

Autoreferat

dr n. med. Piotr Buszman

1. Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej.

Urodziłem się 5 października 1984 roku w Cieszynie. Ukończyłem Szkołę Podstawową nr 6 im. Marii Curie-Skłodowskiej w Rudzie Śląskiej, oraz I Liceum Ogólnokształcące im. Juliusza Słowackiego w Chorzowie z wpisem do Złotej Księgi Absolwentów i Olimpijczyków. W latach 2003–2009 studiowałem na Wydziale Lekarskim Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (obecnie Śląski Uniwersytet Medyczny) w Katowicach. Staż podyplomowy odbyłem w Centralnym Szpitalu Klinicznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Szkolenie specjalizacyjne z kardiologii rozpocząłem w 2010 roku w III Klinice Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Lecha Polońskiego i prof. dr hab. n. med. Mariusza Gąsiora, które obecnie kontynuuję.

W trakcie studiów zacząłem działalność naukowo-badawczą w Pracowni Doświadczalnej AHP przy Centrum Medycyny Doświadczalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, pierwszej tego typu jednostce zajmującej się badaniami przedklinicznymi nowych technologii i terapii w kardiologii w Polsce. Jednocześnie byłem członkiem, a następnie przewodniczącym koła naukowego przy III Klinice Kardiologii, gdzie prowadziłem działalność naukowo - kliniczną. W 2006 roku odbyłem szkolenie w „Medizinische Hochschule, Hannover” (Niemcy) w zakresie prowadzenia eksperymentów obejmujących zawał oraz niewydolność mięśnia sercowego.

W 2011 roku, na podstawie rozprawy zatytułowanej „Wpływ biwalirudyny oraz dowieńcowego podania abciximabu na obszar zawału mięśnia sercowego wywołanego uszkodzeniem reperfuzyjnym na modelu ostrego niedokrwienia/reperfuzji u świni domowej”, której promotorem był prof. dr hab. n. med. Wojciech Wojakowski, uzyskałem stopień doktora nauk medycznych. Jednocześnie, wyniki badania były podstawą do opublikowania artykułu oryginalnego w „*Thrombosis Research*” w 2012 roku.

Kontynuując zainteresowanie badaniami przedklinicznymi nowoczesnych technologii i terapii w kardiologii interwencyjnej, w trakcie realizowanej specjalizacji z kardiologii odbyłem półtoraroczny staż naukowy w The Skirball Research Center of Cardiovascular Research Foundation w Nowym Jorku, pod nadzorem naukowym

prof. Juana Granady prowadząc przedkliniczne badania eksperymentalne w zakresie nowych technologii – balonów powlekanych lekiem, stentów bioresorbowalnych, przezcewnikowych zastawek serca oraz nowoczesnych metod obrazowania wewnątrznaczyniowego. Po powrocie, objąłem funkcję kierownika ds. badań przedklinicznych oraz Pracowni Doświadczalnej Centrum Badawczo-Rozwojowego American Heart of Poland S.A rozwijając badania na modelu restenozы w stencie, ostrego niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego przy wykorzystaniu nowoczesnych technik obrazowania (wewnątrznaczyniowa optyczna koherentna tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny serca)

W zakresie doświadczenia klinicznego, w roku 2007 rozpocząłem szkolenie w przezskórnych interwencjach sercowo-naczyniowych w I Oddziale Polsko-Amerykańskich Klinikach Serca w Ustroniu. W trakcie studiów odbyłem kilkumiesięczne staże w zakresie chorób wewnętrznych, intensywnej terapii oraz kardiologii interwencyjnej m.in. CVPH Medical Center Plattsburgh, NY, USA pod nadzorem dr Jarosława Fedorowskiego, Christus Santa Rosa pod nadzorem prof. Stefana Kiesza, Herzzentrum Leipzig pod nadzorem prof. Gerharda Shullera oraz The Lankenau Hospital, Philadelphia, USA pod nadzorem dr Jacka Martina. Od tego czasu wykonałem ponad 1000 koronarografii i 400 angioplastyk wieńcowych oraz otrzymałem certyfikat operatora kardiologii inwazyjnej Asocjacji Interwencji Sercowo Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Znam biegle w mowie i piśmie język niemiecki oraz angielski, potwierdzony certyfikatami „Certificate of Advanced in English” oraz „Mittelstufe” .

