krwawień (dyskontynuacja ASA), przy jednocześnie zachowanym działaniu zapobiegającym powikłaniom niedokrwienym (kontynuacja leczenia silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>). Redukcja ryzyka krwawień, oprócz bezpośredniego wpływu na śmiertelność, może również w pośredni sposób zabezpieczać chorych przed powikłaniami zakrzepowymi wywołwanymi przerwaniem leczenia przeciwplatekowego w trakcie epizodów krwawienia. Jednocześnie wiele uwagi należy poświęcić monitorowaniu leczenia w omawianych grupach pacjentów, ponieważ POChP (jako najsilniejszy czynnik ryzyka), zaawansowany wiek, płeć żeńska, czy upośledzona funkcja nerek, znalazły się także wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka nieadekwatnej adherencji terapeutycznej podczas leczenia przeciwplatekowego.

Intepretując prezentowane wyniki należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie macierzyste nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego, a liczba zarejestrowanych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych była niższa niż oczekiwano w kalkulacji badanej próby. W konsekwencji, badanie GLOBAL LEADERS, jak również przedstawione analizy dodatkowe, nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby konkluzywnie porównać częstość niedokrwienych punktów końcowych. Innym ograniczeniem dotyczącym tego cyklu prac jest fakt, że w macierzystym badaniu nie stosowano centralnej weryfikacji (ang. *clinical event committee, CEC*) raportowanych przez badaczy drugorzędowych klinicznych punktów

końcowych; ściśle monitorowano natomiast dokumentację źródłową, jak również spójność definicji stosowanych przez współbadaczy w klasyfikacji punktów końcowych.

Niemniej jednak przedstawiane w osiągnięciu naukowym obserwacje znalazły swoje potwierdzenie w opublikowanej w 2019 r. próbie klinicznej TWILIGHT, która wykazała, że w wyselekcjonowanej grupie chorych obarczonych co najmniej jednym klinicznym i co najmniej jednym angiograficznym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań niedokrwiennych i krwotocznych, którzy nieprzerwanie przyjmowali DAPT złożoną z tikagreloru i ASA przez 3 miesiące po PCI i nie mieli w tym czasie powikłań niedokrwiennych czy krwotocznych, 12-miesięczna monoterapia tikagrelorem pozwoliła zmniejszyć ryzyko istotnych klinicznie krwawień, nie wiążąc się ze wzrostem ryzyka zgonu, zawału serca czy udaru mózgu.

Optymalny czas trwania tak skróconej DAPT po PCI, czas trwania monoterapii antagonistą płytkowego receptora P2Y<sub>12</sub>, problematyka adherencji terapeutycznej wymagają natomiast nadal pełniejszego wyjaśnienia w dalszych badaniach klinicznych. Zasadne wydają się kolejne badania nad profilem skuteczności i bezpieczeństwa nowych schematów leczenia przeciwplatekowego po PCI z czasem stosowania DAPT skróconym w większym stopniu niż w przypadku omawianego cyklu publikacji (1 miesiąc) czy cytowanego badania TWILIGHT (3 miesiące), z kontynuacją silnego antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub>, zamiast dotychczas stosowanej monoterapii ASA. Należy jednak podkreślić, że ASA wykazuje również specyficzne właściwości hamowania zależnej od kolagenu ścieżki aktywacji płytek krwi<sup>36, 37</sup>. Stąd też istotne wydaje się utrzymanie terapii ASA zwłaszcza we wczesnej fazie po zabiegu PCI, w okresie najwyższego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych (tj. 7-10 dni), związanych m. in. z odsłonięciem podśródbłonkowo zlokalizowanych włókien kolagenowych podczas zabiegu. Warto również zauważyć, że obok stosowanych tradycyjnie form podawania ASA jako powlekanych tabletek dojelitowych, obecnie pojawiły się również nowe sposoby podawania tego leku (np. forma płynna) o utrzymanej skuteczności inhibicji płytek krwi i postulowanym poprawionym profilu bezpieczeństwa stosowania leku. W dobie istotnego postępu w zakresie technologii implantowanych stentów oraz wykorzystywanych technik PCI, który pozwolił zmniejszyć ryzyko zakrzepicy, kluczowe w indywidualizacji leczenia przeciwplatekowego wydaje się obecnie każdorazowe rozważenie ryzyka krwawień, a także ryzyka powikłań zakrzepowych związanych z „ładunkiem” zmian miażdżycowych w zakresie niepoddawanych leczeniu inwazyjnemu segmentów tętnic wieńcowych.

Podsumowując, w wyselekcjonowanej grupie pacjentów o podwyższonym ryzyku powikłań krwotocznych i niedokrwiennych nowe strategie farmakoterapii przeciwplatekowej z wykorzystaniem silniej działających leków przeciwplatekowych stosowanych w formie

monoterapii mogą pozwolić na poprawę wyników klinicznych inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej.

### **Wnioski:**

1. Analizy dodatkowe w populacji badania o szerokich kryteriach włączenia oraz dużej liczebności pozwalają na podjęcie prób uzupełnienia luk w dowodach naukowych w odniesieniu do farmakoterapii pacjentów niedostatecznie reprezentowanych w próbach klinicznych (tj. pacjenci w podeszłym wieku, z upośledzoną funkcją nerek, POChP), a jednocześnie obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań.
2. Prawdopodobieństwo odniesienia korzyści klinicznych *netto* ze strategii farmakoterapii przeciwplatekowej zakładającej skrócenie DAPT do 1 miesiąca a następnie monoterapię silnym antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub> wydaje się wzrastać ze wzrostem wyjściowego ryzyka powikłań niedokrwiniennych i krwotocznych wśród pacjentów poddawanych PCI.
3. Pacjenci poddawani PCI z powodu ostrego zespołu wieńcowego stanowią grupę, która może odnosić korzyści z 11-miesięcznej pojedynczej terapii przeciwplatekowej tikagrelorem następującej po 1-miesięcznej DAPT, w postaci niższej częstości istotnych klinicznie krwawień przy jednocześnie niezwiększonej częstości powikłań niedokrwiniennych, w porównaniu do 12-miesięcznej DAPT przy użyciu tikagreloru i ASA.
4. Obserwowana redukcja powikłań krwotocznych i niezwiększona częstość powikłań niedokrwiniennych (tj. zgon, zawał serca, udar mózgu, ponowna rewaskularyzacja, zakrzepica w stencie), obserwowana była także wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych złożonym zabiegom PCI (zabiegom o podwyższonym ryzyku powikłań).
5. Wśród chorych w wieku powyżej 75 lat obserwowano niższą częstość zakrzepicy w stencie w grupie eksperymentalnej (23-miesięczna monoterapia tikagrelorem po 1-miesięcznym DAPT), w porównaniu do grupy referencyjnej, przy jednocześnie granicznie zwiększonym ryzyku wystąpienia istotnych klinicznie krwawień.
6. Zaobserwowano istotny związek pomiędzy redukcją ryzyka względnego wystąpienia istotnych klinicznie krwawień podczas terapii eksperymentalnej (23-miesięczna monoterapia tikagrelorem po 1-miesięcznym DAPT) a wyjściową funkcją nerek; redukcja ryzyka względnego była większa wśród pacjentów z niższymi wartościami eGFR.
7. Nie stwierdzono zależności pomiędzy płcią pacjenta a bezpieczeństwem terapii eksperymentalnej (23-miesięczna monoterapia tikagrelorem po 1-miesięcznym DAPT) po dwóch latach od PCI). Jednocześnie zaobserwowane istotnie niższe ryzyko krwawień wśród

mężczyzn w ramieniu eksperymentalnym po roku od zabiegu PCI wymaga dedykowanej oceny w przyszłych badaniach klinicznych, stwarzając szansę na indywidualizację strategii farmakoterapii przeciwplatekowej po PCI względem płci pacjenta.

8. Choroba współistniejąca w postaci POChP stanowi czynnik kliniczny, który najsilniej obciąża rokowanie w ocenianej kohorcie pacjentów poddawanych PCI; również w tej grupie pacjentów nie obserwowano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności ocenianej eksperymentalnej strategii farmakoterapii przeciwplatekowej, w porównaniu do chorych bez POChP.

9. Wystąpienie duszności – odnotowane u 13.2% chorych włączonych do badania GLOBAL LEADERS – nie było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, czy istotnych klinicznie krwawień. w okresie dwuletniej obserwacji po PCI.

10. Wydaje się zasadne, aby podgrupy chorych obciążone szczególnie wysokim ryzykiem powikłań, tj. chorzy z POChP, stanowiły rutynowo predefiniowane podgrupy pacjentów w dużych kardiologicznych badaniach klinicznych.

11. Zaprezentowane obserwacje należy interpretować z ostrożnością z uwagi na neutralny wynik analiz pierwszorzędowego punktu końcowego w macierzystym badaniu oraz niewystarczającą moc statystyczną próby dla konkluzywnej oceny niedokrwiennych punktów końcowych.

12. Poszukiwanie nowych strategii leczenia przeciwplatekowego z wykorzystaniem silniej działających leków, a także zmodyfikowanych schematów ich dawkowania, może pozwolić na dalszą poprawę bezpieczeństwa i skuteczności inwazyjnego leczenia pacjentów z chorobą wieńcową.

## Piśmiennictwo cytowane w opisie osiągnięcia naukowego

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ and Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2019.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S and Group ESCSD. 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;37:267-315.
3. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim HS, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao SV, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW and Morice MC. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632-2653.
4. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, Caixeta A, Feit F, Manoukian SV, White H, Bertrand M, Ohman EM, Parise H, Lansky AJ, Lincoff AM and Stone GW. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:654-64.
5. Genereux P, Giustino G, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Yadav M, Francese DP, Palmerini T, Kirtane AJ, Litherland C, Mehran R and Stone GW. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1036-45.
6. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ and American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus D. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502-17.
7. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ, Frelinger AL, 3rd, Lei L, Liang J, Moore JE, Cryer B and Marathi U. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:603-612.
8. Baber U, Zafar MU, Dangas G, Escolar G, Angiolillo DJ, Sharma SK, Kini AS, Sartori S, Joyce L, Vogel B, Farhan S, Gurbel P, Gibson CM, Fuster V, Mehran R and Badimon JJ. Ticagrelor With or Without Aspirin After PCI: The TWILIGHT Platelet Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:578-586.
9. Scavone M, Femia EA, Caroppo V and Cattaneo M. Inhibition of the platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate does not impair the capacity of platelet to synthesize thromboxane A2. *Eur Heart J*. 2016;37:3347-3356.
10. Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, Kirkby NS, Jakubowski JA, Mitchell JA and Warner TD. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:552-61.
11. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Mollmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S and Investigators GL. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-949.
12. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka KI, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T and Investigators S-. Very Short Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With High Bleeding Risk: Insight From the STOPDAPT-2 Trial. *Circulation*. 2019;140:1957-1959.



13. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, Im ES, Jeong JO, Cho BR, Oh SK, Yun KH, Cho DK, Lee JY, Koh YY, Bae JW, Choi JW, Lee WS, Yoon HJ, Lee SU, Cho JH, Choi WG, Rha SW, Lee JM, Park TK, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC and Investigators S-C. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321:2428-2437.
14. Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, Deliargyris EN, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Chang CC, Rademaker-Havinga T, Storey RF, Dangas GD, Bhatt DL, Angiolillo DJ, Hamm C, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Vranckx P, Serruys PW and Investigators GLT. Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. *JAMA Cardiol*. 2019.
15. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, Cha JY, Collier T, Dangas G, Dudek D, Dzavik V, Escaned J, Gil R, Gurbel P, Hamm CW, Henry T, Huber K, Kastrati A, Kaul U, Kornowski R, Krucoff M, Kunadian V, Marx SO, Mehta SR, Moliterno D, Ohman EM, Oldroyd K, Sardella G, Sartori S, Shlofmitz R, Steg PG, Weisz G, Witzenchler B, Han YL, Pocock S and Gibson CM. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *The New England journal of medicine*. 2019.
16. Prineas RJ, Crow RS and Z-M Z. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. *Springer Science & Business Media, London* . 2009.
17. Chang CC, Spitzer E, Chichareon P, Takahashi K, Modolo R, Kogame N, Tomaniak M, Komiyama H, Yap SC, Hoole SP, Gori T, Zaman A, Frey B, Ferreira RC, Bertrand OF, Koh TH, Sousa A, Moschovitis A, van Geuns RJ, Steg PG, Hamm C, Juni P, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Serruys PW, Soliman O and Onuma Y. Ascertainment of Silent Myocardial Infarction in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the GLOBAL LEADERS Trial). *Am J Cardiol*. 2019;124:1833-1840.
18. Serruys PW, Takahashi K, Chichareon P, Kogame N, Tomaniak M, Modolo R, Chang CC, Komiyama H, Soliman O, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Ferrario M, Dominici M, Buszman P, Bolognese L, Tumscitz C, Benit E, Stoll HP, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Juni P, Windecker S, Vranckx P, Colombo A and Valgimigli M. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial. *European heart journal*. 2019;40:2595-2604.
19. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO and Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
20. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP and Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945-53.
21. Tomaniak M, Chichareon P, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Chang CC, Spitzer E, Neumann FJ, Plante S, Hernandez Antolin R, Jambrik Z, Gelev V, Brunel P, Konteva M, Beygui F, Morelle JF, Filipiak KJ, van Geuns RJ, Soliman O, Tijssen J, Rademaker-Havinga T, Storey RF, Hamm C, Steg PG, Windecker S, Onuma Y, Valgimigli M and Serruys PW. Impact of chronic obstructive pulmonary disease and dyspnoea on clinical outcomes in ticagrelor treated patients undergoing percutaneous coronary intervention in the randomized GLOBAL LEADERS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019.
22. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, Maurer MS, McClurken JB, Resnick BM, Shen WK, Tirschwell DL, American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology CoC, Stroke Nursing CoCS, Anesthesia, Stroke C, American College of C and American Geriatrics S. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:2419-2440.
23. Verdoia M and De Luca G. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor: reply. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1486-7.
24. Sibbing D, Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Parma R, Felix SB, Neumann FJ, Hausleiter J, Baylacher M, Koltowski L, Mehilli J, Huber K, Huczek Z, Aradi D, Massberg S and Investigators T-A. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J*. 2018;39:2749-2758.
25. Morice MC, Talwar S, Gaemperli O, Richardt G, Eberli F, Meredith I, Zaman A, Fajadet J, Copt S, Greene S and Urban P. Drug-coated versus bare-metal stents for elderly patients: A predefined sub-study of the LEADERS FREE trial. *Int J Cardiol*. 2017;243:110-115.

26. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM and Oxford Vascular S. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017;390:490-499.
27. Tomaniak M, Chichareon P, Modolo R, Takahashi K, Chang CC, Kogame N, Spitzer E, Buszman PE, van Geuns RM, Valkov V, Steinwender C, Geisler T, Prokopczuk J, Sabate M, Zmudka K, Rademaker-Havinga T, Tijssen JGP, Juni P, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Baber U, Anderson R, Dominici M and Serruys PW. Ticagrelor monotherapy beyond one month after PCI in ACS or stable CAD in elderly patients: a pre-specified analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2020;15:e1605-e1614.
28. Capodanno D and Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649-61.
29. Bonello L, Angiolillo DJ, Aradi D and Sibbing D. P2Y12-ADP Receptor Blockade in Chronic Kidney Disease Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2018;138:1582-1596.
30. Tomaniak M, Chichareon P, Klimczak-Tomaniak D, Takahashi K, Kogame N, Modolo R, Wang R, Ono M, Hara H, Gao C, Kawashima H, Rademaker-Havinga T, Garg S, Curzen N, Haude M, Kochman J, Gori T, Montalescot G, Angiolillo DJ, Capodanno D, Storey RF, Hamm C, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW and Anderson R. Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol*. 2020.
31. Bourgeois FT, Orenstein L, Ballakur S, Mandl KD and Ioannidis JPA. Exclusion of Elderly People from Randomized Clinical Trials of Drugs for Ischemic Heart Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:2354-2361.
32. Stefanini GG, Kalesan B, Pilgrim T, Raber L, Onuma Y, Silber S, Serruys PW, Meier B, Juni P and Windecker S. Impact of sex on clinical and angiographic outcomes among patients undergoing revascularization with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:301-10.
33. Sotomi Y, Onuma Y, Cavalcante R, Ahn JM, Lee CW, van Klaveren D, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ, Farooq V, Morice MC, Steyerberg EW, Park SJ and Serruys PW. Geographical Difference of the Interaction of Sex With Treatment Strategy in Patients With Multivessel Disease and Left Main Disease: A Meta-Analysis From SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease) Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10.
34. Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, Tomaniak M, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Komiyama H, Moccetti T, Talwar S, Colombo A, Maillard L, Barlis P, Wykrzykowska J, Piek JJ, Garg S, Hamm C, Steg PG, Juni P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Mehran R and Serruys PW. Association of Sex With Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the GLOBAL LEADERS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019:1-10.
35. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW and Academic Research C. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J*. 2018;39:2192-2207.
36. Thomas MR and Storey RF. Impact of aspirin dosing on the effects of P2Y12 inhibition in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:19-28.
37. Storey RF, Sanderson HM, White AE, May JA, Cameron KE and Heptinstall S. The central role of the P(2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. *Br J Haematol*. 2000;110:925-34.
38. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Gilard M, Morice MC, Sawaya F, Sardella G, Genereux P, Redfors B, Leon MB, Bhatt DL, Stone GW and Colombo A. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1851-1864.
39. Kirtane AJ, Doshi D, Leon MB, Lasala JM, Ohman EM, O'Neill WW, Shroff A, Cohen MG, Palacios IF, Beohar N, Uriel N, Kapur NK, Karpaliotis D, Lombardi W, Dangas GD, Parikh MA, Stone GW and Moses JW. Treatment of Higher-Risk Patients With an Indication for Revascularization: Evolution Within the Field of Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016;134:422-31.
40. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A and Investigators I-RT. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-1534.

**5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych habilitanta oraz informacje dotyczące aktywności naukowej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**

Szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego została przedstawiona w załączniku 5.

Jestem autorem bądź współautorem 63 publikacji w czasopismach naukowych z listy *Journal Citation Reports (JCR)* oraz 12 publikacji opublikowanych w czasopismach naukowych bez Impact Factor.

**Podsumowanie danych bibliometrycznych – łącznie:**

**Impact Factor: 259,24** (wg listy *Journal Citation Reports JCR* zgodnie z rokiem opublikowania)

**Punktacja MNISW: 4530**

**Indeks Hirscha:**

7 (wg bazy Web of Science z dn. 29.04.2020 r.)

7 (wg bazy Scopus z dn. 29.04.2020 r.)

**Liczba cytowań (bez autocytowań):**

139 (wg bazy Web of Science z dn. 29.04.2020 r.)

141 (wg bazy Scopus z dn. 29.04.2020 r.)

**Przed uzyskaniem stopnia doktora:**

**Impact Factor: 40,35**

**Punktacja MNiSW: 480**

**Po uzyskaniu stopnia doktora:**

**Impact Factor: 218,89**

**Punktacja MNiSW: 4050**

Ponadto listy do redakcji czasopism:

Impact Factor: 30,98 (punkty nieuwzględniane w punktacji powyżej)

Od 2014 r. pracuję w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego jako lekarz rezydent w trakcie specjalizacji z kardiologii, doktorant, a od 2018 r.

asystent naukowo-dydaktyczny. Jednocześnie, od 2014 r. pracuję również w Pracowni Kardiologii Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kierowanej przez dr. hab. n. med. Janusza Kochmana.

W 2015 r. nawiązałem współpracę z Kliniką Kardiologii Szpitala Erasmus MC, University Medical Center, Thorax Center w Rotterdamie, w ramach której uczestniczyłem jako badacz w jedno- i wielośrodkowych, w tym międzynarodowych, projektach naukowych. Współpracę tę kontynuuję do dziś.

