



Załącznik nr 3

Autoreferat
do postępowania habilitacyjnego
dr n. med. Leszek Drabik

Katedra Farmakologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Klinika Chorób Serca i Naczyń

1. Imię i nazwisko.


Leszek Drabik

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

- 2006 r. – **lekarz**; ukończenie z wynikiem bardzo dobrym (4.60) studiów medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJ CM) w Krakowie (dyplom nr W-5250/3353/146/05/06)
- 2013 r. – **doktor nauk medycznych**; obrona z pracy doktorskiej pt. „*Związek polimorfizmów genów dla receptora chemokinowego typu 7 oraz chemokiny CCL19 z miażdżycą naczyń wieńcowych*” na Wydziale Lekarskim UJ CM w Krakowie (dyplom nr DO-4013/4527/2014); **promotor** pracy doktorskiej: Prof. dr hab. Ryszard Korbut, **recenzenci**: Prof. dr hab. Maciej Małecki, Prof. dr hab. Dariusz Moczulski
- 2014 r. – **specjalista kardiolog**; zdanie egzaminu specjalizacyjnego z zakresu kardiologii (dyplom nr 0478/2014.2/118)

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

- Od 2006 r. zatrudnienie w Katedrze Farmakologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, najpierw jako **asystent**, a następnie od 2018 r. na stanowisku **adiunkta**
- W latach 2006–2007 zatrudnienie na stanowisku **lekarz-stażysta** w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie
- Od 2008 r. zatrudnienie w Oddziale Klinicznym Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie, jako **młodszy asystent** (lekarz w trakcie specjalizacji z zakresu kardiologii), od grudnia 2014. jako **starszy asystent** (lekarz specjalista kardiolog)
- Od 2014 r. zatrudnienie w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców WL Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

- 
- W latach 2018-2021 zatrudnienie w projekcie CIRCULATE (Cardiovascular Ischemic Injury Regeneration Using Wharton Jelly As Unlimited Therapeutic Stem Cells Source), na stanowisku **starszy asystent**, lekarz

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Znaczenia prognostyczne struktury i czynności skrzepu fibrynowego osocza u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie”

Osiągnięcie obejmuje cykl **4 prac oryginalnych** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, z bazy *Journal Citation Reports* (JCR).

Łączny wartość współczynnika wpływu (**IF**) prac według Thomson Reuters Journal Citation Reports wynosi **15,785**, a łączna wartość liczby punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - **270 pkt**, a całość cyklu jest dotychczas cytowana **95-krotnie** wg bazy Web of Science.

Powyższe prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.



4.2. Spis publikacji do cyklu

1. **Drabik L**, Wołkow P, Undas, A.

Denser Plasma Clot Formation and Impaired Fibrinolysis in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation While on Sinus Rhythm: Association with Thrombin Generation, Endothelial Injury and Platelet Activation.

Thromb. Res. **2015**, 136, 408–414, doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.028

Impact factor: 2,320; MNiSW: 25 pkt.

Wkład w powstanie pracy obejmuje: koncepcję pracy, opracowanie metodologii, gromadzenie danych, formalną analizę oraz wizualizację danych, prowadzenie badania, przygotowanie i napisanie artykułu manuskryptu oraz jego korektę.

Swój udział procentowy w powstaniu publikacji szacuję na 60%.

2. **Drabik L**, Wołkow P, Undas, A.

Fibrin Clot Permeability as a Predictor of Stroke and Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation.

Stroke **2017**, 48, 2716–2722, doi:10.1161/STROKEAHA.117.018143.

Impact factor IF 6,239; MNiSW 45 pkt.

Wkład w powstanie pracy obejmuje: koncepcję pracy, opracowanie metodologii, gromadzenie danych, walidację, formalną analizę oraz wizualizację danych, prowadzenie badania, przygotowanie i napisanie manuskryptu oraz jego korektę.


Swój udział procentowy w powstaniu publikacji szacuję na 70%.

3. **Drabik L**, Koniecznyńska M, Undas A.

Clot Lysis Time Predicts Stroke During Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation.

Can. J. Cardiol. **2020**, 36, 119–126, doi:10.1016/j.cjca.2019.08.001.

Impact factor 5,352; MNiSW 100 pkt.



Wkład w powstanie pracy obejmuje: koncepcję pracy, opracowanie metodologii, gromadzenie danych, walidację, formalną analizę oraz wizualizację danych, prowadzenie badania, przygotowanie i napisanie manuskryptu oraz jego korektę.

Swój udział procentowy w powstaniu publikacji szacuję na 70%.

4. **Drabik L, Matusik PT, Undas A.**

The ORBIT Bleeding Score Is Associated with Lysis and Permeability of Fibrin

Kardiol. Pol. **2019**, 77, 1182–1185. doi: 10.33963/KP.15020.

Impact factor 1,874, MNiSW 100 pkt.

Wkład w powstanie pracy obejmuje: koncepcję pracy, opracowanie metodologii, gromadzenie danych, walidację, formalną analizę oraz wizualizację danych, prowadzenie badania, przygotowanie i napisanie manuskryptu oraz jego korektę. Jestem autorem korespondencyjnym niniejszej pracy.

Swój udział procentowy w powstaniu publikacji szacuję na 60%.


Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie pracy – **załącznik nr 6**

Kopie powyższych prac – **załączniki 7 A-D.**

4.3. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wprowadzenie


Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym utrwalonym zaburzeniem rytmu serca, którego wystąpienie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu i zatorowości obwodowej (SE) [1]. Wspomniana arytmia stanowi przyczynę od 20 do 30% wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu, w szczególności tych, które skutkują dużym stopniem niepełnosprawności lub zgonem. Częstość **powikłań** zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF jest zróżnicowana i wynosi od mniej niż 1% do ok. 20% rocznie [2]. Stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego doustnymi antagonistami witaminy K (VKA) zmniejsza ryzyko udaru mózgu i SE u chorych z AF o ponad 60%, zwiększając jednocześnie



ryzyko krwawień [3]. Częstość poważnych krwawień przy przewlekłym stosowaniu VKA wynosi od 1,5% do 5,2% rocznie, a śmiertelność nimi spowodowana przekracza 13%, przy czym krwawienie wewnątrzczaszkowe, stanowiące około 9% wszystkich dużych krwawień wiąże się ze śmiertelnością na poziomie 46–55% [4]. Dostępne skale **oceny ryzyka** oparte na klinicznych czynnikach ryzyka pozwalają jedynie w umiarkowanym stopniu przewidzieć ryzyko zdarzeń krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych w AF, a przeglądy systematyczne i metaanalizy porównujące skuteczność skal, dały sprzeczne wyniki [5]. Co ciekawe, częste jest nakładanie się czynników ryzyka udaru niedokrwinnego i czynników ryzyka krwawienia. Większość spośród najczęściej stosowanych modeli stratyfikacji ryzyka udaru mózgu, zatorowości systemowej i krwawień u chorych z AF, np. CHA₂DS₂-VASc oraz HAS-BLED, nie uwzględnia znaczenia biomarkerów [3]. Wybrane badania dotyczące stosowania doustnych antykoagulantów w AF, wskazują na możliwość poprawy zdolności predykcyjnych skal ryzyka opartych na zmiennych klinicznych po dołączeniu do nich biomarkerów krwi. Przykładowo w badaniu ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) porównującym apiksaban z warfaryną, biomarkery krwi, m.in. wysokoczuła troponina T, czynnik różnicowania wzrostu typu 15 (GDF-15) i wskaźniki niedokrwistości miały silniejszy związek z krwawieniem, niż parametry kliniczne [6]. Z kolei, skalę ABC-bleeding uwzględniającą wspomniane biomarkery zwalidowano w populacji badania RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin) i wykazano jej przewagę nad skalami HAS-BLED i ORBIT [7].


Biomarkery odzwierciedlające mechanizmy leżące u podstaw powikłań zakrzepowo-zatorowych układu sercowo-naczyniowego w AF, w tym upośledzona reologia krwi, dysfunkcja śródbłonna, aktywacja płytek krwi i układu krzepnięcia oraz upośledzona aktywność fibrynolityczną, są obiecującymi kandydatami do uwzględnienia przy opracowywaniu nowych skal oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego w AF [8]. Kilka biomarkerów krwi, na przykład troponina sercowa, peptydy natriuretyczne i cystatyna C, zostało już opisanych jako niezależne czynniki prognostyczne wyniku leczenia przeciwwzakrzepowego w AF [9].

Fibryna jest głównym składnikiem białkowym zakrzepów żylnych i tętniczych, w tym usuniętych w trakcie udaru mózgu przy zastosowaniu mechanicznej trombektomii [10], a jej skuteczne tworzenie i prawidłowa funkcja są niezbędne dla zachowania hemostazy. Struktura skrzepu fibrynowego wpływa na transport białek biorących udział w fibrynolizie i w dużym



stopniu determinuje jej szybkość. Architekturę skrzepu fibrynowego można scharakteryzować na podstawie średnicy włókien i wielkości porów sieci [11]. Sama porowatość fibryny jest zwykle szacowana w oparciu o przepuszczalność skrzepu przy zastosowaniu systemów hydrostatycznych [12]. Przy czym skrzepy fibrynowe o mniejszych porach i cieńszych włóknach są bardziej zwarte i mniej przepuszczalne, natomiast te o grubszych włóknach charakteryzują się większą przepuszczalnością i podatnością na fibryrolizę [13]. Czas lizy skrzepu (CLT) jest miarą podatności skrzepu na lizę, ocenianym przy użyciu testów opartych na osoczu, w których krzepnięcie jest wyzwalane przez trombinę lub czynnik tkankowy [14]. Upośledzenie fibrynolizy skutkuje tworzeniem bardziej zwartych, silnie usieciowanych skrzepów osocza, cechujących się niską przepuszczalnością i wydłużonym czasem lizy i zwiększających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [15]. Tak więc ocena gęstości skrzepu fibrynowego osocza oraz czasu lizy skrzepu ukazują odpowiednio **strukturalny i funkcjonalny** aspekt tworzenia skrzepu fibrynowego.

Według dostępnych danych u chorych z szeregiem chorób układu sercowo-naczyniowego w tym, z udarem mózgu, obserwowane są skrzepy fibrynowe złożone z cieńszych bardziej zwartych i mniej przepuszczalnych włókien, wykazujące mniejszą podatność na fibryrolizę [16]. Ponadto tworzenie zwartego skrzepu fibrynowego wykazano u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca, stanowiących dobrze znane czynniki ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF [17]. Właściwości fibryny są w dużym stopniu modulowane przez czynniki środowiskowe, w tym te, które wiążą się z podwyższonym ryzykiem powikłań AF [18]. Leczenie **antagonistami witaminy K** zmienia strukturę skrzepu, już po 3 dniach podawania VKA, czyniąc skrzepy fibrynowe bardziej przepuszczalnymi i podatnymi na fibryrolizę, co może przyczynić się do skuteczności przeciwzakrzepowej leku [19]. Nie wiadomo jednak, czy prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego oraz leczenie VKA zmienia ryzyko zakrzepowo-zatorowe w AF w obserwacji odległej. Dane na temat właściwości skrzepu fibrynowego a ryzykiem krwawienia są skąpe. Nieliczne prace wskazują, że luźniejsza architektura fibryny wiąże się z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi o nieznanym przyczynie [20], a hemofilia A i B charakteryzuje się powstawaniem skrzepów fibrynowych zwiększonej zdolności do lizy, mogących przyczyniać się do zwiększonego ryzyka krwawienia [21].