2. Osiągnięcia naukowe.

Moje zainteresowania naukowe wiążą się z moją podstawową specjalnością, tj. kardiologią interwencyjną i eksperymentalną. Mój dorobek, obejmuje łącznie **23** publikacje, wszystkie z listy filadelfijskiej, na który składa się:

- liczba prac z IF: **21**
- publikacje w czasopismach polskich: **2**
- publikacje w czasopismach zagranicznych: **21**
- publikacje oryginalne pełno tekstowe: **21**
- prace poglądowe, pełno tekstowe: **2**
- rozdziały w podręcznikach: **1**
- prace z pierwszym autorstwem – **8**, z drugim - **2**

Większość wymienionych publikacji, tj. 12 prac, w tym 8 z pierwszym autorstwem, powstała po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Sumaryczny *impact factor* wyżej wymienionych prac pełno tekstowych, zgodnie z rokiem publikacji wynosi **73,268** liczba cytowań **226** wg. Journal Citation Reports oraz **277** wd. Scopus. Indeks Hirscha wynosi **4** wg. Web of Science oraz **6** wg Scopus.

Jestem również autorem **55** streszczeń zjazdowych, opublikowanych w suplementach czasopism.

3. Główny kierunek badań.

Jednym z głównych kierunków mojej pracy naukowej w Centrum Badawczo Rozwojowym AHP, który następnie rozwijałem w trakcie stażu w USA, są badania eksperymentalne z zakresu kardiologii interwencyjnej i biologii naczyniowej, a w szczególności aspekt lokalnego podawania leków antymitotycznych w ograniczeniu restenozy i incydentów zakrzepowych po przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej i obwodowej. Głównym celem moich badań było poszukiwanie mechanizmów farmakokinetycznych i tkankowych odpowiedzialnych za szerokie spektrum wyników klinicznych po zabiegach przezskórnych interwencji wieńcowych z zastosowaniem technologii uwalniających paklitaksel. W zakresie wyżej wymienionej tematyki jestem autorem 8 opublikowanych prac z listy filadelfijskiej, z czego 5 składa się na osiągnięcie naukowe stanowiące monotematyczny cykl prac określone w art. 16 ust. 4 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) pod tytułem: „*Wpływ metody lokalnie podawanego paklitakselu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź naczyniową oraz wyniki kliniczne po przezskórnej angioplastyce naczyń wieńcowych i obwodowych*”:

1. Buszman PP, Tellez A, Afari ME, Peppas A, Conditt GB, Rousselle SD, McGregor JC, Stenoien M, Kałuża GL, Granada JF.

„Tissue uptake, distribution, and healing response after delivery of paclitaxel via second-generation iopromide-based balloon coating: a comparison with the first-generation technology in the iliofemoral porcine model.”

JACC Cardiovasc Interv. 2013 Aug;6(8):883-90. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.013.

Impact factor: 6,552.

2: **Buszman PP**, Tellez A, Afari M, Cheng Y, Conditt GB, McGregor JC, Milewski K, Stenoien M, Kałuza GL, Granada JF.

„Stent healing response following delivery of paclitaxel via durable polymeric matrix versus iopromide-based balloon coating in the familial hypercholesterolaemic swine model of coronary injury.”

EuroIntervention. 2013 Aug 22;9(4):510-6. doi: 10.4244/EIJV9I4A82.

Impact factor: 3,173.

3: **Buszman PP**, Milewski K, Żurakowski A, Pająk J, Jelonek M, Gąsior P, Peppas A, Tellez A, Granada JF, Buszman PE.

“Experimental evaluation of pharmacokinetic profile and biological effect of a novel paclitaxel microcrystalline balloon coating in the iliofemoral territory of swine.”

Catheter Cardiovasc Interv. 2013 May 23. doi: 10.1002/ccd.24982.

Impact factor: 2,51.

4: **Buszman PP**, Orlik B, Trela B, Milewski K, Kozłowski M, Pruski M Jr, Drzewiecki J, Peppas A, Granada JF, Kałuza GL, Buszman PE.

„Comparable clinical safety and efficacy of biodegradable versus durable polymer paclitaxel eluting stents despite shorter dual antiplatelet therapy: insights from a multicenter, propensity score-matched registry.”

Catheter Cardiovasc Interv. 2013 Sep 1;82(3):E155-62. doi: 10.1002/ccd.24732.

Impact factor 2,51.