W 2018 r. zostałem laureatem Programu Badawczo-Treningowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC); otrzymałem Grant ESC 2018 w drodze konkursu, w którym udział wzięło blisko 300 kandydatów z krajów europejskich oraz stowarzyszonych z ESC.

Jako moje najważniejsze osiągnięcie sprzed doktoratu uważam realizację badania pt. „*Optymalizacja terapii przeciwplatekowej podczas zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej – próba budowy algorytmów postępowania*”, (Grant Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego: 1WR/PM3/16), które stanowiło podstawę mojej rozprawy doktorskiej (Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak). W tym badaniu z randomizacją, wśród chorych poddawanych angioplastyce wieńcowej w trybie planowym porównałem przydatność dwóch przyłóżkowych testów diagnostycznych (ocena polimorfizmu genu CYP2C19 oraz test agregometrycznej oceny reaktywności płytek krwi), w wyborze optymalnej farmakoterapii przeciwplatekowej. Ocenilem również skuteczność prasugrelu w zapobieganiu okołozabiegowemu uszkodzeniu mięśnia sercowego w przypadku identyfikacji nieadekwatnej odpowiedzi na kłopidogrel (Tomaniak M, et al. *Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention?* *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127:730-740; Kołtowski Ł\*, Tomaniak M\* [\*równorzędny pierwszy autor], et al. *Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedSIDE genetic or functional TESTING in elective PCI patients: A pilot study: ONSIDE TEST pilot.* *Cardiol J.* 2017; 24: 284-292.). Ponadto zaproponowałem również wykorzystanie nowych biomarkerów tj. płytkopochodne mikropęcherzyki pozakomórkowe (ang. *platelet derived microvesicles*, PMV) w monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwplatekowego (Tomaniak M, et al. *Cell-derived microvesicles in cardiovascular diseases and antiplatelet therapy monitoring - A lesson for future trials? Current evidence, recent progresses and perspectives of clinical application.* *Int J Cardiol.* 2017;226:93-102).

Moje aktywności naukowo-badawcze w dziedzinie kardiologii interwencyjnej – prowadzone zarówno w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu

Medycznego, jak również w Klinice Kardiologii Erasmus MC, University Medical Center, Thorax Center w Rotterdamie – skoncentrowałem na **nowych metodach inwazyjnej diagnostyki choroby wieńcowej tj. optyczna koherentna tomografia** (ang. *optical coherence tomography*, OCT), **ultrasonografia wewnątrzwieńcowa** (ang. *intravascular ultrasound*, IVUS), **czynnościowa ocena zmian w tętnicach wieńcowych** z wykorzystaniem technik komputerowego modelowania dynamiki płynów, bez konieczności użycia przewodnika wieńcowego (ang. *quantitative flow ratio*, QFR; ang. *vessel fractional flow reserve*, vFFR), a także **nowych strategiach farmakoterapii** okołozabiegowej wśród pacjentów poddawanych złożonym zabiegom angioplastyki wieńcowej.

### **5.1. Optyczna koherentna tomografia w ocenie bezpośrednich i odległych efektów PCI z wykorzystaniem stentów metalowych i bioresorbowalnych**

#### **Prace opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora:**

1. **Tomaniak M**, Kochman J, Kołtowski Ł, Pietrasik A, Rdzanek A, Filipiak KJ, Opolski G, Regar E.

**In-Scaffold Neovascularization 24 Months After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation in a Patient With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.**

**JACC Cardiovasc Interv.** 2017;10(13):e123-e125. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.031.

Impact Factor: **9,88** Punktacja MNiSW: **45**

2. Kochman J, Kołtowski Ł, **Tomaniak M**, Jąkała J, Proniewska K, Legutko J, Roleder T, Piertrasik A, Rdzanek A, Kochman W, Brugaletta S, Opolski G, Regar E.

**First serial optical coherence tomography assessment at baseline, 12 and 24 months in STEMI patients treated with the second-generation Absorb bioresorbable vascular scaffold.**

**EuroIntervention.** 2018;13(18):e2201-e2209. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00311.

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

3. **Tomaniak M**, Kochman J, Kołtowski Ł, Pietrasik A, Rdzanek A, Jąkała J, Proniewska K, Malinowski K, Ochijewicz D, Filipiak KJ, Brugaletta S, Opolski G.

**A serial three- and nine-year optical coherence tomography evaluation of neoatherosclerosis progression after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation.**

**Kardiol Pol. 2018;76(8):1251-1256.** doi: 10.5603/KP.a2018.0109

Impact Factor: **1,67** Punktacja MNiSW: **15**

4. Kochman J, **Tomaniak M**, Kołtowski Ł, Jąkała J, Proniewska K, Legutko J, Roleder T, Pietrasik A, Rdzanek A, Kochman W, Brugaletta S, Kaluza GL.

**A 12-month angiographic and optical coherence tomography follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.**

**Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 86(4):E180-9.** doi: 10.1002/ccd.26006.

Impact Factor: **2,18** Punktacja MNiSW: **25**

5. Kochman J, **Tomaniak M**, Pietrasik A, Kołtowski Ł, Rdzanek A, Huczek Z, Mazurek T, Jąkała J, Ząbek A, Legutko J, Kochman W, Filipiak KJ.

**Bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Optical coherence tomography evaluation and clinical outcomes.**

**Cardiol J. 2015;22(3):315-22.** doi: 10.5603/CJ.a2014.0090

Impact Factor: **1,13** Punktacja MNiSW: **20**

6. **Tomaniak M**, Kochman J, Kołtowski Ł, Pietrasik A, Rdzanek A.

**Subacute thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bioresorbable vascular scaffold implantation.**

**Kardiol Pol. 2015;73(4):300.** doi: 10.5603/KP.2015.0060.

Impact Factor: **0,87** Punktacja MNiSW: **15**

7. Ochijewicz D, **Tomaniak M (autor korespondujący)**, Kołtowski L, Rdzanek A, Pietrasik A, Kochman J.

**Intravascular imaging of coronary artery disease: recent progress and future directions.**

**J Cardiovasc Med (Hagerstown)2017;18(10):733-741.**doi:10.2459/JCM.0000000000000055

Impact Factor: **1,82** Punktacja MNiSW: **20**

**Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora:**

1. **Tomaniak M (autor korespondujący)**, Kołtowski Ł, Pietrasik A, Rdzanek A, Jąkała J, Proniewska K, Malinowski K, Mazurek T, Filipiak KJ, Brugaletta S, Opolski G, Kochman J.

**A serial 3- and 9-year optical coherence tomography assessment of vascular healing response to sirolimus- and paclitaxel-eluting stents.**

**Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35(1):9-21.** doi: 10.1007/s10554-018-1437-7.

Impact Factor: **1,86** Punktacja MNiSW: **70**

2. van Zandvoort LJC, **Tomaniak M**, Tovar Forero MN, Masdjedi K, Visseren L, Witberg K, Ligthart J, Kardys I, Lemmert ME, Diletti R, Wilschut J, de Jaegere P, Zijlstra F, Van Mieghem NM, Daemen J. **Predictors for Clinical Outcome of Untreated Stent Edge Dissections as Detected by Optical Coherence Tomography.**

**Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(3):e008685.**

doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008685.

Impact Factor: **6,09** Punktacja MNiSW: **140**

3. Ochijewicz D, **Tomaniak M (autor korespondujący)**, Kołtowski L, Rdzanek A, Pietrasik A, Proniewska K, Partyka L, Dijsktra J, Huczek Z, Filipiak K, Opolski G, Kochman J. **Peri-strut low intensity areas and in-scaffold neointima growth after bioresorbable scaffold implantation in STEMI. A serial optical coherence tomography study.**

**Int J Cardiol. 2020:S0167-5273(19)35347-1.** doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.051.

Impact Factor: **3,47** Punktacja MNiSW: **100**

4. Kołtowski L, **Tomaniak M**, Ochijewicz D, Maksym J, Roleder T, Zaleska M, Proniewska K, Opolski G, Kochman J.

**Second generation, sirolimus-eluting, bioresorbable Tyrocore scaffold implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Baseline OCT and 30-day clinical outcomes - A FANTOM STEMI pilot study.**

**Catheter Cardiovasc Interv. 2019;** doi: 10.1002/ccd.28414.

Impact Factor: **2,55** Punktacja MNiSW: **70**

5. Ochijewicz D, **Tomaniak M (autor korespondujący)**, Kochman J, Kołtowski L, Rdzanek A, Pietrasik A, Opolski G.

**Delayed neointimal healing pattern after bioresorbable scaffold implantation.**

**Neth Heart J. 2018;26(6):362-363.** doi: 10.1007/s12471-017-1070-4.

Impact Factor: **1,97** Punktacja MNiSW: **20**

6. Katagiri Y, Torii R, Takahashi K, Tenekecioglu E, Asano T, Chichareon P, **Tomaniak M**, Piek JJ, Wykrzykowska JJ, Bullett N, Ahmed N, Al-Lamee K, Al-Lamee R, Leclerc G, Kitslaar P, Dijkstra J, Reiber JHC, Poon EKW, Bourantas CV, Gijzen FJH, Serruys PW, Onuma Y.

**Preclinical evaluation of a thin-strut bioresorbable scaffold (ArterioSorb): acute-phase invasive imaging assessment and hemodynamic implication.**

**EuroIntervention. 2019;** doi: 10.4244/EIJ-D-18-01190.

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

7. Milewski K, Takahashi K, Asano T, Katagiri Y, Hochul M, Buszman PP, **Tomaniak M**, Gorycki B, Zurakowski A, Janas A, Młodziankowski A, Kachel M, Wykrzykowska JJ, Wijns W, de Winter RJ, Buszman PE, Onuma Y, Serruys PW.