Celem niniejszego cyklu prac była ocena czy struktury i funkcji skrzepu fibrynowego osocza oraz jej wpływ na odległe rokowanie u chorych z AF leczonych przeciwkrzepliwie antagonistami witaminy K.

Denser Plasma Clot Formation and Impaired Fibrinolysis in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation While on Sinus Rhythm: Association with Thrombin Generation, Endothelial Injury and Platelet Activation


Drabik L, Wołkow P, Undas, A.

Thrombosis research. 2015, 136, 408–414, doi:10.1016/j.thromres.2015.05.028

Impact factor: 2,320; MNiSW: 25 pkt. Liczba cytowań WoS: 39

W **pierwszej publikacji cyklu** oceniano prozakrzepowe cechy skrzepu fibrynowego osocza oraz ich związek z wytwarzaniem trombiny, uszkodzeniem śródbłonna i aktywacją płytek krwi, u pacjentów z AF po przywróceniu rytmu zatokowego. Postawiono hipotezę, że u takich pacjentów, nawet przy rytmie zatokowym, zwiększone ryzyko zakrzepowozatorowe jest związane z tworzeniem zwartych skrzepów fibrynowych osocza opornych na fibrylizę.

Do badania włączonych zostało 88 pacjentów z AF, w tym 41 z napadowym AF (PAF), oraz 47 z przetrwałym AF (PsAF) oraz 50 pacjentów w grupie kontrolnej. Średnia wieku \pm odchylenie standardowe (SD) wynosiła 60.7 ± 6.9 w grupie AF i 59.4 ± 8 lat w grupie kontrolnej, a kobiety stanowiły 43.2% oraz 36.0% ww. grup. Kryterium włączenia stanowiła utrzymanie rytmu zatokowego przez minimum 1 miesiąc od ostatniego udokumentowanego epizodu AF. Z badania wyłączono m.in. chorych po udarze mózgu i SE oraz nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego. U wszystkich chorych, 10 do 14 dni przed pobraniem krwi, VKA zastąpiono enoksaparyną (1 mg/kg dwa razy dziennie). W trzech wspomnianych grupach mierzono przepuszczalność skrzepu fibrynowego i czas lizy, oraz szereg biomarkerów m.in. stężenie czynnika von Willebranda (vWF), czynnika płytkowego 4 (PF4), białek układu fibrylizy w tym inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) oraz szczytowe wytwarzanie trombiny (TG). W badaniu zastosowano dwie metody dla oceny struktury i funkcji skrzepu fibrynowego utworzonego z osocza cytrynianowego. Pokróćce, *ex-vivo* przepuszczalność skrzepu osocza oceniano przy użyciu systemu hydrostatycznego i wyrażano jako współczynnik



przepuszczalności (K_s), gdzie wyższa wartość stałej Darcy'ego wiąże się z większą porowatością skrzepu [12]. W drugim z testów tworzenie skrzepu stymulowane czynnikiem tkankowym i późniejsza liza (zwykle inicjowana przez dodanie t-PA) jest śledzone w czasie przez pomiary absorbancji [22], przy czym bardziej zwarta struktura fibryny wiąże się z dłuższym czasem lizy skrzepu (CLT).


W badaniu zaobserwowano wyższe stężenie TG, vWF, PF4 i PAI-1 u pacjentów z obiema postaciami AF w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto skrzepy fibrynowe uzyskane z osocza pacjentów z PAF i PsAF charakteryzowały się niższą przepuszczalnością (K_s -7,7%, -8,6%; $p=0,01$, $p=0,005$) oraz wydłużonym czasem lizy (CLT +10,8%, +7,8%; $p=0,006$, $p=0,04$, odpowiednio). Nie zaobserwowano natomiast związku pomiędzy K_s i CLT, a punktacją skal CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED.

W analizie wieloczynnikowej z zastosowaniem ogólnego modelu liniowego niezależnymi predyktorami K_s w grupie pacjentów z AF były: TG ($\beta = -0,41$), vWF ($\beta = -0,29$) i PF4 ($\beta = -0,28$; R^2 modelu 0,78), podczas gdy czas trwania CLT był determinowany przez TG ($\beta = 0,37$), antygen PAI-1 ($\beta = 0,29$) i vWF ($\beta = 0,26$; $R^2 = 0,39$).

Wyniki badania wskazują, że (1) pacjentów z różnymi postaciami AF pomimo rytmu zatokowego, charakteryzuje tworzenie bardziej zwartych skrzepów fibrynowych osocza, opornych na fibrylizę; (2) zwiększone markery uszkodzenia śródbłonna i aktywacji płytek, takie jak trombina, vWF i PF4, są związane z prozakrzepowym fenotypem skrzepu fibrynowego osocza; (3) niekorzystnie zmienione właściwości skrzepu fibrynowego, mogą przyczyniać się do powikłań zakrzepowo-zatorowych w AF.

Nowym znaleziskiem jest stwierdzenie obecności skrzepów o ścisłej strukturze, wykazujących zmniejszoną podatność na lizę u pacjentów bez wywiadu udaru mózgu, u których uzyskano powrót rytmu zatokowego po epizodzie krótkotrwałego napadu AF. Zidentyfikowano również kilka nowych markerów hemostatycznych związanych z fenotypem skrzepu fibrynowego osoczu w grupach PAF i PsAF.

Warto nadmienić, że dane literaturowe wskazują, że u pacjentów z utrwalonym AF i przebyłym udarem niedokrwinnym dochodzi do upośledzenia lizy skrzepu fibrynowego, a zjawisko to wykazuje związek z podwyższonym stężeniem w osoczu PAI-1, inhibitora fibrylizy aktywowanego trombiną (TAFI), $\alpha 2$ -antyplazminy oraz trombomoduliny [23].



Ponadto u pacjentów z PsAF leczenie VKA wiąże się z powstawaniem bardziej przepuszczalnych skrzepów podatnych na fibrylizację [24]. Jednakże fenotyp skrzepu fibrynowego jego determinanty w innych typach AF, a w szczególności u chorych po powrocie rytmu zatokowego, którzy nie doświadczyli powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie były wcześniej badane.

Podsumowując, u pacjentów z różnymi postaciami AF, pomimo aktualnego rytmu zatokowego obecna jest tendencja do formowania gęstych i słabo ulegających lizie skrzepów. Wydaje się, że markery płytkowe, śródbłonkowe oraz trombina przyczyniają się istotnie do zmian właściwości skrzepu fibrynowego osocza u pacjentów z AF.

Fibrin Clot Permeability as a Predictor of Stroke and Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation.


Drabik L, Wołkow P, Undas, A.

Stroke **2017**, 48, 2716–2722, doi:10.1161/STROKEAHA.117.018143.

Impact factor IF 6,239 (Q1); MNiSW 45 pkt.; Liczba cytowań WoS: 38

W **drugiej publikacji cyklu** oceniono zależność pomiędzy przepuszczalnością skrzepu fibrynowego a ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych u pacjentów z migotaniem przedsionków przyjmujących antagonistów witaminy K. Dotychczas nie oceniano prospektywnie fenotypu skrzepu fibrynowego w tym kontekście.

W tym jednośrodkowym badaniu kohortowym w grupie 236 pacjentów (kobiety 62,3%) z AF otrzymujących leczenie VKA, oceniono jednorazowo *ex vivo* współczynnik przepuszczalności (K_s) skrzepu fibrynowego osocza i obserwowano pacjentów w zakresie wystąpienia zdefiniowanych punktów końcowych. Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 4,3 (3,7-4,8) lat. Punkty końcowe obejmowały – zgon, udar niedokrwienny lub TIA, wystąpienie dużego lub drobnego krwawienia ocenianych wg definicji International Society on Thrombosis and Hemostasis [25]. Do badania włączono pacjentów z udokumentowanym AF (napadowym 15,2%, przetrwałym 31,7%, utrwalonym 52,9%) leczonych VKA (warfaryna 41,9%, acenokumarol 58,1%) przez co najmniej 3 miesiące. W dniu pobrania próbki krwi 70,8% pacjentów mieściło się w przedziale INR między 2,0 a 3,5. Badana grupa charakteryzowała się wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$; 83,9%



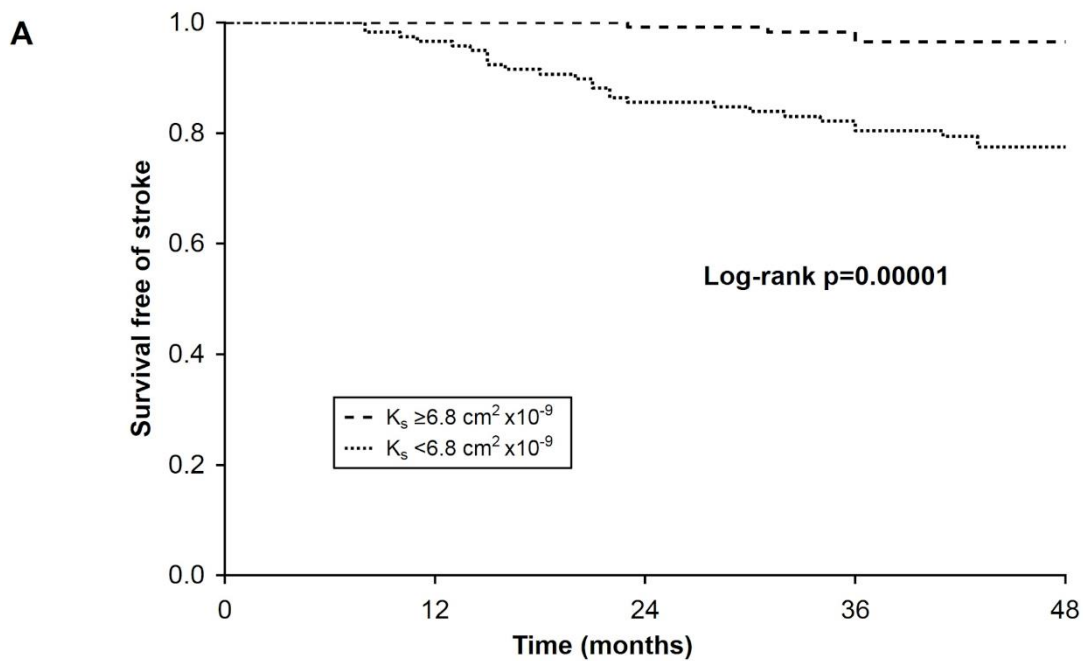
pacjentów) i krwotocznym (HAS-BLED ≥ 3 , u 40,7%) oraz dobrą kontrolę antykoagulacji (mediana czasu w zakresie terapeutycznych wartości INR wynosiła 66.5%).