5: **Buszman PP**, Milewski K, Pająk J, Jelonek M, Orlik B, Krauze A, Gwiazdowska-Nowotka B, Wojakowski W., Tellez A, Granada JF, Buszman PE.

„Differences in Vessel Healing Following Delivery of Everolimus or Paclitaxel: A Comparative Experimental Study Using Identical Stent and Biodegradable Polymer Platforms.”

EuroIntervention. 2014 Jan 28. pii: 20121101-02. [Epub ahead of print]

Impact factor: 3,173.

Sumaryczny *impact factor* wyżej wymienionych publikacji wynosi: **17,918**.

Wszystkie wymienione wyżej prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

4. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Paklitaksel, cytostatyk wykorzystywany w terapii nowotworów litych już przez ponad dekadę posiada ugruntowaną pozycję jako lek podawany miejscowo i utrzymujący drożność naczynia po angioplastyce naczyń wieńcowych (PCI) i obwodowych (PTA) poprzez hamowanie przerostu neointymy. Fizykochemiczne i receptorowe możliwości wiązania z antygenami w błonie środkowej i wewnętrznej naczynia paklitakselu sprawiły że już jednokrotne, selektywne podanie w postaci bolusa do naczynia hamuje restenozę po implantacji stentu. Rozwiązanie takie jednak charakteryzuje się niskim stężeniem leku w tkance i suboptymalną skutecznością kliniczną. Wobec powyższego, celem uzyskania stałego, terapeutycznego stężenia leku w ścianie naczynia zaczęto stosować nośniki pod postacią polimerów którymi pokrywano stenty, gwarantując tym sposobem długotrwałe uwalnianie i stałą retencję leku w tkance oraz dając początek jednej z fundamentalnych technologii w kardiologii interwencyjnej jaką są stenty uwalniające leki (DES). Metoda ta, wykazała wysoką skuteczność kliniczną, pod postacią ponad 3-krotnej redukcji konieczności ponownej rewaskularyzacji w porównaniu ze stentami metalowymi i stanowiła krok milowy w kardiologii interwencyjnej. Z drugiej strony, w dłuższej obserwacji okazało się iż zastosowanie stentów elutujących paklitaksel wiązało się w ok 2-5% przypadków z późną zakrzepicą w stencie, która implikowała poważnymi incydentami klinicznymi, takimi jak zawał lub zgon sercowy. Eksperymentalne badania histopatologiczne jak i autopsyjne wykazały, iż lokalne podanie paklitakselu z powierzchni stentu pokrytego polimerem, powoduje opóźnioną endotelizację, niepełne pokrycie stentu neointimą oraz gromadzenie włókniaka wokół przęseł. Z tego też powodu zaproponowano nowe leki, pochodne rapamycyny (ewerolimus, zotarolimus), które wykazały się lepszą odpowiedzią tkankową oraz większą skutecznością i bezpieczeństwem w badaniach klinicznych w porównaniu ze stentami elutującymi paklitaksel. Z tego też powodu wysunięto hipotezę, iż cytotoksyczne właściwości paklitakselu są odpowiedzialne za opóźnienie gojenia się ściany naczynia oraz niepożądane incydenty sercowo-naczyniowe. Na uwagę zasługuje fakt iż stenty drugiej generacji, elutujące analogi rapamycyny, oprócz już wcześniej wymienionych nowych leków antyproliferacyjnych zawierały nowe biokompatybilne polimery (np. Fluoropolimery,) lub też polimery całkowicie biodegradowalne. Stąd też niezależny negatywny wpływ paklitakselu wydzielanego ze stentu nie mógł być rozstrzygnięty. Wobec powyższego, zaproponowano nowe rozwiązanie, jakim jest pokrycie stentów elutujących paklitaksel z polimeru

biodegradowalnego (BP-PES). Nie bez znaczenia jest fakt, iż taką technologię po raz pierwszy zaproponował polski przemysł medyczny (Balton, Warszawa) i był przedmiotem badań zarówno pierwszych przedklinicznych i klinicznych w których wraz z zespołem brałem udział.