**Serial comparison of neointimal hyperplasia between the thin strut MiStent with microcrystalline sirolimus and the durable polymer coated everolimus-eluting Xience stent: 6- and 24-month results of DESSOLVE III OCT sub-study.**

**EuroIntervention. 2019;** doi: 10.4244/EIJ-D-18-01201.

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

8. Ochijewicz D, **Tomaniak M (autor korespondujący)**, Kołtowski L, Kochman J.

**Chronic Total Occlusion 5 Years After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: A Serial Optical Coherence Tomography Assessment.**

**J Invasive Cardiol. 2020;32(5):E141.**

Impact Factor: **1.54.** Punktacja MNiSW: **70**

9. **Tomaniak M**, Katagiri Y, Modolo R, de Silva R, Khamis RY, Bourantas CV, Torii R, Wentzel JJ, Gijzen FJH, van Soest G, Stone PH, West NEJ, Maehara A, Lerman A, van der Steen AFW, Lüscher TF, Virmani R, Koenig W, Stone GW, Muller JE, Wijns W, Serruys PW, Onuma Y.

**Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art.**

**Eur Heart J. 2020;** doi:10.1093/eurheartj/ehaa227 (praca zaakceptowana do publikacji, w druku)

Impact Factor: **24.89** Punktacja MNiSW: **200**



## **Podsumowanie**

Istotną część moich zainteresowań naukowych stanowi inwazyjna diagnostyka choroby wieńcowej, a w sposób szczególny, obrazowanie tętnic wieńcowych z wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii (OCT). W swoich pracach wykorzystywałem OCT celem oceny bezpośredniej i odległej skuteczności zabiegów PCI z wykorzystaniem różnych rodzajów stentów wieńcowych, w tym stentów bioresorbowalnych, takich jak *Absorb* (Abbott, Santa Clara, CA, US) oraz *Fantom* (Reva Medical, San Diego, CA). Jestem współautorem oraz autorem korespondującym pracy, w której zaproponowany został nowy sposób oceny gojenia się ściany naczynia po wszczepieniu stentów bioresorbowalnych – ocena tzw. okołopręśłowych obszarów neointymy o zmniejszonej intensywności sygnału w OCT (ang. *peri-strut low intensity areas, PLIA*).

W zespole I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przeanalizowałem sposób gojenia się tętnicy wieńcowej po zabiegach PCI z implantacją stentów wieńcowych w ramach najdłuższej dotychczas przeprowadzonej obserwacji z wykorzystaniem OCT – po 3 oraz 9 latach od PCI. Wyniki tego badania zaprezentowałem podczas prezentacji ustnej na międzynarodowej konferencji kardiologii inwazyjnej *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2016* w Waszyngtonie. Ponadto pracując w Klinice Kardiologii Szpitala Erasmus MC, University Medical Center, Thorax Center w Rotterdamie przeanalizowałem cechy morfometryczne dyssekcji brzeżnych ściany naczynia stwierdzanych w badaniu OCT po implantacji stentu dowieńcowego i oceniłem ich związek z wynikami klinicznymi pacjentów. Wraz z zespołem w Erasmus MC w Rotterdamie, wykazałem, że długość dyssekcji stanowi niezależny negatywny czynnik predykcyjny wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację w zakresie tętnicy uprzednio poddawanej PCI (ang. *device-oriented composite endpoint, DOCE*) po roku od zabiegu. W przypadku dyssekcji brzeżnych zlokalizowanych proksymalnie względem stentu znaczenie prognostyczne wykazała także powierzchnia proksymalnego odcinka referencyjnego naczynia, natomiast w przypadku dyssekcji zlokalizowanych dystalnie względem implantowanego stentu – jej głębokość. Z racji wysokiej rozdzielczości stosowanych obecnie metod inwazyjnej diagnostyki obrazowej tętnic wieńcowych z zastosowaniem OCT operator otrzymuje szereg informacji, których znaczenie kliniczne nie jest jeszcze dobrze poznane. Stąd przedstawione analizy w oparciu o dane największej kohorty pacjentów z brzeżnymi dyssekcjami potwierdzonymi w OCT, mają istotną wartość dla praktyki klinicznej i mogą stanowić wskazówkę dla operatora, podejmującego decyzję odnośnie konieczności ewentualnej

implantacji dodatkowego stentu w miejscu zaistniałej dyssekcji. Uzyskane wyniki zaprezentowałem podczas konferencji *American College of Cardiology 2019* w Nowym Orleanie, LA, US.

Podczas stażu w Erasmus Medical Centre, Thorax Centre w 2018 r. dołączyłem również do zespołu kierowanego przez Prof. Jolandę Wentzel, beneficjentkę grantu przyznanego przez European Research Council (projekt: *BIOCCORA - Full biomechanical characterization of the coronary atherosclerotic plaque: biomechanics meets imaging*). W ramach tej współpracy przeanalizowałem badania OCT wykonane w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których wykonywano jednocześnie także IVUS oraz badanie spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS) w tętnicach wieńcowych innych niż naczynie odpowiedzialne za zawał (ang. *non-culprit*) (badanie IMPACT). Wyniki analiz zostały opisane w artykule będącym obecnie w trakcie recenzji w czasopiśmie naukowym.

## **5.2. Czynnościowa ocena istotności zmian w tętnicach wieńcowych z wykorzystaniem nowych strategii diagnostycznych opartych na technikach komputerowego modelowania dynamiki płynów (qFR, vFFR)**

### **Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora:**

1. Kogame N, Takahashi K, **Tomaniak M**, Chichareon P, Modolo R, Chang CC, Komiyama H, Katagiri Y, Asano T, Stables R, Fath-Ordoubadi F, Walsh S, Sabaté M, Davies JE, Piek JJ, van Geuns RJ, Reiber JHC, Banning AP, Escaned J, Farooq V, Serruys PW, Onuma Y.

**Clinical Implication of Quantitative Flow Ratio After Percutaneous Coronary Intervention for 3-Vessel Disease.**

**JACC Cardiovasc Interv.** 2019;12(20):2064-2075. doi: 10.1016/j.jcin.2019.08.009.

Impact Factor: **9,54** Punktacja MNiSW: **200**

2. Kogame N, Ono M, Kawashima H, **Tomaniak M**, Hara H, Leipsic J, Andreini D, Collet C, Patel M, Tu S, Xu B, Bourantas C, Lerman A, Piek J, Davies J, Escaned J, Wijns W, Onuma Y, Serruys, PW.

**The impact of coronary physiology on contemporary clinical decision making**

**JACC Cardiovascular Interv.** 2020 (praca zaakceptowana do publikacji, w druku)

Impact Factor: **9,54** Punktacja MNiSW: **200**

3. Zaleska M, Kołtowski Ł, Maksym J, **Tomaniak M**, Opolski M, Kochman J.

**Alternative methods for functional assessment of intermediate coronary lesions.**

**Cardiol J.** 2019; doi: 10.5603/CJ.a2019.0027. Online ahead of print.

Impact Factor: **1,74** Punktacja MNiSW: **40**

4. Kołtowski Ł, Zaleska M, Maksym J, **Tomaniak M**, Soliński M, Puchta D, Holm NR, Opolski G, Kochman J.

**Quantitative flow ratio derived from diagnostic coronary angiography in assessment of patients with intermediate coronary stenosis: a wire-free fractional flow reserve study.**

**Clin Res Cardiol.** 2018;107(9):858-867. doi: 10.1007/s00392-018-1258-7.

Impact Factor: **4,91** Punktacja MNiSW: **35**

5. Zaleska M, Kołtowski L, Maksym J, Chabior AK, Pohadajło A, Soliński M, **Tomaniak M**, Opolski G, Kochman J.

**Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch - clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy.**

**Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2019;15(3):301-307.** doi: 10.5114/aic.2019.87883.

Impact Factor: **1,16** Punktacja MNiSW: **40**

6. **Tomaniak M**, Masdjedi K, van Zandvoort L, Neleman T, Tovar Forero MN, Vermaire A, Kochman J, Kardys I, den Dekker W, Wilschut J, Diletti R, de Jaegere P, Van Mieghem NM, Zijlstra F, Daemen J.

**Correlation Between 3D-QCA based FFR and Quantitative Lumen Assessment by IVUS for Left Main Coronary Artery Stenoses** (*w recenzji*)

**Podsumowanie**

W swojej pracy naukowo-badawczej zająłem się również problematyką czynnościowej oceny istotności zmian w tętnicach wieńcowych z wykorzystaniem technik komputerowego modelowania dynamiki płynów (ang. *computational fluid dynamics*, CFD), takich jak QFR (ang. *quantitative flow ratio*, QFR) oraz vFFR (ang. *vessel fractional flow reserve*, vFFR). Techniki te pozwalają na oszacowanie hemodynamicznej istotności zwężenia w tętnicy wieńcowej bez konieczności dodatkowej instrumentacji naczynia z użyciem przewodnika wieńcowego czy indukcji hiperemii poprzez podanie adenozyiny. Na podstawie wykonanych przeze mnie analiz QFR w populacji zrekrutowanej w ramach badania SYNTAX II wykazany został związek pomiędzy wartością wskaźnika QFR po PCI z powodu wielonaczyniowej choroby wieńcowej a wynikami klinicznymi. W przypadku stwierdzenia w naczyniu poddawanych PCI wskaźnika QFR < 0,91 (n = 487) obserwowano istotnie niższą częstość złożonego punktu końcowego obejmującego związane z leczonym naczyniem zgon sercowy, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację (ang. *vessel oriented composite endpoint*, VOCE) w okresie dwóch lat od zabiegu, w porównaniu do naczyń w których osiągnięto QFR ≥ 0,91 (n=284) (12,0% vs. 3,7%; HR: 3,37; 95% CI 1,91 – 5,97; p < 0,001). Stąd osiągnięcie wartości QFR ≥ 0,91 we wszystkich naczyniach wśród pacjentów poddawanych PCI z powodu choroby wielonaczyniowej najpewniej powinno stanowić nowy cel terapeutyczny interwencji; wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w prospektywnym badaniu klinicznym.

Ponadto po raz pierwszy w dedykowanym badaniu oceniłem związek pomiędzy wartościami wskaźnika cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego szacowanego na podstawie trójwymiarowej rekonstrukcji tętnic wieńcowych w angiografii (vFFR) oraz technik CFD a stopniem zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej w badaniu IVUS. Wykazałem istotną

korelację pomiędzy wartościami wskaźnika vFFR a minimalnym polem powierzchni światła naczynia (ang. *minimum lumen area*, MLA) w pniu lewej tętnicy wieńcowej w badaniu IVUS. Zaobserwowałem dobrą czułość oceny istotności zwężenia z wykorzystaniem vFFR w identyfikacji pacjentów z MLA pnia lewej tętnicy wieńcowej poniżej 6,0 mm<sup>2</sup>. Uzyskane wyniki zaprezentowałem podczas konferencji kardiologii inwazyjnej *Trancatheter Cardiovascular Therapeutics* 2019 w San Francisco, CA, US.