Roczna częstość zgonu, udaru niedokrwinnego lub TIA oraz poważnych krwawień wynosiły 1,48%, 2,96% i 3,45%. Pacjenci, u których wystąpił udar mózgu lub TIA mieli o 10,8% niższą K_s mierzoną na początku badania w porównaniu z osobami wolnymi od incydentów naczyniowo-mózgowych ($p=0,0004$). Roczna częstość tych zdarzeń była ponad 6-krotnie większa u pacjentów z K_s poniżej mediany (5.12% vs 0.79%, **Rycina 1**). Pole powierzchni pod krzywą (AUC) K_s dla przewidywania udaru mózgu lub TIA wynosiło 0,702 (95% przedział ufności [CI]: 0,610–0,793).

W wieloczynnikowym modelu proporcjonalnego hazardu Coxa predyktorami udaru lub przemijającego napadu niedokrwinnego były wartość K_s poniżej mediany ($<6,8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$); hazard względny [HR] 7,24; 95% CI 2,53–20,76), wiek (HR 1,05; 95% CI 1,01– 1,10) i leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (HR 2,27; 95% CI, 1,08–4,77).

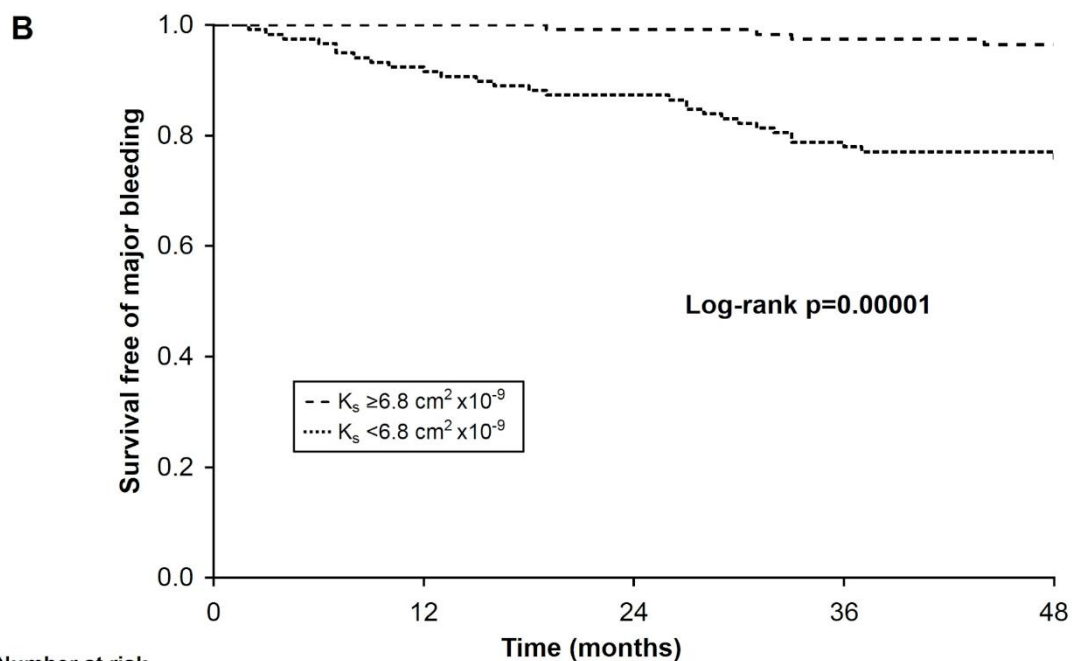
Wystąpienie poważnego krwawienia wiązało się z 13,0% niższą wartością przepuszczalności skrzepu fibrynowego ($p<0.0001$), a roczna częstość istotnych zdarzeń krwotocznych była niemal 8-krotnie większa w grupie pacjentów z K_s poniżej mediany (6,11% vs 0,79%, **Rycina 1**). W przypadku krwawień z przewodu pokarmowego roczna częstość występowania powikłania była prawie 15 razy wyższa u pacjentów z obniżoną przepuszczalnością skrzepu fibrynowego. Wartość AUC K_s dla poważnych krwawień wynosiła 0,755 (95% CI, 0,681–0,829). Czynnikiem prognostycznym dużego krwawienia w modelu wieloczynnikowym były wartość K_s ($<6,8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$; HR 8,48; 95% CI, 2,99–24,1) i wynik skali HAS-BLED ≥ 3 (HR, 2,22; 95% CI, 1,12–4,38).

Przeciwnie, pacjenci z niewielkimi krwawieniami cechowali się wyższą przepuszczalnością skrzepu fibrynowego (+15,6%) w porównaniu z osobami bez takiego krwawienia ($p<0.0001$). Wartość K_s powyżej mediany wiązała się z ponad 4-krotnie większą częstością drobnych krwawień śluzówkowo-skórnych (11,63% vs 3,55%).



Number at risk


	0	12	24	36	48
$K_s \geq 6.8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$	118	118	117	113	81
$K_s < 6.8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$	118	114	101	95	63



Number at risk

	0	12	24	36	48
$K_s \geq 6.8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$	118	118	117	113	80
$K_s < 6.8 \text{ cm}^2 \times 10^{-9}$	113	104	98	86	59

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia u pacjentów z migotaniem przedsionków z przepuszczalnością skrzepu fibrynowego osocza (K_s) poniżej i powyżej mediany (6.8




$\text{cm}^2 \times 10^{-9}$) w momencie włączenia do badania: (A) bez udaru niedokrwiennego lub przemijającego ataku niedokrwiennego; (B) bez dużego krwawienia.

Wyniki badania wskazują, że struktura fibryny ma wartość prognostyczną u pacjentów z AF już leczonych VKA. To badanie jest pierwszym, które pokazuje, że bardziej zwarta sieć fibryny odzwierciedlona przez niższą przepuszczalność skrzepu osocza mierzoną *ex vivo*, (K_s) jest niezależnie związana ze wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego lub TIA oraz poważnego krwawienia u pacjentów z AF leczonych VKA.

Obecność zwartych sieci fibrynowych, niezależnie od stabilności antykoagulacji VKA predysponuje do objawowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w tej grupie chorych. Co więcej, pomimo leczenia przeciwkrzepliwego, istotna grupa pacjentów z AF cechuje się obecnością sieci fibrynowych o niskiej przepuszczalności, co sugeruje, że VKA nie znoszą w pełni niekorzystnej charakterystyki skrzepu wywołanej AF, czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i chorobami towarzyszącymi. Należy zauważyć, że struktura skrzepów fibrynowych zależy w znacznej mierze od innych czynników niż antykoagulacja, w tym VWF, PF4 i trombiny [26].

Nieoczekiwanym odkryciem jest to, że obecność gęstych sieci fibrynowych jest związana z wystąpieniem, poważnych krwawień podczas terapii VKA. Struktura skrzepu fibrynowego jest ważnym wyznacznikiem procesu gojenia się rany, wpływając na adhezję, migrację, proliferację i tworzenie naczyń, a zaburzenia gojenia ran obserwuje się u pacjentów z niekorzystnie zmienioną porowatością fibryny [27]. Niemniej jednak, mechanizmy stojące za złożonymi interakcjami między przepuszczalnością fibryny a krwawieniem pozostają do ustalenia.

Zaobserwowano również, że luźniejsza architektura sieci fibryny podczas antykoagulacji VKA sprzyja wystąpieniu niewielkich krwawień śluzówkowo-skórnych, co zgadza się z obserwacjami dotyczącymi dziedzicznych skaz krwotocznych [21]. Odkrycie sugeruje, że struktura fibryny o mniejszej gęstości, ułatwiająca sprawną fibryrolizę i rozpad tworzących się czopów hemostatycznych ma znaczenie głównie przy lekkich urazach skóry i błony śluzowej. Tak więc niekorzystna struktura skrzepu fibrynowego może niezależnie wpływać zarówno na ryzyko zakrzepowo-zatorowe, jak i ryzyko krwawienia.



Podsumowując: badanie wskazuje, że struktura fibryny odzwierciedlana przez K_s może dostarczyć dodatkowych informacji prognostycznych dotyczących ryzyka udaru i poważnych krwawień, których nie można uzyskać na podstawie skal ryzyka opartych jedynie na parametrach klinicznych oraz pozwolić na identyfikację pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych terapii VKA. Wyniki badań mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej np. umożliwić identyfikację pacjentów z AF z niekorzystnym fenotypem skrzepu fibrynowego, wymagających ściślejszej obserwacji podczas terapii VKA.

Praca opublikowana w czasopiśmie *Stroke* uzyskała w bazie Scopus (narzędzie SciVal) przynależność do 10% najczęściej cytowanych prac na świecie.

Clot Lysis Time Predicts Stroke During Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation.

Drabik L, Koniecznyńska M, Undas A.

Canadian. Journal of Cardiology. **2020**, 36, 119–126, doi:10.1016/j.cjca.2019.08.001.

Impact factor 5,352; MNiSW 100 pkt.; Liczba cytowań WoS: 12

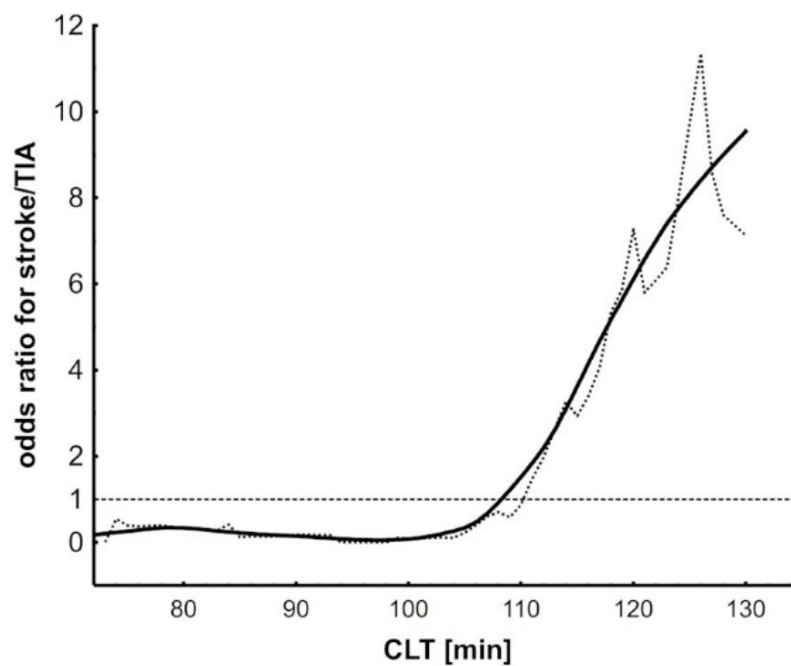
Przedmiotem trzeciej **publikacji cyklu** była ocena zależności pomiędzy czasem lizy skrzepu fibrynowego a odległym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwawień u pacjentów z AF leczonych VKA.

U ocenianej uprzednio kohorcie 236 pacjentów z AF otrzymujących VKA [28] mierzono *ex vivo* czas lizy skrzepu osocza (CLT), miarę globalnej fibrynolizy [22], wraz ze stężeniem vWF, PAI-1 i innych modulatorów fibrynolizy. Głównymi punktami końcowymi badania było wystąpienie epizodu naczyniowo-mózgowego, a drugorzędowymi punktami końcowymi — zgon i poważne krwawienie. Pacjentów podzielono na 4 grupy w oparciu o kwartyle CLT: < 86 min, 86-101 min, 102-115 min i > 115 min. Mediana CLT w badanej populacji wynosiła 101 (rozstęp międzykwartylowy [IQR], 86-115) minut.