W badaniu pt. „*Comparable clinical safety and efficacy of biodegradable versus durable polymer paclitaxel eluting stents despite shorter dual antiplatelet therapy: insights from a multicenter, propensity score-matched registry (1)*” którego celem było porównanie stentów uwalniających paklitaksel z polimeru trwałego i biodegradowalnego, retrospektywnej analizie poddano 392 chorych poddanych angioplastyce wieńcowej ze stentem elującym paklitaksel z polimeru biodegradowalnego (BP-PES, n=206) i trwałego (DP-PES, n=186). W celu zbalansowania wyjściowych danych klinicznych i angiograficznych chorych pomiędzy grupami zastosowano metodę „propensity score”. W obserwacji rocznej nie było różnic pomiędzy grupami pod względem powtórnej rewaskularyzacji docelowego segmentu (BP-PES: 8,4% vs. DP-PES: 6%; p=0,36) i zakrzepicy w stencie (BP-PES: 2,15% vs. DP-PES: 3,4%; P=0.42), pomimo iż chorzy którzy otrzymali stent z polimerem biodegradowalnym rzadziej przyjmowali podwójną terapię przeciwplatełkową w porównaniu z chorymi którzy otrzymali stent z polimerem trwałym (77 vs. 92%, p=0,03). Dodatkowo, obserwowano statystycznie istotnie mniejsze przeżycie bez udaru w grupie chorych ze stentem BP-PES. Główną wiadomością płynącą z niniejszej pracy było wysunięcie hipotezy iż poprzez zastosowanie polimeru biodegradowalnego w stentach elujących lek, jest możliwe wcześniejsze i bezpieczne odstawienie podwójnej terapii przeciwplatełkowej.

Kontynuując pracę nad lokalnie podawanym paklitakselem, badaniem mechanizmów farmakokinetycznych i tkankowych odpowiedzialnych za szerokie spektrum wyników w próbach klinicznych rozpocząłem serie badań w warunkach eksperymentalnych, które stały się przewodnim tematem moich kolejnych dysertacji naukowych.

Celem badania pt. „*Differences in Vessel Healing Following Delivery of Everolimus or Paclitaxel...*” [5] było po raz pierwszy wyodrębnienie i porównanie niezależnego wpływu paklitakselu i ewerolimusu na reakcję naczyniową. Cel niniejszy osiągnięto poprzez implantację do tętnic wieńcowych świni domowej 16 stentów uwalniających ewerolimus i 13 paklitaksel z identycznych stentów ze stali medycznej 316L, pokrytych biodegradowalnym polimerem. Wykazano, iż największą skutecznością po obserwacji miesięcznej wykazały się stenty wydzielające paklitaksel, w których doszło do istotnego statystycznie, ponad 3-krotnego zmniejszenia powierzchni stenozy naczynia w porównaniu z EES i BMS. Wynik ten jednak wiązał się z

opóźnieniem gojenia ściany naczynia, pod postacią niepełnego śródnabłonkowania i wzmożonej reakcji zapalnej. W obserwacji trzy miesięcznej, w stentach PES obserwowano istotny statystycznie, prawie trzykrotny przyrost neointymy, tzw. „catch up” phenomenon, najprawdopodobniej w odpowiedzi na wcześniej zaobserwowaną reakcję zapalną. Z drugiej strony, stenty EES pokazały bardzo dobry profil gojenia zarówno w obserwacji jedno i trzymiesięcznej, wraz z trendem do zmniejszenia powierzchni neointymy w porównaniu ze stentem metalowym i PES. Wnioski płynące z tego badania są następujące: po 3 miesiącach obserwacji stwierdzono podobną skuteczność paklitakselu w porównaniu z ewerolimusem uwalnianego z identycznej platformy polimer – stent, aczkolwiek optymalne gojenie się ściany naczynia w przypadku tego drugiego wystąpiło już po miesiącu. Niniejsze wnioski powinny implikować mniejszym ryzykiem zakrzepowym w sytuacji klinicznej, oraz rozwojem nowych technologii lokalnego podawania ewerolimusu (np. nanocząsteczki), których badania są realizowane w naszym ośrodku. Praca ta dała podstawę do prospektywnego randomizowanego badania klinicznego, z zastosowaniem identycznego schematu i stentów (Stanisław Trznadel, Piotr P. Buszman et al., *Everolimus versus paclitaxel eluting biodegradable polymer coated stents for coronary revascularisation: clinical and angiographic results from the pivotal randomised trial* Euro PCR, Paryż, 2013). W kontrolnej koronarografii wykonanej w grupie 81 chorych, 9 miesięcy po zabiegu angioplastyki wieńcowej, stenty elutujące ewerolimus były porównywalne do stentów elutujących paklitaksel z identycznej platformy pod względem późnej utraty światła (LL, BP-EES: = 0.30 ± 0.48 BP-PES: 0.31 ± 0.44 p=0.93). Wynik ten jest podobny pod względem skuteczności badanych leków uwolnionych z powierzchni stentu jaki osiągnięto we wcześniejszej cytowanym badaniu eksperymentalnym po 3 miesiącach obserwacji.