W ramach współpracy z Kliniką Kardiologii Erasmus MC, University Medical Centre, Thorax Centre, Rotterdam odbyłem również staż w Cardialysis Core Laboratories w Rotterdamie, gdzie obecnie pełnię rolę młodszego konsultanta (*Delegate Corelab Supervising Cardiologist*).

### **5.3. Okolozabiegowa farmakoterapia i wyniki leczenia pacjentów poddawanych złożonym zabiegom PCI**

#### **Publikacje opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora:**

1. Serruys PW, Takahashi K, Chichareon P, Kogame N, **Tomaniak M**, Modolo R, Chang CC, Komiyama H, Soliman O, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Ferrario M, Dominici M, Buszman P, Bolognese L, Tumscitz C, Benit E, Stoll HP, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Jüni P, Windecker S, Vranckx P, Colombo A, Valgimigli M.

**Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial.**

**Eur Heart J. 2019;40(31):2595-2604.** doi: 10.1093/eurheartj/ehz453

Impact Factor: **24.89** Punktacja MNiSW: **200**

2. Takahashi K, Serruys PW, Chichareon P, Chang CC, **Tomaniak M**, Modolo R, Kogame N, Magro M, Chowdhary S, Eitel I, Zweiker R, Ong P, Ottesen MM, Tijssen JGP, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Garg S, Stoll HP, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Valgimigli M, Vranckx P, Carrie D, Windecker S.

**Efficacy and Safety of Ticagrelor Monotherapy in Patients Undergoing Multivessel PCI.**

**J Am Coll Cardiol. 2019;74(16):2015-2027.** doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.997

Impact Factor: **18,64** Punktacja MNiSW: **200**

3. Takahashi K, Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Chang CC, **Tomaniak M**, Moschovitis A, Curzen N, Haude M, Jung W, Holmvang L, Garg S, Tijssen JGP, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Hamm C, Steg PG, Stoll HP, Onuma Y, Valgimigli M, Vranckx P, Windecker S, Serruys PW.

**Impact of Ticagrelor Monotherapy on Two-Year Clinical Outcomes in Patients with Long Stenting: A Post Hoc Analysis of the Global Leaders Trial.**

**EuroIntervention. 2019;** doi: 10.4244/EIJ-D-19-00498.

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

4. Kogame N, Chichareon P, De Wilder K, Takahashi K, Modolo R, Chang CC, **Tomaniak M**, Komiyama H, Chieffo A, Colombo A, Garg S, Louvard Y, Jüni P, G Steg P, Hamm C, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Stoll HP, Onuma Y, Janssens L, Serruys PW.

**Clinical relevance of ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy after bifurcation percutaneous coronary intervention: Insight from GLOBAL LEADERS trial.**

**Catheter Cardiovasc Interv.** 2019 doi: 10.1002/ccd.28428.

Impact Factor: **2,55** Punktacja MNiSW: **70**

5. Modolo R, Kogame N, Komiyama H, Chichareon P, de Vries T, **Tomaniak M**, Chang CC, Takahashi K, Walsh S, Lesiak M, Moreno R, Farrooq V, Escaned J, Banning A, Onuma Y, Serruys PW.

**Two years clinical outcomes with the state-of-the-art PCI for the treatment of bifurcation lesions: A sub-analysis of the SYNTAX II study.**

**Catheter Cardiovasc Interv.** 2019 doi: 10.1002/ccd.28422.

Impact Factor: **2,55** Punktacja MNiSW: **70**

6. Kogame N, Modolo R, **Tomaniak M**, Cavalcante R, de Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, Mehran R, Campos CM, Onuma Y, Lemos PA, Serruys PW; Collaborators.

**Prasugrel monotherapy after PCI with the SYNERGY stent in patients with chronic stable angina or stabilised acute coronary syndromes: rationale and design of the ASET pilot study.**

**EuroIntervention.** 2019;15(6):e547-e550. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00131

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

7. Chichareon P, Modolo R, Kawashima H, Takahashi K, Kogame N, Chang CC, **Tomaniak M**, Ono M, Walsh S, Suryapranata H, Cotton J, Koning R, Akin I, Kukreja N, Wykrzykowska J, Piek JJ, Garg S, Hamm C, Steg PG, Jüni P, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW.

**DAPT Score and the Impact of Ticagrelor Monotherapy During the Second Year After PCI.**

**JACC Cardiovasc Interv.** 2020;13(5):634-646. doi: 10.1016/j.jcin.2019.12.018.

Impact Factor: **9,54** Punktacja MNiSW: **200**

8. Chang CC, Chichareon P, Modolo R, Takahashi K, Kogame N, **Tomaniak M**, Gao C, Roybaards KJ, Cequier A, Oldroyd K, Steg PG, Hamm C, Jüni P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Stables RH, Jan van Geuns R, Serruys PW.

**Association between post-percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion and net adverse clinical events: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS study.**

**Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.** 2020; 6:22-30. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz051.

9. Kołtowski L, Tomaniak M, Gross L, Rymuza B, Kowara M, Parma R, Komosa A, Kłopotowski M, Jacobshagen C, Gori T, Aradi D, Huber K, Hadamitzky M, Massberg S, Lesiak M, Filipiak KJ, Witkowski A, Opolski G, Huczek Z, Sibbing D.

**Guided de-escalation of DAPT in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with BVS implantation: a post-hoc analysis from the randomized TROPICAL-ACS trial.**

**J Thromb Thrombolysis.** 2019;47(3):427-435. doi: 10.1007/s11239-019-01811-2.

Impact Factor: **2,94** Punktacja MNiSW: **70**

10. Tomaniak M (autor korespondujący), Kołtowski Ł, Jonik S, Kochman J, Rdzanek A, Pietrasik A, Pędzich-Placha E, Ochijewicz D, Baruś P, Huczek Z, Opolski G, Filipiak KJ.

**Platelet to red cell distribution width ratio for predicting clopidogrel efficacy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the ONSIDE-TEST study.**

**Pol Arch Intern Med.** 2019;129(2):117-122. doi: 10.20452/pamw.4441. Epub 2019

Impact Factor: **2,88** Punktacja MNiSW: **100**

## **Podsumowanie**

W ramach pracy naukowo-badawczej po uzyskaniu stopnia doktora, istotną część moich zainteresowań naukowych stanowi okołozabiegowa farmakoterapia wśród pacjentów poddawanych zabiegom PCI w zakresie złożonych, wielonaczyniowych zmian w tętnicach wieńcowych, tj. wymagających implantacji dużej liczby stentów, zlokalizowanych na bifurkacji tętnic wieńcowych, czy też wśród pacjentów, u których implantowano stent bioresorbowalny. Oceeniłem wyniki leczenia inwazyjnego w wyżej wymienionych grupach chorych wraz z oceną wpływu nowych strategii farmakoterapii przeciwplatekowej tj. skrócona DAPT i monoterapia tikagrelorem, czy deeskalacja DAPT złożonej z prasugrelu i ASA do DAPT obejmującego klopidogrel i ASA, w przypadku potwierdzenia odpowiedniej odpowiedzi na leczenie klopidogrelem w dedykowanym teście agregometrycznym.

W zespole *Academic Research Team* kierowanym przez Profesora Patricka W. Serruys'a przeanalizowałem związek pomiędzy skutecznością nowej strategii



farmakoterapii ocenianej w populacji badania GLOBAL LEADERS a stopniem złożoności zabiegu PCI<sup>38, 39</sup>, opierając się na kryteriach zaprezentowanych w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wysokiego ryzyka obejmującego co najmniej jedną z poniższych cech: wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa,  $\geq 3$  implantowane stenty,  $\geq 3$  leczone zmiany, PCI w zakresie bifurkacji z implantacją  $\geq 2$  stentów, całkowita długość implantowanych stentów  $>60$  mm<sup>19</sup>.

Wśród 4570 pacjentów, którzy poddani zostali w ten sposób zdefiniowanej złożonej angioplastyce wieńcowej, oceniana eksperymentalna strategia farmakoterapii przeciwplatekowej (23-miesięczna monoterapia tikagrelorom po okresie 1-miesięcznej DAPT) wiązała się z istotną redukcją pierwszorzędnego punktu końcowego (obejmującego zgon z przyczyn ogólnych bądź cechy zawału serca z załamkiem Q potwierdzonym przez elektrokardiograficzny corelab w oparciu o kod Minnesota (HR 0,64; 95% CI: 0,48–0,85;  $p_{\text{int}} = 0,015$ ) oraz złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację (HR: 0,80; 95% CI: 0,69–0,93;  $p_{\text{int}} = 0,017$ ), przy niezwiększonej częstości występowania istotnych klinicznie krwawień typu 3 lub 5 według BARC. Nie obserwowano natomiast takich korzyści z leczenia w pozostałej populacji badania. W rezultacie, wśród pacjentów poddawanych skomplikowanym zabiegom PCI długotrwała terapia przeciwplatekowa tikagrelorom po okresie 1-miesięcznej DAPT złożonej z tikagreloru i ASA wiązała się korzyścią kliniczną *netto* wyrażoną redukcją złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca, ponowną rewaskularyzację oraz krwawienie typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC (HR: 0,80; 95% CI: 0,69–0,92;  $p_{\text{int}} = 0,011$ ).