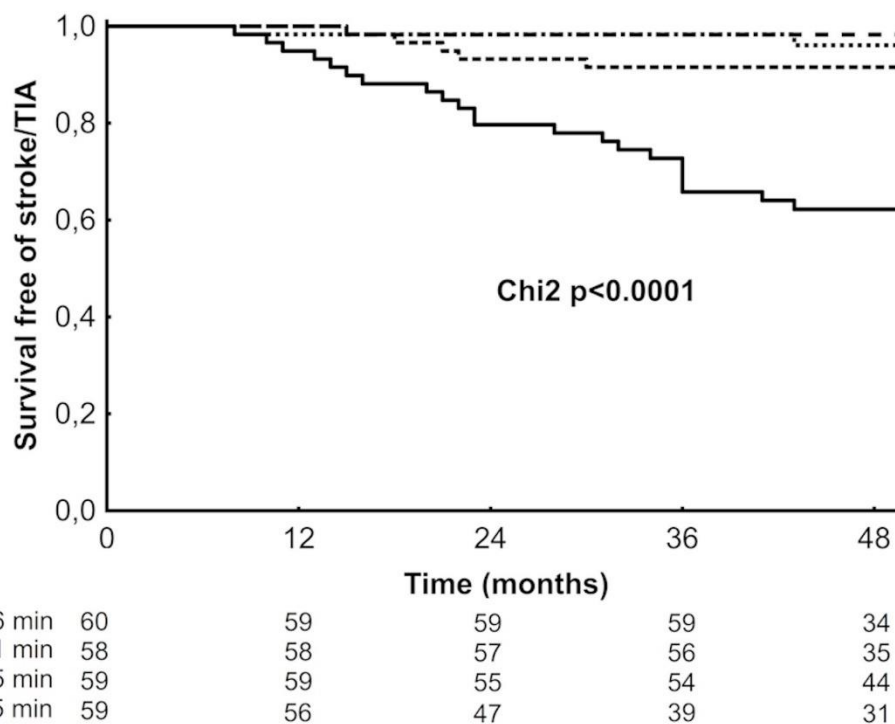
Pacjenci z udarem mózgu lub TIA mieli o 20,2% dłuższy CLT ($P < 0,0001$), wyższe stężenie vWF i PAI-1 ($p < 0,0001$) w chwili włączenia do badania w porównaniu z pacjentami bez incydentów naczyniowo-mózgowych. Pacjenci z CLT w czwartym kwartylu (> 115 min) mieli ok. 8-krotnie większą częstość udaru mózgu lub TIA w porównaniu z pozostałymi

pacjentami (8,67% vs 1,1%; **Rycina 2 i 3**). Wartość AUC dla modelu jednoczynnikowego uwzględniającego CLT w przewidywania udaru mózgu wynosiła 0,764 (95% CI 0,669-0,858), a czułość i swoistość 91,7% oraz 61,1%.

W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa skorygowanej o potencjalne czynniki zakłócające niezależnymi predyktorami udaru lub TIA były CLT > 115 minut (HR 7,67, 95% CI 2,78-21,17; $p < 0,0001$), PAI-1 (HR 1,16, 95% 1,05-1,28; $p = 0,003$) i wynik CHA₂DS₂-VASc >3 (HR 5,18, 95% 1,76-15,29; $p = 0,003$).




Rycina 2. Związek między ryzykiem udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwienego (TIA) a czasem lizy skrzepu fibrynowego osocza (CLT) w momencie włączenia do badania



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez udaru niedokrwinnego lub przemijającego ataku niedokrwinnego u pacjentów z migotaniem przedsionków, na podstawie czasu lizy skrzepu fibrynowego osocza (CLT) w momencie włączenia do badania.

Stratyfikacja pacjentów w oparciu o górny kwartył CLT i skalę CHA_2DS_2-VASc wiązała się z ze zwiększeniem zdolności predykcyjnej wspomnianej skali dla przewidywania udaru mózgu i TIA (wskaźnik reklasyfikacji 0,387, 95% CI 0,270-0,504; $p = 0,001$). Pacjenci z $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ i $CLT > 115$ minut mieli 10,6-krotnie wyższą częstość epizodu naczyniowo-mózgowego (12,68% vs 1,20%) w porównaniu z tymi z $CHA_2DS_2-VASc < 3$ i $CLT \leq 115$ minut. Ponadto podgrupa z niższym ryzykiem udaru mózgu i TIA w skali CHA_2DS_2-VASc (punktacja < 3) lecz wydłużonym czasem lizy ($CLT > 115$ minut) miała 4,5-krotnie wyższy roczny wskaźnik udaru mózgu lub TIA (3,56% vs 0,79%) w porównaniu z osobami, z tą samą punktacją CHA_2DS_2-VASc , lecz szybszym czasem lizy skrzepu tj., $CLT \leq 115$ minut.

Nie stwierdzono różnic w wartości CLT między pacjentami z powikłaniami krwotocznymi i bez nich. Niezależnymi predyktorami poważnego krwawienia w badaniu były PAI-1 (HR 0,91, 95% CI 0,86-0,97), przewlekła choroba nerek (HR 2,63, 95% CI 1,21-5,70) i przebyty udar (HR 2,92, 95% CI 1,28-6,61).




Wystąpienie zgonu wiązało się z 16.2% dłuższym czasem lizy skrzepu fibrynowego CLT ($p < 0,012$). W modelu jednoczynnikowym pacjenci z CLT > 115 minut mieli 4-krotnie większą śmiertelność (3,55% vs 0,79%, HR 4,41, 95% CI 1.57-12.40; $p = 0,005$), jednak zależność ta w analizie wieloczynnikowej (HR 1,80, 95% CI 0,51-6,42) pozostawała nieistotna statystycznie $p = 0,36$.

To prospektywne badanie pokazuje, po raz pierwszy, że (1) u pacjentów z AF leczonych z VKA, upośledzenie fibrynolizy, odzwierciedlane przez wydłużenie czasu lizy skrzepu wiąże się ze zwiększeniem częstości udaru mózgu lub TIA, ale nie zgonu i krwawienia; (2) osoby podatne na incydenty zakrzepowo-zatorowe podczas leczenia przeciwwakrzepowego mają wolniejszą enzymatyczną degradację zwartych sieci fibrynowych; (3) pomiar CLT może udoskonalić kliniczną stratyfikację ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych, ponieważ największe ryzyko udaru mózgu lub TIA zaobserwowano u pacjentów z AF z kryteriami klinicznymi wysokiego ryzyka w połączeniu z wydłużonym czasem lizy skrzepu fibrynowego

Badanie wskazuje, że u pacjentów z AF leczonych VKA, niezależnie od kontroli INR, upośledzona fibrynoliza ma negatywny wpływ prognostyczny, co sugeruje, że VKA nie znoszą w pełni fenotypu prozakrzepowego skrzepu fibrynowego, obserwowanego u pacjentów z AF, pomimo skrócenia CLT po tych lekach. Chociaż VKA poprawiają właściwości skrzepu, względna oporność skrzepów osocza na lizę pod wpływem VKA pozostaje czynnikiem ryzyka nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej. Czynniki modyfikujące wpływ VKA na funkcję skrzepu fibrynowego u pacjentów z AF pozostają do ustalenia.

Obserwacje rozszerzają ponadto wcześniejsze ustalenia, że vWF jest związany z udarem mózgu i śmiertelnością u pacjentów leczonych VKA [28], są również zgodne z doniesieniami o roli PAI-1 w AF [30].

Podsumowując, obecne badanie kohortowe wydaje się być przekonującym dowodem potwierdzającym wartość predykcyjną CLT u pacjentów z AF stosujących leki przeciwwakrzepowe z grupy VKA. Wykazano, że wydłużenie czasu lizy skrzepu fibrynowego jest czynnikiem prognostycznym powikłań naczyniowo-mózgowych w AF, niezależnie od przepuszczalności skrzepu fibrynowego (K_s). Niniejsze badanie wspiera koncepcję podejścia opartego na biomarkerach w ocenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z AF. Wspomniane dowody wskazujące na związek właściwości prozakrzepowych skrzepu



fibrynowego, w tym hipofibrynolizy, z epizodami zakrzepowo-zatorowymi w AF mogą prowadzić do nowych terapii ukierunkowanych na fibrynę w tej chorobie.

The ORBIT Bleeding Score Is Associated with Lysis and Permeability of Fibrin Clots

Drabik L, Matusik PT, Undas A.


Kardiologia Polska. 2019, 77, 1182–1185. doi: 10.33963/KP.15020.

Impact factor 1,874, MNiSW 100 pkt.; Liczba cytowań WoS: 6

W czwartej **publikacji cyklu** badano, związek między strukturą i funkcją skrzepu fibrynowego osocza oraz wybranymi białkami modelującymi jego funkcję, a ryzykiem krwawienia, ocenianym za pomocą zwalidowanych skal, u pacjentów z AF. Przesłanką do przeprowadzenia badania stanowiły Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku, które nie zalecały żadnego preferowanego systemu punktacji do przewidywania poważnego krwawienia w trakcie trwania terapii przeciwkrzepliwej w AF, ale raczej sugerowały identyfikację i korygowanie modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia [2]. Pozostawało więc niejasne, czy biomarkery prozakrzepowe związane z fibryną, dołączone do systemów punktacji opartych na klinicznych czynnikach ryzyka, mogą skutkować dokładniejszą oceną ryzyka krwawienia w różnych populacjach AF.

Do badania włączono 100 pacjentów (41 kobiet i 59 mężczyzn, śr. wieku, 69,2±7,8 lat), z udokumentowanym niezastawkowym AF (napadowym 47%, przetrwałym 43%) niezależnie od obecności rytmu zatokowego. U wszystkich chorych, 14 dni przed pobraniem krwi, doustny antykoagulant zastąpiono heparyną drobnocząsteczkową. Ocenie poddano czas lizy i przepuszczalność skrzepu fibrynowego osocza, NT-proBNP oraz szereg białek układu krzepnięcia i fibrynolizy m.in. stężenie antygenu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), α_2 -antyplazminy, plazminogenu, TAFI, PAI-1 oraz vWF.