Kolejnym ważnym krokiem milowym w kardiologii interwencyjnej było podanie paklitakselu do ściany naczynia wieńcowego lub obwodowego z powierzchni cewnika balonowego (tzw. balony powlekane lekiem – ang. *paclitaxel coated balloons*). Rozwiązanie takie, poprzez zastosowanie tzw. nośników (np. środki kontrastowe) całkowicie wyeliminowało konieczność zastosowania permanentnego implantu i już przy jednokrotnej aplikacji podczas rozprężenia balonu gwarantowało długotrwałą retencję leku w tkance oraz skuteczność w ograniczeniu restenozy. Z tego też powodu angioplastyka z użyciem PCB stała się standardem leczenia w okolicznościach gdzie pozostawienie permanentnych implantów jest niepożądane, czyli restenozy w stencie oraz rewaskularyzacji tętnic kończyn dolnych. Kolejną ewolucją, było zaproponowanie zastosowania PCB do zmian *de novo* w tętnicach

wieńcowych z lub bez użycia rusztowania w postaci stentu metalowego. Z tego też powodu w badaniu „*Stent healing response following delivery of paclitaxel via durable polymeric matrix versus iopromide-based balloon coating in the familial hypercholesterolaemic swine model of coronary injury [2]*” porównałem odpowiedź tkankową na implantację stentu elutującego paklitaksel oraz stentu metalowego, rozprężonego przy użyciu balonu powlekanego paklitakselem w warunkach eksperymentalnych. Na uwagę zasługuje zastosowanie w tym eksperymencie modelu świni hipercholesterolemicznej, u której dochodzi do wczesnych etapów aterogenezy, a odpowiedź naczyniowa na implantację stentu jest podobna do tej jaka zachodzi u ludzi. U pięciu zwierząt, do naczyń wieńcowych implantowano z przerozmiarowaniem 6 stentów elutujących paklitaksel (PES), sześć stentów metalowych rozprężonych na balonie powlekanym lekiem (BMS+PCB) oraz 6 stentów metalowych (BMS). Po miesięcznej obserwacji w badaniu angiograficznym oraz ultrasonografii wewnątrznacyniowej wykazano iż przerost neointymy w grupie PCB+BMS mieścił się pomiędzy stentem elutującym paklitaksel a stentem metalowym (objętość neointymy PES: 34 mm³, PCB+BMS:63.4 mm³, BMS: 114.1 mm³, p<0.05). W badaniu histologicznym, grubość neointymy była porównywalna pomiędzy PES i PCB+BMS i prawie dwukrotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej (PES: 0.21±0.0, PCB +BMS: 0.26±0.1, BMS: 0.59±0.2 mm; p<0.01). Pokrycie przęseł śródbłonkiem było kompletne w BMS i PCB+BMS, natomiast w grupie PES było niepełne. Podobnie, nasilenie zapalenia było najniższe w BMS i PCB+BMS. Depozycja włókniaka i dojrzałość neointymy w grupie BMS+PCB mieściła się pomiędzy wynikiem stentu metalowego i powlekanego. We wnioskach tego badania, podkreślono iż paklitaksel uwolniony z powłoki balonu, jest podobnie skuteczny w ograniczeniu przerostu neointymy jak uwolniony z powierzchni stentu pokrytego trwałym polimerem, przy lepszym, aczkolwiek opóźnionym profilu gojenia i biokompatybilności. Taki wynik w sytuacji klinicznej, może się przetłumaczyć przede wszystkim na podobną skuteczność jak stent pokryty paklitakselem, jednak przy zmniejszonym ryzyku późnej zakrzepicy w stencie. Niniejsze badanie, z użyciem podobnego schematu stanowiło podstawę do prospektywnego, badania klinicznego, w którym randomizowano chorych z objawową chorobą wieńcową i istotnymi zmianami *de novo* w koronarografii do angioplastyki z implantacją stentu powlekanego paklitakselem, lub stentem metalowym z następującą postdylatacją balonem powlekanym paklitakselem i iopramidem (Aleksander Żurkowski, Piotr P. Buszman et al. *A Prospective, Randomized Trial of Bare Metal Stents Plus Paclitaxel-Coated Balloon vs. Paclitaxel-Eluting Stents for De Novo Coronary Lesions. The Sequent Trial*, TCT 2013, San Francisco), analogicznie jak w badaniu