Powyższe obserwacje były spójne z wynikami uzyskanymi również wśród subpopulacji pacjentów poddawanych wielonaczyniowej angioplastyce wieńcowej zdefiniowanej jako PCI w zakresie 2 lub 3 głównych pni tętnic wieńcowych. Wśród pacjentów z wielonaczyniową angioplastyką wieńcową występował istotny statystycznie związek pomiędzy zastosowaniem terapii eksperymentalnej a redukcją ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego (zgon z przyczyn ogólnych bądź cechy przebytego zawału serca z załamkiem Q potwierdzone przez elektrokardiograficzny corelab w zapisie EKG po dwóch latach od zabiegu), w porównaniu do pacjentów poddawanych jednonaczyniowej angioplastyce wieńcowej (HR 0,62; 95% CI: 0,44 - 0,88;  $p_{\text{int}} = 0,031$ ). Różnica ta wynikała przede wszystkim z różnic w śmiertelności z przyczyn ogólnych w porównywanych grupach. Jednocześnie wśród pacjentów poddawanych wielonaczyniowej angioplastyce wieńcowej nie występowały różnice w zakresie istotnych klinicznie krwawień (krwawienia typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC)

w grupie stosującej 23-miesięczną monoterapię tikagrelorem (po 1-miesięcznej DAPT), w porównaniu do grupy otrzymującej terapię referencyjną.

Ponadto, w dodatkowej analizie oceniającej ryzyko zdarzeń niedokrwienych po PCI w zależności od całkowitej długości implantowanych stentów podczas zabiegu (ang. *total stent length*, TSL), w populacji badania GLOBAL LEADERS podzielonej wg kwartyli TSL, w podgrupie o największej TSL  $\geq 46$ mm ryzyko pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub elektrokardiograficzne cechy przebytego zawału serca z załamkiem Q) w grupie stosującej terapię eksperymentalną (monoterapia tikagrelorem), było niższe niż w grupie otrzymującej 12-miesięczną DAPT z kontynuacją 12-miesięcznej monoterapii ASA (HR 0,67; 95% CI: 0,49-0,90;  $p_{int} = 0,043$ ), przy porównywalnej częstości powikłań krwotocznych. Wśród pacjentów poddawanych PCI w zakresie bifurkacji tętnic wieńcowych długotrwała monoterapia tikagrelorem (po 1 miesięcznej DAPT złożonej z tikagreloru i ASA) nie wiązała się z odmiennymi wynikami dotyczącymi częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego czy krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC, w porównaniu do chorych, u których PCI nie wykonywano w obrębie bifurkacji.

Obserwacje te – choć wymagają potwierdzenia w dedykowanym badaniu klinicznym – wskazują, że długoterminowa stosowanie tikagreloru w monoterapii po 1-miesięcznej DAPT złożonej z tikagreloru i ASA może pozwolić na korzystne zbilansowanie ryzyka powikłań niedokrwienych i krwotocznych wśród chorych poddawanych wielonaczyniowej PCI oraz chorych z istotną całkowitą długością implantowanych stentów.

Oprócz tikagreloru, również prasugrel jako silniejszy niż klopidogrel antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>, stanowi potencjalny lek do zastosowania w formie monoterapii przeciwplatekcyjnej po zabiegach PCI<sup>40</sup>. Monoterapia prasugrelem po PCI nie została jednak dotychczas oceniona w dużych badaniach klinicznych. Podobnie wciąż nie zostało wyjaśnione w jakim stopniu możliwe jest skrócenie czasu trwania DAPT po zabiegu PCI. We współpracy z *Academic Research Team* przygotowywałem protokół i założenia pilotażowego badania zatytułowanego *Acetyl Salicylic Elimination Trial - ASET* (NCT03469856) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii prasugrelem wśród pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym lub stabilnych hemodynamicznie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i punktacją  $< 23$  według skali SYNTAX. Badanie ma na celu weryfikację hipotezy, według której monoterapia prasugrelem zaczynająca się już od pierwszego dnia po zabiegu PCI (po jednokrotnym podaniu dawki wysycającej ASA oraz klopidogrelu przed PCI) może być bezpieczna i skuteczna w tej grupie pacjentów.

Skala DAPT (*ang. DAPT Score*) stanowi rekomendowane narzędzie do stratyfikacji ryzyka powikłań niedokrwiennych i krwotocznych w populacji chorych poddawanych PCI. Wraz z zespołem *Academic Research Team* w Rotterdamie wykazaliśmy, że w kohorcie pacjentów poddawanych PCI w ramach badania GLOBAL LEADERS, skala DAPT pozwala na efektywną stratyfikację ryzyka powikłań niedokrwiennych, nie jest natomiast skuteczna w stratyfikacji ryzyka występowania krwawień podczas leczenia przeciwplatekowego. Jednocześnie ocena skuteczności długoterminowej strategii monoterapii tikagrelorem w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli już pierwszy rok obserwacji po PCI nie doświadczając powikłań sercowo-naczyniowych i stosując się do zaleceń terapeutycznych, nie wykazała istotnych różnic w zakresie częstości pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn ogólnych lub zawał serca z załamkiem Q potwierdzonym przez corelab EKG) czy ryzyka krwawień typu 3 lub 5 według klasyfikacji BARC w drugim roku obserwacji (pomiędzy pierwszym a drugim rokiem od zabiegu) w grupie stosującej monoterapię tikagrelorem, w porównaniu do grupy stosującej monoterapię ASA.

Profil korzyści i ryzyka stosowania przedłużonego wlewu ciągłego z biwalirudyny po zabiegu PCI nadal nie został w pełni oceniony. W badaniu GLOBAL LEADERS zgodnie z protokołem pacjenci otrzymywali biwalirudynę w trakcie PCI, część z pacjentów otrzymywała jednak również przedłużony wlew z tego leku po zabiegu w przypadku, gdy operator uznał to za uzasadnione. Subanaliza badania porównująca korzyści i ryzyko zastosowania przedłużonego wlewu leku po PCI w ogólnej populacji chorych leczonych zabiegowo nie wykazała istotnego związku pomiędzy zastosowaniem wlewu ciągłego z biwalirudyny podczas PCI a ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego mającego na celu ocenę korzyści klinicznej netto (*ang. net adverse clinical events, NACE*: zgon z przyczyn ogólnych, udar mózgu, zawał serca lub ponowną rewaskularyzację wieńcową) (*propensity score analysis*). Takie postępowanie było jednak związane z istotnie częstszym występowaniem NACE oraz potwierdzonej zakrzepicy w stencie w przypadku chorych leczonych z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (*ang. ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI*).

Analiza dodatkowa badania TROPICAL ACS, do którego rekrutowałem pacjentów w zespole badawczym I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wykazała, że wśród chorych z ostrym zespołem wieńcowym leczonym stentem bioresorbowalnym wczesna deeskalacja farmakoterapii przeciwplatekowej w oparciu o wykonane testy odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe, może stanowić potencjalnie

bezpieczną i skuteczną strategię leczenia (deeskalacja DAPT złożonej z prasugrelu i ASA do DAPT obejmującej kłopidogrel i ASA).

Ponadto zaproponowałem zastosowanie podstawowych parametrów morfologii krwi tj. wskaźnik P-RDW (ang. *platelet to red cell distribution width ratio*, P-RDW), w przewidywaniu ryzyka wystąpienia nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie przeciwplatekowe kłopidogrelem, potwierdzonej badaniem agregometrycznym krwi bądź testem genetycznym (ocena polimorfizmu genu CYP2C19 odpowiadającego za bioaktywację kłopidogrelu w wątrobie). Wskaźnik P-RDW oznaczony we krwi pacjentów, którą pobrałem od pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym przed PCI wykazywał istotną korelację z rozpoznaniem nieprawidłowej aktywności płytek krwi podczas leczenia przeciwplatekowego kłopidogrelem ( $p = 0,03$ ).

#### **5.4. Nowe biomarkery w diagnostyce niewydolności serca: galektyna-3, mikroRNA**

##### **Prace opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora:**

1. Sygitowicz G, Tomaniak M, Filipiak KJ, Kołtowski Ł, Sitkiewicz D.

**Galectin-3 in Patients with Acute Heart Failure: Preliminary Report on First Polish Experience. Adv Clin Exp Med. 2016;25(4):617-23.**

doi:10.17219/acem/60527.PMID: 27629834

Impact Factor: **1,18** Punktacja MNiSW: **15**

2. Sygitowicz G\*, Tomaniak M\* (\*równorzędny pierwszy autor), Błaszczuk O, Kołtowski Ł, Filipiak KJ, Sitkiewicz D.

**Circulating microribonucleic acids miR-1, miR-21 and miR-208a in patients with symptomatic heart failure: Preliminary results**

**Arch Cardiovasc Dis. 2015;108(12):634-42.** doi: 10.1016/j.acvd.2015.07.003.

Impact Factor: **2,27** Punktacja MNiSW: **25**

##### **Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora:**

1. Tomaniak M\*, Sygitowicz G\* (\*równorzędny pierwszy autor), Filipiak KJ, Błaszczuk O, Kołtowski Ł, Gąsecka A, Kochanowski J, Sitkiewicz D.

**Dysregulations of miRNAs and galectin-3 may underlie left ventricular dilatation in patients with systolic heart failure.**

Kardiologia Pol. 2018;76(6):1012-1014. doi: 10.5603/KP.2018.0118.

Impact Factor: **1,67** Punktacja MNiSW: **15**

2. **Tomaniak M\***, Sygitowicz G\* (\***równorzędny pierwszy autor**), Błaszczyk O, Kołtowski Ł, Puchta D, Malesa K, Kochanowski J, Sitkiewicz D, Filipiak KJ.

**miR-1, miR-21, and galectin-3 in hypertensive patients with symptomatic heart failure and left ventricular hypertrophy.**

Kardiol Pol. 2018;76(6):1009-1011. doi: 10.5603/KP.2018.0117.

Impact Factor: **1,67** Punktacja MNiSW: **15**

### **Podsumowanie**

W ramach współpracy z Zakładem Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Zakładem Farmakogenomiki Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ocenilem nowe biomarkery, takie jak galektyna 3 oraz jednoniciowe cząsteczki niekodującego kwasu rybonukleinowego – mikroRNA (miR), w populacji pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością serca.