Ryzyko krwawienia oceniono z zastosowaniem skal ORBIT, HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, i zmodyfikowanej skali HAS-BLED. Wysokie ryzyko krwawienia określone jako ORBIT ≥ 4 , HEMORR₂HAGES ≥ 4 , HAS-BLED ≥ 3 i zmodyfikowany HAS-BLED ≥ 3 stwierdzono odpowiednio u 13%, 7%, 33% i 58% pacjentów. Pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia w skali ORBIT tj., ≥ 4 mieli o 20,8% krótszy CLT i 12,3% większą K_s w porównaniu z grupą z punktacją 0-2 (p=0.002 i p=0.048). Nie zaobserwowano natomiast




związku CLT i K_s z pozostałymi skalami. W analizie wieloczynnikowej wynik skali ORBIT ($\beta=-0,17$), PAI-1 ($\beta=0,31$), t-PA ($\beta=0,18$) i NT-proBNP ($\beta=0,42$) były niezależnymi predyktorami CLT w całej grupie (R^2 modelu 0,40), a przepuszczalność skrzepu fibrynowego była determinowana przez wynik skali ORBIT ($\beta=0,22$), PAI-1 ($\beta=-0,35$) i plazminogen ($\beta=0,22$, $R^2=0,29$)

Podsumowując: wyniki badania wskazują, u chorych z AF leczonych doustnym antykoagulantem, ryzyko krwawienia oceniane skalą ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), może odzwierciedlać niekorzystną zmianę struktury i funkcji skrzepu fibrynowego osocza. U pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia ocenianym w skali ORBIT, uwzględniającej wiek, niedokrwistość, krwawienie w wywiadzie, nieprawidłową czynność nerek i stosowanie leku przeciwplatekowego, można zaobserwować tendencję do tworzenia luźniejszych i bardziej ulegających lizie skrzepów fibrynowych.


Ta obserwacja może potencjalnie w przyszłości przełożyć się na wyższą skuteczność przewidywania zdarzeń krwotocznych podczas leczenia przeciwkrzepliwego, poprzez uwzględnienie oceny nieprawidłowości w strukturze sieci fibryny jako składowej kompleksowej oceny klinicznej aktualnych i nowych skal ryzyka.

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;7:2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- [3] Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23:1612–76. doi:10.1093/europace/euab065
- [4] Chai-Adisaksopha C, Isayama T, Lim W, Crowther M. The impact of bleeding complications in patients receiving novel oral anticoagulants: A systematic review and metaanalysis. *Haematologica.* 2014;99:233. doi:10.1182/blood-2014-07-590323.
- [5] Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk-Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients



With Atria. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861–7. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.019

- [6] Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33:2821–30. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
- [7] Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387:2302–11. doi:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
- [8] Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019;115:31–45. doi:10.1093/cvr/cvy272
- [9] Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: A clinical review. *Eur Heart J.* 2013;34:1475–80. doi:10.1093/eurheartj/ehs024
- [10] Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptsis K, Ntoumpanaki M, et al. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2015;113:1258–69. doi:10.1160/TH14-09-0801
- [11] Ząbczyk M, Undas A. Plasma fibrin clot structure and thromboembolism: clinical implications. *Polish Arch Intern Med.* 2017;127:873–81. doi:10.20452/pamw.3583
- [12] Mills JD, Ariëns RAS, Mansfield MW, Grant PJ. Altered fibrin clot structure in the healthy relatives of patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1938–42.
- [13] Pieters M, Philippou H, Undas A, de Lange Z, Rijken DC, Mutch NJ. An international study on the feasibility of a standardized combined plasma clot turbidity and lysis assay: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1007–12. doi:10.1111/jth.14002
- [14] Pieters M, Undas A, Marchi R, De Maat MPM, Weisel JW, Ariëns RAS. An international study on the standardization of fibrin clot permeability measurement: methodological considerations and implications for healthy control values. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2179–81. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04883.x
- [15] Skov J, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM, Jespersen J, Gram J. Lysability of fibrin clots is a potential new determinant of stroke risk in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134:717–22. doi:10.1016/j.thromres.2014.06.031
- [16] Undas A, Ariëns RAS. Fibrin clot structure and function: A role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:e88-99. doi:10.1161/ATVBAHA.111.230631
- [17] Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007;21:131–42. doi:10.1016/j.blre.2006.11.001
- [18] Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost.* 2014;112:32–42. doi:10.1160/TH14-01-0032

- 
- [19] Ząbczyk M, Majewski J, Karkowski G, Malinowski KP, Undas A. Vitamin K antagonists favourably modulate fibrin clot properties in patients with atrial fibrillation as early as after 3 days of treatment: Relation to coagulation factors and thrombin generation. *Thromb Res.* 2015;136:832–8. doi:10.1016/j.thromres.2015.08.007
- [20] Szczepaniak P, Zabczyk M, Undas A. Increased plasma clot permeability and susceptibility to lysis are associated with heavy menstrual bleeding of unknown cause: a case-control study. *PLoS One.* 2015;10:e0125069. doi:10.1371/journal.pone.0125069
- [21] Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e13–21. doi:10.1161/ATVBAHA.117.308564
- [22] Montalvão SAL, de Moraes Martinelli B, da Silva Souza Gois G, Huber SC, De Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM. The clot lysis time-based assay and the variability associated with interpretation of data. Vol. 45, *International journal of laboratory hematology.* England; 2023. p. e43–6. doi:10.1111/ijlh.13991
- [23] Ząbczyk M, Majewski J, Lelakowski J. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation. *Polish Arch Intern Med.* 2011;121:400–7.
- [24] Zabczyk M, Blombäck M, Majewski J, Karkowski G, Wallen HN, Undas A, et al. Assays of fibrin network properties altered by VKAs in atrial fibrillation – importance of using an appropriate coagulation trigger. *Thromb Haemost.* 2015;:851–61.
- [25] Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Thromb Haemost.* 2005;3:692–4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- [26] Drabik L, Wołkow P, Undas A. Denser plasma clot formation and impaired fibrinolysis in paroxysmal and persistent atrial fibrillation while on sinus rhythm: Association with thrombin generation, endothelial injury and platelet activation. *Thromb Res.* 2015;136:408–14. doi:10.1016/j.thromres.2015.05.028
- [27] Laurens N, Koolwijk P, De Maat MPM. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost.* 2006 May;4:932–9. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01861.x
- [28] Drabik L, Wołkow P, Undas A. Fibrin Clot Permeability as a Predictor of Stroke and Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017;48:2716–22. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018143
- [29] Lip GYH, Lane D, Walraven C Van, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:2294–300. doi:10.1161/01.STR.0000236840.00467.84
- [30] Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M, et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015;31:278–86. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.002



4.4 Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

Jestem autorem lub współautorem (stan na dzień 27.03.2023)

31 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych w czasopismach z wykazów Ministerstwa (główny autor w **9**)

- w tym **26** w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR), z których **24** powstały po uzyskaniu stopnia doktora
- łączny IF ww. prac: **69,233**

5 prac poglądowych w czasopismach z wykazów Ministerstwa, powstałych po uzyskaniu stopnia doktora (główny autor w **3**), w tym **4** w czasopismach z listy JCR, o łącznym IF: **9,588**

6 opisów przypadków w czasopismach z wykazów Ministerstwa, powstałych po uzyskaniu stopnia doktora, w tym **1** w czasopiśmie z listy JCR, o łącznym IF: **1,475**

5 rozdziałów w podręcznikach

1 listu do redakcji

14 streszczeń zjazdowych

Sumaryczny IF: **84,608**

- IF osiągnięcia naukowego: **15,785**
- IF z wyłączeniem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: **68,823**

liczba punktów MNiSW: **2380**

Liczba cytowań w bazie Web of Science: **246**, bez autocytowań: **206**

Liczba cytowań w bazie Google Scholar: **360**

Index Hirsha: **9**

Szczegółowy wykaz opublikowanych prac naukowych oraz analizę bibliometryczną osiągnięć naukowo-badawczych przedstawiono w **załącznikach nr 4 oraz 5**.

4.5 Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze obejmują następujące zagadnienia:


1. *Genetyczne czynniki ryzyka cukrzycy, zawału serca oraz niewydolności serca*

Impact factor osiągnięcia: **IF 7,278**; **MNiSW 118 pkt.**; Liczba cytowań WoS: 7

Początek mojej działalności naukowej wiąże się z badaniami zmienności genetycznej receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1R) u pacjentów z cukrzycą typu 2 prowadzone w ramach **Studenckiego Koła Naukowego**. Wyniki badań 462 pacjentów z cukrzycą typu 2 i 428 zdrowych ochotników wskazywały na zależność pomiędzy polimorfizmem Gly168Ser genu GLP-1R oraz zwiększonym ryzykiem DM2 w polskiej populacji (iloraz szans [OR] 1,72 95 CI 1,05–2,82, p=0.003).

Z kolei badanie naukowe przedstawione w **pracy doktorskiej** stanowiły kontynuację oceny wpływu polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP) na ryzyko rozwoju chorób przewlekłych. W badaniu zgenotypowano 9 SNPs w obrębie genu dla receptora chemokinowego typu 7 (CCR-7R) oraz jego ligandu tj., chemokiny CCL-19, w grupie 300 pacjentów, u których przeprowadzono planową diagnostykę inwazyjną tętnic wieńcowych. Zidentyfikowano wariant rs17708087, zlokalizowany w genie dla CCR-7R, zwiększający ryzyko zawału serca ponad 2-krotnie (OR 2,13, 95% CI 1,13–3,86, p=0,012). Badanie pokazywało, nowy, nieopisywany wcześniej związek pomiędzy polimorfizmem genu regulującego funkcję komórek dendrytycznych, limfocytów T i powikłaniem miażdżycy tętnic wieńcowych.

W najnowszej pracy oceniano długoterminowe zmiany transkryptomyczne związane ze stosowaniem doksorubicyny u osób leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). W badaniu zsekwencjonowano miRNA z osocza i pęcherzyków pozakomórkowych (EV) od 66 osób, które zakończyły leczenie ALL, minimum 5 lat przed włączeniem do badania oraz 61 zdrowych osób z grupy kontrolnej, ponadto poddano analizie regulację procesów regulowanych przez krążące miRNA i odniesiono je do danych z innych kardiomiopatii. Z fenotypem odległego uszkodzenia mięśnia sercowego wywołanego przez doksorubicynę wiązały się: miR-144-3p i miR-423-3p w EV oraz let-7g-5p i miR-16-2-3p zawarte w osoczu. Dane wskazywały na zmianę regulacji szlaków sygnałowych neurotrofin, transformującego czynnika wzrostu beta (TGFβ) i receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ErbB) przez miRNA EV.




Wyniki badania wskazują, że zmiany transkryptomyczne wynikające z uszkodzenia mięśnia sercowego wywołanego doxorubicyną znajdują odzwierciedlenie w poziomach krążących miRNA i poprzedzają rozwój fenotypu kardiomiopatii o późnym początku. Publikacja powstała we współpracy z badaczami Centrum Genomiki Medycznej **OMICRON**, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ukazała się w 2022 r. w czasopiśmie *Molecular Medicine* (IF czasopisma 6.382).