Ekspresja cząsteczki miR-1 była obniżona u pacjentów z objawową niewydolnością serca i zmniejszała się wraz z nasileniem objawów niewydolności serca według skali *New York Heart Association* (NYHA) ( $p = 0,007$ ). Jednocześnie u wszystkich pacjentów obserwowano nadekspresję cząsteczki miR-21, niezależnie od nasilenia objawów niewydolności serca. Ponadto stwierdzona została odwrotna korelacja pomiędzy ekspresją miR-1 a stężeniem NT-proBNP (współczynnik Spearmana  $r = -0,389$ ;  $p = 0,023$ ) wśród pacjentów w klasie NYHA II / III. Ekspresja miR-21 korelowała istotnie ze stężeniem galektyny-3 ( $r = 0,422$ ;  $p = 0,032$ ).

W kolejnej pracy zaobserwowałem, że ekspresja miR-1 jest istotnie obniżona wśród pacjentów ze znacznie powiększoną lewą komorą mięśnia sercowego. Dodatkowa analiza wykazała również, że obniżona ekspresja miR-1 koreluje ze stopniem nasilenia cech przerostu mięśnia lewej komory serca stwierdzonych w badaniu echokardiograficznym. Poszukiwanie nowych biomarkerów wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca może pozwolić na wcześniejszą identyfikację i leczenie pacjentów z podwyższonym ryzykiem zaostrzeń choroby.

## 5.5. Ocena ryzyka zgonu wśród pacjentów poddawanych inwazyjnemu leczeniu choroby wieńcowej

### **Prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora:**

1. **Tomaniak M**, Onuma Y, Modolo R, Serruys PW.

**Clinical practice and ethics vs. statistics: considerations on Heart Team's decision testing study.**

**Eur Heart J. 2019; 40(22):1816-1817.** doi: 10.1093/eurheartj/ehz177. (*list do redakcji*)

Impact Factor: **24,89** Punktacja MNiSW: **200**

2. Hara H, Kogame N, Takahashi K, Modolo R, Chichareon P, **Tomaniak M**, Ono M, Kawashima H, Gao C, Wang R, Valkov VD, Vom Dahl J, Steinwender C, Geisler T, Lemos Neto PA, Macaya Miguel C, Garg S, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Valgimigli M, Vranckx P, Windecker S, Farooq V, Onuma Y, Serruys PW; GLOBAL LEADERS Trial Investigators

**Usefulness of the updated logistic clinical SYNTAX score after percutaneous coronary intervention in patients with prior coronary artery bypass graft surgery: Insights from the GLOBAL LEADERS trial.**

**Catheter Cardiovasc Interv. 2020;** doi: 10.1002/ccd.28898.

Impact Factor: **2,55** Punktacja MNiSW: **70**

3. Takahashi K, Kogame N, **Tomaniak M**, Chichareon P, Chang CC, Modolo R, Benit E, Liebetrau C, Janssens L, Ferrario M, Zurakowski A, van Geuns RJ, Dominici M, Huber K, Buszman P, Bolognese L, Tumscitz C, Żmudka K, Aminian A, Vrolix M, Petrov I, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Valgimigli M, Windecker S, Vranckx P, Garg S, Serruys PW.

**Impact of recruitment and retention on all-cause mortality in a large all-comers randomised controlled trial: insights from the GLOBAL LEADERS trial.**

**Clin Res Cardiol. 2019;** doi: 10.1007/s00392-019-01585-w.

Impact Factor: **4,91** Punktacja MNiSW: **100**

4. Chichareon P, Onuma Y, van Klaveren D, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, **Tomaniak M**, Asano T, Katagiri Y, van Geuns RM, Bolognese L, Tumscitz C, Vrolix M,

Petrov I, Garg S, Naber CK, Sabaté M, Iqbal J, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Spitzer E, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Valgimigli M, Vranckx P, Windecker S, Serruys PW.

**Validation of the updated logistic clinical SYNTAX score for all-cause mortality in the GLOBAL LEADERS trial.**

**EuroIntervention. 2019;15(6):e539-e546.** doi: 10.4244/EIJ-D-19-00184.

Impact Factor: **4,02** Punktacja MNiSW: **100**

5. Chichareon P, Modolo R, van Klaveren D, Takahashi K, Kogame N, Chang CC, Katagiri Y, **Tomaniak M**, Asano T, Spitzer E, Buszman P, Prokopczuk J, Fath-Ordoubadi F, Buyschaert I, Anderson R, Oldroyd KG, Merkely B, Garg S, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Valgimigli M, Vranckx P, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW.

**Predictive ability of ACEF and ACEF II score in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the GLOBAL LEADERS study.**

**Int J Cardiol. 2019; 286:43-50.** doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.043.

Impact Factor: **3,47** Punktacja MNiSW: **100**

### **Podsumowanie**

Dziedziną, w której podjąłem współpracę naukową w Erasmus University Medical Centre jest także prognozowanie przeżycia wśród pacjentów z inwazyjnie leczonym ostrym bądź przewlekłym zespołem wieńcowym oraz pacjentów konsultowanych przez tzw. kardiogrupę (Heart Team). W zespole Erasmus MC, University Medical Center, Thorax Center uczestniczyłem w ocenie klinicznej przydatności takich skal prognostycznych jak: ACEF, ACEF II oraz zmodyfikowanej skali SYNTAX w ogólnej populacji poddawanej zabiegom PCI oraz wśród pacjentów poddawanych PCI po uprzednio przebytej operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

**Lista pozostałych publikacji została przedstawiona w załączniku 4.**

## **5.6. Udział w projektach realizowanych we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych**

W ramach projektów podsumowanych w punktach 4 oraz 5 współpracowałem z naukowcami z następujących ośrodków:

- Department of Cardiology Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Thorax Center, Rotterdam, Holandia
- Heart Center, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
- Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand
- National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom Academic Medical Centre
- Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom
- Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA
- Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Boston, MA, USA
- Division of Cardiology, University of Florida, College of Medicine, Jacksonville, FL, USA
- University of Giessen, Giessen, Germany
- Department of Cardiology, Bern University Hospital, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland
- FACT (French Alliance for Cardiovascular Trials), Université Paris Diderot, Hôpital Bichat, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, and INSERM U-1148, Paris, France.
- Department of Internal Medicine, Cardiology Division, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil



- Department of Cardiology and Critical Care Medicine, Hartcentrum Hasselt, Jessa Ziekenhuis, Hasselt, Belgium

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę**

### **Prowadzenie zajęć dydaktycznych:**

- kardiologia dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2014 r.

- kardiologia dla studentów IV i VI roku Oddziału Nauczania w Języku Angielskim (English Division) Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2014 r.

- choroby wewnętrzne dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2014 r.

- diagnostyka elektromedyczna dla studentów II roku elektroradiologii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2014 r.

- fakultet „*Farmacja kliniczna*” dla studentów Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2015 r.

**Koordynacja e-learningu** z kardiologii dla studentów IV roku Oddziału Nauczania w Języku Angielskim (English Division) Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

**Promotor pomocniczy** w przewodzie doktorskim lek. Doroty Ochijewicz pt. „*Zastosowanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) w optymalizacji oraz ocenie odległych wyników przezskórnych interwencji wieńcowych.*” Promotor: Dr hab. n. med. Janusz Kochman – Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

**Bezpośredni nadzór nad minigrantem studenckim** Stud. Piotra Gajewskiego pt. „*Polimorfizmy oraz aktywność paraoksonazy 1 a odpowiedź na leczenie klopidoogrelem wśród pacjentów poddawanych planowej angioplastyce wieńcowej*” realizowanym w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Opiekun Naukowy: prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak.

**Nagroda zespołowa I stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za osiągnięcia dydaktyczne** – współautorstwo monografii pt. „Hipercholesterolemie i dyslipidemie Mechanizmy, diagnostyka, leczenie” Red. Prof. Krzysztof J. Filipiak, Prof. Dariusz Sitkiewicz.

**Wykłady na zaproszenie na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:**

- Konferencja EuroPCR 2019, 2019 r., Paryż

Wykład pt. „*Obstructive coronary artery disease in women vs. men. Insights from the GLOBAL LEADERS study*” podczas sesji dydaktycznej pt. „*Obstructive and non-obstructive coronary disease in women*”

- VIII Konferencja Postępy Terapii Przeciwnkrzepliwej i Przeciwpłytkowej, 2019 r., Warszawa  
Wykład pt. „*Krytyka ASA z punktu widzenia tikagreloru*” podczas sesji dydaktycznej w sesji pt. „*Nowości leczenia przeciwpłytkowego. Koniec epoki ASA*”

- XX Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej, 2018 r., Warszawa

Wykład pt. „*Od wytycznych do nowych badań klinicznych w leczeniu zawału serca*” w sesji pt. „*Od wytycznych do nowych badań klinicznych*”

- V Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią, 2017 r. Warszawa

Wykład pt. „*Chory z cukrzycą / stanem przedcukrzycowym i hipercholesterolemią*” w sesji pt. „*Dyslipidemie*”

Wykład pt. „*Mój pacjent nie osiąga celu terapii podczas leczenia statyną*” w sesji pt. „*Dyslipidemie*”

- XVIII Warszawskie Dni Kardiologii Akademickiej/VI Letnie Spotkanie Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2016 r., Warszawa

Wykład pt. „*Pacjent z ostrym zespołem wieńcowym*” w sesji pt. „*Rezydent na SOR/IP – pacjent z bólem w klatce piersiowej i dusznością - postępowanie „krok po kroku*”

**Autorstwo bądź współautorstwo monografii:**

- Tomaniak M. „*Fondaparinux. Biblioteka czasopisma Cardiology Journal.*” Red. Filipiak K.J.; wydawnictwo ViaMedica; ISBN 978–83–7599–273–1, Gdańsk, 2014

- Tomaniak M, Walczewski M, Filipiak KJ. „*Statyny i inne leki przeciwzapalne w kardiologii.*” Red. Tomaniak M., Walczewski M., Filipiak KJ.; wydawnictwo ITEM Publishing; ISBN 978-83-63654-66-5, Warszawa, 2015

**Autorstwo bądź współautorstwo rozdziałów monografii:**

- Tomaniak M, Filipiak KJ. „*Dyslipidemie*” W: *Hipercholesterolemie i dyslipidemie: Mechanizmy, Diagnostyka, Leczenie.* Red. Filipiak K.J., Sitkiewicz D. Wydawnictwo Medyk; Warszawa; 12.01.2015; ISBN 978-83-64045-25-7, str. 75-91, Warszawa, 2015

- Tomaniak M., Filipiak KJ. „*Leczenie dyslipidemii*” W: *Hipercholesterolemie i dyslipidemie: Mechanizmy, Diagnostyka, Leczenie.* Red. Filipiak K.J., Sitkiewicz D. Wydawnictwo Medyk; ISBN 978-83-64045-25-7, str. 92-116, Warszawa, 2015

## **7. Doniesienia na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych**

Jestem autorem bądź współautorem 45 doniesień na międzynarodowych bądź krajowych konferencjach naukowych (w tym 29 doniesień po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych), które zostały szczegółowo przedstawione w załączniku 5.

### **Wybrane doniesienia na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:**

#### **Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2019 Conference, San Francisco, USA, 24-28.09.2019**

- Tomaniak M, et al. Benefit and Risks of Aspirin on Top of Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: Insights From the Randomized GLOBAL LEADERS Trial
- Tomaniak M, et al. Correlation Between 3D-QCA–Based FFR and Quantitative Lumen Assessment by IVUS for Left Main Coronary Stenoses: The FAST Left Main Study
- Tomaniak M, et al. PARIS Risk Score Stratified Analysis of Clinical Outcomes Among Elderly Patients (Aged > 75 Years) Treated with 23-Month Ticagrelor Monotherapy Following 1-Month DAPT After PCI in the GLOBAL LEADERS Trial
- Takahashi K, Kogame N, Tomaniak M, et al. Diagnostic Performance of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio with Respect to Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Angiography: Insight From the SYNTAX III Trial
- Kogame N, Takahashi K, Tomaniak M, et al. Clinical Implication of Quantitative Flow Ratio After Percutaneous Coronary Intervention for Three Vessel Disease

#### **European Society of Cardiology Congress 2019, Paryż, Francja, 28.08-02.09.2019**

- Tomaniak M, et al. Impact of age on clinical outcomes after PCI in patients with ACS and stable CAD treated with 23-month ticagrelor monotherapy following 1-month DAPT in the randomized GLOBAL LEADERS study
- Tomaniak M, et al. Dyspnea in ticagrelor treated patients in the all-comer randomized GLOBAL LEADERS study and its association with clinical outcomes

#### **Konferencja EuroPCR 2019, Paryż, Francja, 21.05-23.05.2019**

- Tomaniak M, et al. The impact of 3D quantitative coronary angiography based vessel FFR on Heart Team decision making: a pilot reclassification study

- Tomaniak M, et al. Ticagrelor monotherapy in patients with impaired renal function treated with PCI is safe in ACS but not in stable coronary artery. Insight from the randomized multicenter GLOBAL LEADERS trial

**American College of Cardiology Congress ACC 2019, Nowy Orlean, USA, 15.03-17.03. 2019**

- Tomaniak M, et al. Long-term ticagrelor monotherapy in elderly patients undergoing PCI in the GLOBAL LEADERS study

- Tomaniak M, et al. Long-term safety of ticagrelor monotherapy in patients undergoing PCI for stable coronary artery disease in the GLOBAL LEADERS study: impact of chronic obstructive pulmonary disease

- Tomaniak M, et al. Prognosis based on characteristics of non-treated edge dissections as detected by optical coherence tomography

**Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2018 Conference, San Diego, USA, 22.09 -24.09.2018**

- Tomaniak M, et al. Platelet to red cell distribution width ratio predicts high on-clopidogrel platelet reactivity in patients with percutaneous coronary intervention

- Tomaniak M, et al. Five-year clinical outcomes of patients with OCT-detected features of vulnerable plaque in intermediate grade coronary stenoses proven insignificant by FFR

- Kołtowski Ł, Tomaniak M, et al. Primary PCI in STEMI with sirolimus eluting FANTOM bioresorbable vascular scaffold first guided with optical coherence tomography – acute results from a FANTOM STEMI pilot study.

- Kołtowski Ł, Tomaniak M, et al. Guided De-Escalation of DAPT in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with BVS implantation: A post-hoc Analysis from the Randomized TROPICAL-ACS Trial

**Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2017 Conference, Denver, USA, 29.10 - 2.11.2017**

- Tomaniak M, et al. Optical Coherence Tomography Comparison of Fibrous Plaque Morphology in Hemodynamically Relevant Intermediate Coronary Stenoses as Determined by Fractional Flow Reserve

- Tomaniak M, et al. Impact of Diabetes on Angina Frequency and Health Status Outcomes After Bioresorbable Scaffold Implantation

- Tomaniak M, et al. Angina frequency and quality of life after implantation of bioresorbable scaffold implantation in complex lesions
- Tomaniak M, et al. Revascularization Strategies in STEMI Patients with Multivessel Disease and High Risk of Stent Restenosis: 2-year Clinical Outcomes
- Tomaniak M, et al. Impact of stent thrombosis and non-stent-related re-infarction in patients with previous ST-segment elevation myocardial infarction

**European Society of Cardiology Congress 2017, Barcelona, Hiszpania, 26.08-30.08.2017**

- Tomaniak M, et al. Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective PCI? - A subanalysis of the ONSIDE TEST Study

**EuroPCR 2017, Paryż, Francja, 17.05-19.05.2017**

- Tomaniak M, et al. Bioresorbable scaffold expansion impact on acute and one year clinical outcomes in acute coronary syndromes. A pooled analysis from BVS STEMI and BVS EXPAND studies
- Tomaniak M, et al. Impact of BRS-specific implantation technique on device expansion in ACS. A pooled analysis from BVS STEMI First and BVS EXPAND studies
- Tomaniak M, et al. Relationship between OCT-derived fibrous plaque morphology and haemodynamic relevance as determined by FFR in intermediate coronary stenoses

**American College of Cardiology (ACC) 17. Conference, Waszyngton D.C., USA, 17.03-19.03.2017**

- Kochman J, Kołtowski Ł, Tomaniak M, et al. First serial 12- and 24- month optical coherence tomography assessment of STEMI patients after the second generation ABSORB™ bioresorbable vascular scaffold implantation.

**Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2016 Conference, Waszyngton D.C., USA, 29.10-02.11. 2016**

- Tomaniak M, et al. A Serial 3- and 9-year Optical Coherence Tomography Assessment of Vascular Healing Response to Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents.
- Tomaniak M, et al. Impact of scaffold oversizing, underexpansion and postdilatation on acute angiographic and one year clinical outcomes in patients with ACS treated with bioresorbable vascular scaffolds. A pooled analysis from BVS STEMI First and BVS EXPAND studies.

- Tomaniak M, et al. Long-term clinical outcomes after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with acute myocardial infarction. 24-month clinical follow-up of the BVS STEMI First Study.
- Tomaniak M, et al. Feasibility of direct scaffolding in acute coronary syndromes patients with relatively simple non-calcified culprit lesions. A pooled analysis of BVS STEMI First and BVS Expand.
- Tomaniak M, et al. Impact of optimal implantation technique on bioresorbable scaffold expansion and one-year clinical outcomes in patients presenting with acute coronary syndromes and calcified lesions. A pooled analysis of BVS STEMI First and BVS Expand Studies.

#### **8. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach**

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) – członkostwo od 2015 r.

Grupa Robocza ds. Zakrzepicy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – członkostwo od 2017 r.

Europejska Asocjacja Przewodnych Interwencji Wieńcowych (EAPCI) – członkostwo od 2015 r.

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) - członkostwo od 2014 r.

Asocjacja Interwencji Sercowo-Naczyniowych (AISN) PTK - członkostwo od 2014 r.

Asocjacja Intensywnej Terapii Kardiologicznej (AITK) PTK - członkostwo od 2014 r.

Klub 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego - członkostwo od 2019 r.

## 9. Uzyskane nagrody i wyróżnienia

2019 r. – Nagroda naukowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację dotyczącą oceny wartości diagnostycznej nowoczesnej metody oceny istotności hemodynamicznej zmian angiograficznie granicznych (QFR) (nagroda zespołowa) „*Quantitative flow ratio derived from diagnostic coronary angiography in assessment of patients with intermediate coronary stenosis: a wire-free fractional flow reserve study.*” Kołtowski Ł, Zaleska M, Maksym J, Tomaniak M, Soliński M, Puchta D, Holm NR, Opolski G, Kochman J. Clin Res Cardiol. 2018;107:858-867

2018 r. – Nagroda naukowa III stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację dotyczącą nowych metod diagnostycznych w indywidualizacji leczenia przeciwpłytkowego wśród pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (nagroda zespołowa) „*Cell-derived Microvesicles in Cardiovascular Diseases and Antiplatelet Therapy Monitoring – A Lesson for Future Trials? Current Evidence, Recent Progresses and Perspectives of Clinical Application*” Tomaniak M, Gąsecka A, Filipiak KJ. Int J Cardiol. 2017; 226:93-102.

2018 r. – Laureat Programu Badawczo-Treningowego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Grant nr: T-2018-19628)

2017 r. – Stypendium Ministra Zdrowia dla Najlepszych Doktorantów Uczelni Medycznych w Polsce

2015-2017 r. – Stypendia Rektora dla najlepszych Doktorantów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2015 r. – Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego - Laureat programu Transformation.doc

2014 r. – Nagroda im. Prof. Władysława Szenajcha dla lekarzy za osiągnięcia naukowe (za osiągnięty najwyższy wynik Lekarskiego Egzaminu Końcowego) przyznana przez Okręgową Izbę Lekarską w Warszawie

2012 r. – Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego

2010-2011 r. – Stypendia Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia naukowe



**10. Członkostwo w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach**

EuroIntervention (oficjalne czasopismo Europejskiej Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych – EAPCI) – *Local Associate Editor*

**11. Informacja o recenzowanych pracach naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych**

*JACC*

*EuroIntervention*

*International Journal of Cardiology*

*Open Heart*

*Biomarkers*

*Polish Archives of Internal Medicine (Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej)*

*Polish Heart Journal (Kardiologia Polska) – tytuł Złotego Recenzenta w 2015 r.*

*Cardiology Journal*

*Current Medical Research & Opinion*

*Maciej Tomasz*