1. Frey J, Małecki MT, Skupień J, **Drabik L**, Hajto E, Rajda K, et al.
The role of glucagon-like peptide 1-receptor gene in type 2 diabetes.
Diabetologia Praktyczna. 2006;7:150–4.
2. Wołkow PP, **Drabik L**, Totoń-Żurańska J, Kuś K, Foryś J, Słowik A, et al.
Polymorphism in the chemokine receptor 7 gene (CCR7) is associated with previous myocardial infarction in patients undergoing elective coronary angiography.
International Journal of Immunogenetics. 2016;43:218–25. doi:10.1111/iji.12270
3. Totoń-Żurańska J, Sulicka-Grodzicka J, Seweryn MT, Pitera E, Kapusta P, Konieczny P, **Drabik L**, Kołton-Wróż M, Chyrchel B, Nowak E, Surdacki A, Grodzicki T, Wołkow PP.
MicroRNA composition of plasma extracellular vesicles: a harbinger of late cardiotoxicity of doxorubicin.
Molecular Medicine. 2022;28:156. doi:10.1186/s10020-022-00588-0

2. Znaczenie rokownicze hiperglikemii oraz białka C-reaktywnego u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu poddawanych leczeniu reperfuzyjnemu

Impact factor osiągnięcia: **IF 14,287**; **MNiSW 450 pkt.**; Liczba cytowań **WoS: 19**

W ramach współpracy z Katedrą i Kliniką **Neurologii UJ CM** w Krakowie uczestniczyłem w prowadzeniu badania nad czynnikami wpływającymi na odległe rokowanie u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (AIS), poddanych leczenia reperfuzyjnemu metodą trombolizy (IVT) i/lub trombektomii mechanicznej (MT), wskazujące na rolę m.in. glikemii, białka C-reaktywnego oraz wieku.




W pierwszej z prac oceniano retrospektywnie w grupie 181 pacjentów wpływ hiperglikemii na czczo (FHG, tj., glikemii $> 5,5$ mmol/l) mierzonej następnego dnia po leczeniu inwazyjnym AIS metodą MT, na 90-dniowe rokowanie.

Chorzy z FHG mieli wyższy deficyt neurologiczny oceniany przy użyciu zmodyfikowanej skali Rankina (mRS) w porównaniu z pacjentami bez FHG. W analizie podgrup FHG wiązała się ze złym wynikiem neurologicznym, definiowanym jako wartość mRS 3-6, jedynie w grupie pacjentów bez cukrzycy. W modelu wieloczynnikowym glikemia na czczo, wiek, skuteczna reperfuzja i wyjściowa punktacja National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) były predyktorami mRS 3-6 w 3-miesięcznej obserwacji, w całej badanej grupie oraz w podgrupie pacjentów bez cukrzycy. Badanie wskazuje na znaczenie rokownicze hyperglikemia na czczo, następnego dnia po MT, u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, szczególnie bez współistniejącej cukrzycy.

Powyzsza praca opublikowana w *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* uzyskała w bazie Scopus (narzędzie SciVal) przynależność do 10% najczęściej cytowanych prac na świecie

W kolejnej pracy oceniano wpływ, normoglikemii na czczo (FNG, tj., glikemii $\leq 5,5$ mmol/l) następnego dnia po leczeniu trombolitycznym AIS na 90-dniowe rokowanie, zależnie od obecności cukrzycy. W tej retrospektywnej analizie 362 pacjentów Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie FNG wiązała się z korzystnym rokowaniem neurologicznym i niemal 6-krotnie mniejszym ryzykiem zgonu. W modelu wieloczynnikowym niezależnymi predyktorami dobrego stanu neurologicznego były FNG (OR 4,12, 95% CI 1,38–12,35), wiek, deficyt neurologiczny w okresie 24 godzin po IVT oraz ciśnienie tętnicze krwi. Związek między FNG a śmiertelnością stwierdzono jedynie w analizie jednoczynnikowej. W analizie podgrup, FNG następnego dnia po zastosowaniu IVT była czynnikiem rokowniczym korzystnego rokowania neurologicznego tylko u pacjentów z AIS bez cukrzycy (OR 5,96, 95% CI 1,42–25,1).

W trzeciej z prac oceniano wpływ wybranych biomarkerów zapalnych w tym stężenie białka C-reaktywnego (CRP) mierzone na czczo 12–24 godzin po IVT u pacjentów z AIS bez współistniejącej infekcji na rokowanie szpitalne oraz 90-dniowe. Badaniem objęto 352 pacjentów z AIS leczonych metodą IVT.



Wykazano, że w podgrupie 20% pacjentów z najwyższym stężeniem CRP (≥ 8.65 mg/L), niekorzystny stan neurologiczny (mRS 3-6) występuje 3,8-krotnie częściej przy wypisie ze szpitala oraz 5,8-krotnie częściej w dniu 90 po AIS, w porównaniu z pacjentami z pierwszego kwintyla CRP ($<1,71$ mg/l). Śmiertelność wewnątrzszpitalna była 6,3-krotnie większa u pacjentów z piątym kwintylem CRP w porównaniu z pierwszym kwintylem. W modelu wieloczynnikowym wzrost stężenia CRP niewywołany przez infekcję był niezależnym czynnikiem rokowniczym deficytu neurologicznego przy wypisie ze szpitala i po 90 dniach od udaru mózgu oraz śmiertelności wewnątrzszpitalnej.

W ostatniej z prac pracę podjęto ocenę odległego rokowania po leczeniu reperfuzyjnym udaru niedokrwiennego mózgu w grupie 362 chorych, według czterech kategorii wiekowych: (I) poniżej 60 roku życia, (II) od 60 do 69 lat, (III) od 70 do 79 lat oraz (IV) od 80 lat. Wyniki badania wskazują, że pacjenci w wieku > 80 lat z AIS leczeni terapią reperfuzyjną (IVT i/lub MT) mają około sześciokrotnie większe ryzyko znacznego deficytu neurologicznego (mRS 0 - 2) lub zgonu w ciągu trzech miesięcy od wystąpienia udaru niż osoby w wieku poniżej 60 lat. Wyższy wynik NIHSS po IVT, niepełnosprawność przed udarem mózgu oraz wyższe stężenie CRP były niezależnymi czynnikami ryzyka gorszego rokowania w tej grupie chorych. Ocena wyników leczenia reperfuzyjnego względem tak definiowanych grup wiekowych nie była dotychczas przedmiotem analiz w polskiej literaturze.

1. Wnuk M, Popiela T, **Drabik L**, Brzegowy P, Lasocha B, Wloch-Kopec D, et al.
Fasting Hyperglycemia and Long-term Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy.
Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases 2020;29:104774.
doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104774
2. Wnuk M, Derbisz J, **Drabik L**, Malecki M, Slowik A.
Fasting Normoglycemia after Intravenous Thrombolysis Predicts Favorable Long-Term Outcome in Non-Diabetic Patients with Acute Ischemic Stroke.
Journal of Clinical Medicine 2021;10:300. doi:10.3390/jcm10143005
3. Wnuk M, Derbisz J, **Drabik L**, Slowik A.
C-Reactive Protein and White Blood Cell Count in Non-Infective Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis.
Journal of Clinical Medicine. 2021;10(8):1610. doi:10.3390/jcm10081610

- 
4. Wnuk M, **Drabik L**, Derbisz J, Słowik A.

Prognostic significance of age in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis.

Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2022;56:81–8. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0010

3. *Znaczenie prognostyczne objawów neurologicznych w COVID-19*


Impact factor osiągnięcia: **IF 21,671; MNiSW 640 pkt.**; Liczba cytowań WoS: **31**

Wiodącą tematyką prowadzonych przeze mnie badań od 2021 stanowi ocena objawów w przebiegu Covid-19 i u ozdrowieńców, w ramach projektu CRACoV-HHS (CRACow in CoVid pandemics - Home, Hospital and Staff) i współpracy z Katedrą i **Kliniką Neurologii** UJ CM.

W pierwszych dwóch pracach oceniano prospektywnie spektrum objawów neurologicznych u pacjentów z COVID-19 w ciągu pierwszych 14 dni hospitalizacji i ich związek ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Badanie ankietowe przeprowadzone w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie wskazywało na wysoką częstość występowania zmęczenia, obniżonego nastroju, bólu i osłabienia mięśni. Wpływ objawów neurologicznych na śmiertelność był zróżnicowany – większe ryzyko zgonu obserwowano wśród chorych z zaburzeniami ilościowymi i jakościowymi świadomości, drgawkami oraz udarem mózgu, z kolei znaczenie ochronne miało występowanie bólu i zawrotów głowy, obniżenia nastroju i zmęczenia [1,2]. Obecność któregośkolwiek objawu neurologicznego wysokiego ryzyka zgonu, zwiększała śmiertelność wewnątrzszpitalną w zakażeniu SARS-CoV-ponad 3-krotnie, natomiast wystąpienie objawu niskiego ryzyka wiązała się z ponad 6-krotnie mniejszą śmiertelnością [2]. Istotną i nową obserwacją było stwierdzenie, że kombinacja objawów neurologicznych, a nie pojedynczy objaw, może przewidywać śmiertelność wewnątrzszpitalną u pacjentów z COVID-19 w polskiej populacji.

W dalszych badaniach poddano ocenie objawy zespołu przewlekłego zmęczenia [3,4] i mgły mózgowej [5,6] po Covid-19 oraz ich wpływu na jakość życia w pracy [6]. **Wykazano:**

1. zróżnicowany i zależny od płci przebieg objawów zespołu przewlekłego zmęczenia po COVID-19 u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, w ciągu > 12 tygodni od początku zakażenia SARS-CoV-2, cechujący się większym nasileniem i częstością objawów takich jak: spoczynkowe i powysiłkowe zmęczenie oraz zaburzeń snu, u kobiet [3];

- 
2. wysoką częstość występowania objawów zmęczenia u pacjentów wcześniej hospitalizowanych z powodu COVID-19 w okresie > 12 tygodni od wystąpienia zakażenia SARS-CoV-2, w szczególności u kobiet [4];
 3. zróżnicowany przebieg mgły mózgowej po COVID-19 u kobiet i mężczyzn leczonych ambulatoryjnie w zakresie jakości, jak i ilości objawów. Zaburzenia pamięci świeżej, komunikowania myśli, pisania, czytania i liczenia były istotnie częściej zgłaszane w grupie kobiet. Natomiast szereg objawów jak np. zaburzenia pamięci trwałej, orientacji co do miejsca i czasu, zdolności do podejmowania działań, były niezależne od płci w okresie > 12 tygodni od rozpoznania infekcji [5].
 4. odległy wpływ objawów mgły mózgowej, takich jak upośledzenie pamięci świeżej czy zdolności do podejmowania działań, na gorszą jakość życia w pracy nie tylko w ostrej fazie COVID-19, ale także w powyżej 3 miesięcy od początku infekcji.

Kontynuację tematyki stanowi praca poglądowa o mechanizmach dysfunkcji śródbłonna, zakrzepicy i progresji miażdżycy wywołanej SARS-CoV-2, opublikowana w *Clinical Rheumatology* w 2023 roku [7].

Praca dotycząca prognostycznego wpływu objawów neurologicznych u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, opublikowana w *Neurologii i Neurochirurgii Polskiej* zyskała w bazie Scopus (narzędzie SciVal) przynależność do 10% najczęściej cytowanych prac na świecie.

1. Wnuk M, Sawczyńska K, Kęsek T, Wrona P, Chatys-Bogacka Ż, Mazurkiewicz I, **Drabik L**, et al.
Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality.
Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2021;55:1–8. doi:10.5603/pjnns.a2021.0039
2. **Drabik L**, Derbisz J, Chatys-Bogacka Z, Mazurkiewicz I, Sawczynska K, Kesek T, et al.
Neurological Prognostic Factors in Hospitalized Patients with COVID-19.
Brain Sciences 2022;12:193. doi:10.3390/brainsci12020193

- 
- Mazurkiewicz I, Chatys-Bogacka Z, Slowik J, Klich-Raczka A, Fedyk-Lukasik M, Slowik A, Wnuk M, **Drabik L**.

Fatigue after COVID-19 in non-hospitalized patients according to sex.

Brain and Behaviour 2023;e2849. doi:10.1002/brb3.2849

- Mazurkiewicz I, Chatys-Bogacka Ż, Słowik J, Zdanecka M, Siwiec-Koźlik A, Słowik A, **Drabik L**, Wnuk M.

Course of fatigue among patients previously hospitalised due to COVID-19.

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2023;57:101–10. doi:10.5603/PJNNS.a2023.0015

- Chatys-Bogacka Ż, Mazurkiewicz I, Słowik J, Nowak K, Sydor W, Wizner B, Słowik A, Wnuk M, **Drabik L**.

Sex-related patient-reported brain fog symptoms in non-hospitalised COVID-19 patients.

Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2023;57:111–20.

doi:10.5603/PJNNS.a2023.0010

- Chatys-Bogacka Z, Mazurkiewicz I, Slowik J, Bociaga-Jasik M, Dzieza-Grudnik A, Slowik A, Wnuk M, **Drabik L**.

Brain fog and Quality of Life at Work in Non-hospitalized Patients after COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2022. p. 12816. doi:10.3390/ijerph191912816

- Płazak W, **Drabik L**.


SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis.

Clinical Rheumatology 2023;1–12. doi:10.1007/s10067-022-06497-

4. Regeneracja uszkodzeń niedokrwiennych układu sercowo-naczyniowego przy użyciu komórek macierzystych

Impact factor osiągnięcia: **IF 5,325; MNiSW 200 pkt.**; Liczba cytowań WoS: **5**

Udział w projekcie **CIRCULATE** (Cardiovascular Ischemic Injury Regeneration Using Wharton Jelly As Unlimited Therapeutic Stem Cells Source) umożliwił powstanie szeregu publikacji opublikowanych w *Postęпах w Kardiologii Interwencyjnej* w IV kwartale 2022, dotyczących m.in. rekrutacji pacjentów, metod obrazowania, oraz wstępnych wyników badań



z zastosowaniem komórek macierzystych u chorych z zawałem serca (MI) oraz przewlekłą niedokrwinną niewydolnością serca (iCHF) [1-5].

W pierwszej publikacji u pacjentów z iCHF (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] < 35%) i hospitalizacją z powodu nasilenia niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy pomimo optymalnego leczenia zachowawczego, podawanie kardiopoetycznych komórek macierzystych (CSC) transendokardialnie, „techniką igłową”, wiązało się z upośledzeniem funkcji skurczowej docelowych segmentów. Zjawisko to było szczególnie istotne w ścianie przednio-przegrodowej i ustąpiło w dużej części, choć nie całkowicie, podczas 30-dniowej obserwacji. Istotnym znaleziskiem, jest stwierdzenie uszkodzenia mechanicznego lewej komory, związanego z przezwsierdziowym dostarczaniem komórek progenitorowych, które może, przynajmniej częściowo, zmniejszać korzyści związane z przeszczepem komórek macierzystych [1].

W kolejnej publikacji przedstawiono przykłady multimodalnego obrazowania, niedokrwienia, dysfunkcji skurczowej i remodelingu lewej komory w badaniu klinicznym z zastosowania multipotencjalnych mezenchymalnych komórek macierzystych w MI [2].

W pracy porównującej charakterystykę kliniczną i terapię medyczną chorych z iCHF u kwalifikujących się i włączonych (E-E) i niewłączonych do randomizowanych badania klinicznych (iRCT) z użyciem CSCs, obserwowano podobieństwo grup w zakresie farmakoterapii oraz większą częstość współistniejących chorób kardiologicznych (takich, jak AF) i dysfunkcji lewej komory w grupie E-E. Co więcej, przeważający odsetek pacjentów z iCHF niekwalifikujących się do iRCT miała jeden powód do dyskwalifikacji, były nimi najczęściej: niedawna lub planowana interwencja kardiologiczna/wieńcowa poza RCT i wiek powyżej progu 80 lat [3].

W czwartej publikacji, przedstawiającej wyniki badania pilotażowego (n=10) CIRCULATE-AMI w obserwacji 3-letniej, podanie przezwieńcowe multipotencjalnych komórek galarety Whartona ~ 5–7 dni po dużym MI u ludzi, było bezpieczna i wiązało się z poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory [4].

W ostatniej z prac [5] dokonano przeglądu dowodów na rolę tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu (SPECT) w ocenie ewolucji perfuzji lewej komory, objętości i frakcji wyrzutowej.

- 
1. **Drabik L**, Mazurek A, Dzieciuch-Rojek M, Czyż Ł, Kwiecień E, Kułaga A, et al.

Trans-endocardial delivery of progenitor cells to compromised myocardium using the “needle technique” and risk of myocardial injury.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022;18:423–30. doi:10.5114/aic.2022.121033

2. **Drabik L**, Mazurek A, Czyż Ł, Tekieli Ł, Szot W, Kwiecień E, et al.

Multi-modality imaging in the CIRCULATE-AMI pilot study cohort: a framework for an imaging-based randomized controlled trial of Wharton jelly mesenchymal stem cell use to stimulate myocardial repair/regeneration.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2023;18:496–9. doi:10.5114/aic.2023.124361

3. Czyż Ł, Chmiel J, **Drabik L**, Mazurek A, Kwiecień E, Sikorska M, et al.

Eligible-and-enrolled vs. eligible-but-not-enrolled patients with chronic ischaemic heart failure in randomized clinical trials of myocardial regeneration.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022;18:407–15. doi:10.5114/aic.2022.121133

4. Kwiecień E, **Drabik L**, Mazurek A, Jarocho D, Urbanczyk M, Szot W, et al. *Acute myocardial infarction reparation/regeneration strategy using Wharton’s jelly multipotent stem cells as an ‘unlimited’ therapeutic agent: 3-year outcomes in a pilot cohort of the CIRCULATE-AMI trial.*

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022;18:476–482. doi:10.5114/aic.2022.121125

5. Szot W, Kwiecień E, Tekieli Ł, Czyż Ł, Borkowska E, Dąbrowski W, **Drabik L**, et al.

Objective, observer-independent evaluation of myocardial perfusion and function: the role of SPECT.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022;18:366–72. doi:10.5114/aic.2023.124045

4.6 Inne aktywności i osiągnięcia naukowo-badawcze:

1. Prezentacja posterów na międzynarodowych konferencjach naukowych

1. **Drabik L**, Mazurek A, Czyż Ł, et al.

Relationship between Left Ventricular Global Longitudinal Strain, Infarct Size and Left Ventricular Function in Patients with Acute Myocardial Infarction in a Stem Cell Therapy Study.

Eur. Heart J. 2021, 42, doi:10.1093/eurheartj/ehab724.0277.



Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Amsterdam, 27-30.08.2021

2. **Drabik L**, Kwiecien E, Mazurek A, Urbanczyk M, Szot W, Kostkiewicz M, Banys RP, Brzyszczyk-Marzec M, Skubera M, Iwaszczuk P, et al.

Multimodality Imaging of Left Ventricular Function and Volumes in Patients with Acute and Chronic Myocardial Injury - Novel Insights.

Eur. Heart J. 2019, 40, doi:10.1093/eurheartj/ehz748.0236.

Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Paryż, 31.08-4.09.2019

3. Undas A, **Drabik L**, Wolkow P.

Reduced Fibrin Clot Permeability Is Associated with an Increased Risk of Both Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients Treated with Vitamin K Antagonists.

Eur. Heart J. 2017, 38, 839, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX504.P4018.


Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Barcelona, 26-30.08.2017

2 *Nagrody za działalność naukową*

Praca „*Fibrin Clot Permeability as a Predictor of Stroke and Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation*” opublikowana w 2017 roku w czasopiśmie *Stroke* znalazła się w **wykazie wiodących publikacji**, w których pierwszym i ostatnim autorem jest pracownik WL UJ CM. Impact Factor pracy to 6.032 (**załącznik nr 9**).

3 *Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych*

- Brain Sciences
- Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis
- Diagnostics
- Frontiers in Cardiovascular Medicine.
- Kardiologia Polska
- Life
- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej
- Sensors



Liczba recenzowanych prac w oparciu o dane z bazy Web of Science/Publons dla lat 2021- 2022 wynosi 40. Zestawienie aktywności w okresie ostatnich 12 miesięcy sytuuje wśród **2%** najaktywniejszych recenzentów.

(<https://www.webofscience.com/wos/author/record/1974852>)

Byłem również **recenzentem pracy licencjackiej** Pani Marceliny Michalik, studentki kierunku dietetyka WL Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Tytuł pracy: „Rola czerwonego ryżu drożdżowego w chorobie niedokrwiennej serca”.


1. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych towarzystwach naukowych

- W latach 2003-2006 Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
- od 2009 r. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz European Society of Cardiology (ESC)
- od 2011 r. European Association of Echocardiography / European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Aktywność naukowa realizowana w Linköping University Hospital w Szwecji

W dniach 25.02.2014 - 7.03.2014 przebywałem na stażu naukowym pod kierunkiem Prof. Eva Nylander w **Katedrze Fizjologii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Linköping** (Szwecja). Pobyt możliwy dzięki programu Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia (JRCD) pozwolił na zapoznania się z nowoczesnymi technikami echokardiograficznymi m.in. trójwymiarową echokardiografią oraz echokardiografią wysiłkową (**załącznik nr 8**). Zdobyte doświadczenie wykorzystałem w realizacji szeregu badań klinicznych (rozdział 7) w tym polskiego, wielośrodkowego badania nad



zastosowaniem komórek macierzystych u pacjentów z niewydolnością serca i zawałem serca – CIRCULATE.

Na podstawie zdobytego doświadczenia, możliwe było przygotowanie w kolejnych latach szeregu publikacji oraz doniesień zjazdowych, w których echokardiografia stanowiła kluczową metodę diagnostyczną:

1. **Drabik L**, Mazurek A, Czyż Ł.; et al.

Multi-Modality Imaging in the CIRCULATE-AMI Pilot Study Cohort: A Framework for an Imaging-Based Randomized Controlled Trial of Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cell Use to Stimulate Myocardial Repair/Regeneration.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2023, 18, 496–499, doi:10.5114/aic.2023.124361.

2. **Drabik L**, Mazurek A, Dzieciuch-Rojek M.; et al.

Trans-Endocardial Delivery of Progenitor Cells to Compromised Myocardium Using the “Needle Technique” and Risk of Myocardial Injury.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022, 18, 423–430, doi:10.5114/aic.2022.121033.

3. Kwiecien E, **Drabik L**, Mazurek A.; et al.

Acute Myocardial Infarction Reparation/Regeneration Strategy Using Wharton’s Jelly Multipotent Stem Cells as an ‘Unlimited’ Therapeutic Agent: 3-Year Outcomes in a Pilot Cohort of the CIRCULATE-AMI Trial.

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022, 18, 476–482, doi:10.5114/aic.2022.121125.

4. Czyż Ł, Chmiel J, **Drabik L**.; et al.

Eligible-and-Enrolled vs. Eligible-but-Not-Enrolled Patients with Chronic Ischaemic Heart Failure in Randomized Clinical Trials of Myocardial Regeneration.


Postępy w Kardiologii Interwencyjnej. 2022, 18, 407–415, doi:10.5114/aic.2022.121133.

5. Kwiecien E, **Drabik L**, Matuszyk A.; et al.

Routinely Performed Echocardiography and Its Impact on Everyday Clinical Practice in Patients Admitted to an Internal Medicine Ward.

International Cardiovascular Research Journal 2020, 9, 3–9,
doi:10.37532/icrj.2020.9(3).400.

6. Lenart-Migdalska A, Kaznica-Wiatr M, **Drabik L**.; et al.



Assessment of Left Atrial Function in Patients with Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation Using Two-Dimensional Strain.

Journal of Atrial Fibrillation 2019, 12, 1–7, doi:10.4022/jafib.2148.

7. Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, **Drabik L.**; et al.

Single Ventricle Function and Exercise Tolerance in Adult Patients after Fontan Operation

Acta Cardiologica. 2014, 69, 155–160, doi:10.2143/AC.69.2.3017296.

5.2 Współpraca międzynarodowa:

1. **Tatjana Potpara** - *School of Medicine, University of Belgrade; Department for Intensive Arrhythmia Care, Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia*

We współpracy z Prof. Tatjaną Potpara, ekspertem Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (EHRA), **autorem wytycznych** Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących rozpoznawania i leczenia migotania przedsionków [1], powstała praca pogładowa na temat bezpieczeństwa stosowania nowych doustnych antykoagulantów w szczególnych populacjach chorych z migotaniem przedsionków, w tym z chorobą nowotworową oraz powikłaniami krwotocznymi, opublikowana w czasopiśmie *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* w 2020 r.

Polski przekład artykułu ukazał się w zeszytach edukacyjnych wydawnictwa *Medycyna Praktyczna*. Praca w okresie ostatnich dwóch lat uzyskała **29-cytacji** (Web of Science)

- Undas A, **Drabik L, Potpara T.**

Bleeding in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation: Practical Considerations.


Polish Arch. Intern. Med. **2020**, 130, 47–58, doi: 10.20452/pamw.15136

- Undas A, **Drabik L, Potpara T.**

*Krwawienie u chorych z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie
rozważania praktyczne.*

Medycyna Praktyczna, **2020**, 7-8, 5-14

2. **Ralph Jozefowicz** - *Department of Neurology, University of Rochester Medical Center, Rochester*



Praca dotycząca neurologicznych czynników prognostycznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, powstała we współpracy z prof. Ralphem Józefowiczem, badaczem Uniwersytetu w Rochester, została opublikowana w czasopiśmie *Brain Sciences* w 2022 r. Zeszlóroczny artykuł uzyskał blisko 2000 pobrań na stronie czasopisma oraz 4 cytacje (Web of Science)

- **Drabik L**, Derbisz J, Chatys-Bogacka Z, Mazurkiewicz I, Sawczynska K, Kesek T, **Ralph Jozefowicz** et al.

Neurological Prognostic Factors in Hospitalized Patients with COVID-19.

Brain Sciences 2022;12:193. doi:10.3390/brainsci12020193

3. **Michał Seweryn** - Department of Pharmacogenomics, The Ohio State University, Columbus, OH, USA.

Publikacja poświęcona ekspresji miRNA z osocza i pęcherzyków zewnątrzkomórkowych u pacjentów narażonych na leczenie kardiotoxyczne w dzieciństwie ukazała się w 2022 r w uznanym czasopiśmie *Molecular Medicine* (IF czasopisma **6.382**, kwartył Q2)

- Totoń-Żurańska J, Sulicka-Grodzicka J, **Seweryn MT**, Pitera E, Kapusta P, Konieczny P, **Drabik L**, Kołton-Wróż M, Chyrchel B, Nowak E, Surdacki A, Grodzicki T, Wołkow PP. *MicroRNA composition of plasma extracellular vesicles: a harbinger of late cardiotoxicity of doxorubicin.*

Molecular Medicine. 2022;28:156. doi:10.1186/s10020-022-00588-0

4. **Carlo Perricone** - Department of Rheumatology, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy.

Współpraca Prof. Carlo Perricone z Uniwersytetu w Perugii, przyczyniła się stworzenia pracy w czasopiśmie *Reumatologia*, poświęconej rozwojowi miażdżycy i sztywności naczyń u chorych z toczniem układowym trzewnym.

- Dzedzic-Oleksy H, Mazurek A, Bugała K, **Perricone C**, **Drabik L**, Płazak W

Arterial Stiffness and Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients.

Reumatologia **2022**, 60, 165–172, doi: 10.5114/reum.2022.117836

5. **Danuta Jarocho** - Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

Udział badacza z Uniwersytetu w Filadelfii, specjalizującego w dziedzinie terapii komórkowej i genowej przyczynił się do powstania pracy projektu CIRCULATE-AMI opublikowanej w *Postępowaniu w Kardiologii Interwencyjnej* w IV kwartale 2022.

- Kwiecień E, **Drabik L**, Mazurek A, **Jarocho D**, et al.

Acute Myocardial Infarction Reparation/Regeneration Strategy Using Wharton's Jelly Multipotent Stem Cells as an 'Unlimited' Therapeutic Agent: 3-Year Outcomes in a Pilot Cohort of the CIRCULATE-AMI Trial.

Adv. Interv. Cardio. **2022**, 18, 476–482, doi:10.5114/aic.2022.121125.

Łączny **Impact Factor** prac powstałych we współpracy z autorami z zagranicznych instytucji naukowych wynosi **14,057**, a łączna punktacja **MNiSW - 490**.


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

Od 2009 roku prowadzę ćwiczenia, seminaria oraz wykłady w ramach kursu farmakologii dla studentów Wydziału Lekarskiego UJ CM. Od 2014 roku zajęcia dydaktyczne obejmują również ćwiczenia, seminaria dla studentów Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców WL UJ CM. Działalność dydaktyczna została oceniona powyżej średniej dla UJ w prowadzonych przez UJ CM badaniach ankietowych (źródło: www.pi.uj.edu.pl)

W roku akademickim 2015/2016 oraz 2017/2018 prowadziłem w ramach Medycznego Centrum Kształcenia Podyplomowego kursy specjalizacyjne i doskonalące dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie kardiologii

Działania popularyzujące naukę obejmowały prezentacje badań na łamach portalu Po Prostu Nauka, w mediach społecznościowych oraz w ramach Festiwalu Nauki i Sztuki UJ CM. Zamieszczone i uaktualniane w portalu Twitter (*@DrabikLeszek*) podsumowania badań własnych uzyskały od października 2019 niemal 11 tysięcy odsłon.

Działalność organizacyjna w okresie studiów obejmowała współkierowanie programem ds. wymiany naukowej Międzynarodowego Stowarzyszenie Studentów Medycyny



IFMSA-Poland) oraz organizację pomocy humanitarnej w Stowarzyszeniu „Lekarze Nadziei”. Podczas pracy w Klinice reprezentowałem środowisko młodych lekarzy w pracach dedykowanej Komisji w Szpitalu im. Jana Pawła II, ponadto współorganizuję szkolenia z kardiologii.


Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

W lutym i kwietniu 2023 do Rady Dyscypliny Nauki medyczne UJ zostały złożone wnioski o powołanie mnie na stanowisko promotora pomocniczego przewodów doktorskich:

- Pani lek. **Żanety Chatys-Bogackiej**. Tematem pracy doktorskiej jest „*Mgła mózgowa i inne powikłania po COVID-19*”. Promotorem pracy jest Pan dr hab. Marcin Wnuk.
- Pani lek. **Iwony Mazurkiewicz**. Temat pracy doktorskiej to „*Przewlekłe zmęczenie – dominujący objaw long Covid*” Promotor pracy – Pan dr hab. Marcin Wnuk.

W ramach wspomnianych przewodów doktorskich zostały opublikowane dotychczas 4 prace

1. **Mazurkiewicz I**, Chatys-Bogacka Ż, Słowik J, Zdanecka M, Siwiec-Koźlik A, Słowik A, **Drabik L**, Wnuk M.
Course of Fatigue among Patients Previously Hospitalised Due to COVID-19.
Neurol. Neurochir. Pol. **2023**, 57, 101–110, doi:10.5603/PJNNS.a2023.0015.
2. **Mazurkiewicz I**, Chatys-Bogacka Z, Słowik J, Klich-Raczka A, Fedyk-Lukasik M, Słowik A, Wnuk M, **Drabik L**.
Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Patients According to Sex.
Brain Behav. **2023**, e2849, doi:10.1002/brb3.2849.
3. Chatys-Bogacka Ż, Mazurkiewicz I, Słowik J, Nowak K, Sydor W, Wizner B, Słowik A, Wnuk M, **Drabik L**.
Sex-related patient-reported brain fog symptoms in non-hospitalised COVID-19 patients.
Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2023;57:111–20. doi:10.5603/PJNNS.a2023.0010
4. Chatys-Bogacka Z, Mazurkiewicz I, Słowik J, Bociaga-Jasik M, Dzieza-Grudnik A, Słowik A, Wnuk M, **Drabik L**.
Brain fog and Quality of Life at Work in Non-hospitalized Patients after COVID-19.
Int J Environ Res Public Health 2022. p. 12816. doi:10.3390/ijerph191912816



7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Udział w badaniach klinicznych:

Brałem czynny udział w szeregu wielośrodkowych badań klinicznych poświęconych leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca (w tym badań nad zastosowaniem komórek macierzystych - ADVANCE, CIRCULATE, CHART-1) oraz chorobą niedokrwienną serca (badania GOLDILOX, THEMIS).

- **CHART-1** (Safety and Efficacy of Autologous Cardiopoietic Cells for Treatment of Ischemic Heart Failure), badanie fazy III (w latach 2012-2015 jako sub-investigator w Szpitalu im. Jana Pawła II) - Wyniki badania zostały opublikowane w czasopiśmie „European Heart Journal”, przy czym znalazłem się na liście uczestników tego projektu (Bartunek i wsp. „Cardiopoietic cell therapy for advanced ischemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial.” European Heart Journal, 2017; 38: 648-660).
- **ADVANCE** (Safety and Efficacy of ADRCs Delivered Via the Intracoronary Route in the Treatment of Patients With ST-elevation Acute Myocardial Infarction), badanie fazy II (w latach 2010-2014 jako sub-investigator w Szpitalu im. Jana Pawła II)
- **THEMIS** (Ticagrelor versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus), badanie fazy IIIb (w latach 2015-2018 jako sub-investigator w Szpitalu im. Jana Pawła II)
- **CIRCULATE** (Cardiovascular ischemic injury regeneration using Wharton Jelly as unlimited therapeutic stem cells source), badanie fazy II (w latach 2017-2020 jako sub-investigator w Szpitalu im. Jana Pawła II)
- **GOLDILOX** (Efficacy and Safety of MEDI6570 in Patients With a History of Myocardial Infarction), badanie fazy IIb (od 2021 jako sub-investigator w Szpitalu im. Jana Pawła II)



L. Drelak

(podpis wnioskodawcy)