przedklinicznym. W kontrolnej koronarografii wykonanej po 6 miesiącach nie było różnicy pomiędzy badanymi technologiami w przeroście neointimy wyrażonym jako późna utrata światła w kontrolnej koronarografii (PCB+BMS: $0,21 \pm 0,4$ mm, PES: $0,3 \pm 0,7$ mm, $p=.54$). W obserwacji 9-cio miesięcznej nie było również różnicy w incydentach sercowo – naczyniowych takich jak zgon, zawał serca czy ponowna rewaskularyzacja. Obserwowano natomiast zwiększoną liczbę wczesnych zakrzepic w stencie w grupie z balonem powlekanym lekiem. Na podstawie przeprowadzonego i wcześniej cytowanego badania przedklinicznego, wysunięto hipotezę iż za wczesne incydenty zakrzepowe odpowiedzialne jest wczesne gromadzenie się fibryny wokół krystalicznych form paklitakselu zgromadzonego na powierzchni naczynia i jego pro zakrzepowych interakcji z metaliczną powierzchnią stentu.

Podobnie jak w przypadku DES, zastosowanie pierwszej generacji balonów powlekanym lekiem, podniosło szereg wątpliwości pod względem bezpieczeństwa ich stosowania. Oprócz wcześniej wymienionego niewielkiego opóźnienia gojenia ściany naczynia, cząstki leku uwalnianie w trakcie inflacji balonu powodują mikroembolizację dystalnych kapilar a w następstwie ogniska mikrozawałów, których wpływ na wyniki kliniczne jest nieznany. Kolejnym problemem jest duża rozpiętość w stężeniu dostarczonego do naczynia leku i brak powtarzalności pomiędzy poszczególnymi produktami. Wydaje się, że jednym z odpowiedzialnych czynników jest proces produkcyjny, który często poprzez manualny i mało powtarzalny proces nakładania leku na powierzchnię balonu tworzy heterogenną powłokę, skłonną do tworzenia dużych, krystalicznych cząstek paklitakselu odpowiedzialnych za dystalną mikroembolizację i dużą rozpiętość stężenia po dostarczeniu leku. Odpowiedzią na wyżej wymieniony problem, było stworzenie drugiej generacji powłok, które otrzymuje się poprzez automatyczną, kontrolowaną depozycję paklitakselu. Kolejną innowacją, było zastosowanie odpowiednich procesów odparowywania rozpuszczalnika, które zależnie od zastosowanej temperatury tworzą mikrokrystaliczną lub amorficzną postać paklitakselu.

W badaniu „*Experimental evaluation of pharmacokinetic profile and biological effect of a novel paclitaxel microcrystalline balloon coating in the iliofemoral territory of swine*” [3] poddany został ocenie farmakokinetycznej oraz efektów tkankowych pierwszy polski balon powlekanym lekiem, którego innowacyjną cechą jest pokrycie powłoką z mikrokrystalicznego paklitakselu (mcPCB). W pierwszej części eksperymentu na modelu tętnic biodrowo-udowych świni domowej, u trzech zwierząt domowych rozprężono 9 cewników mcPCB przez 60 sekund. Stężenie paklitakselu

po 1 godzinie obserwacji wyniosło średnio 152,96 ng/mg, po 3 dniach 36,5 ng/mg, a po 7 dniach 0,9 ng/mg, co potwierdziło możliwość retencji paklitakselu w tkance oraz dało podstawę do rozpoczęcia oceny efektów tkankowych. W drugiej części badania, również do segmentów biodrowo – udowych po uszkodzeniu naczynia cewnikiem balonowym oraz implantacji nitinolowego stentu samorozprężalnego, dokonano randomizowanego przydziału do post dylatacji balonem mcPCB (n=10) oraz zwykłym cewnikiem balonowym (n=5). Po obserwacji 28 dniowej, w wykonanej angiografii uwidoczono mniejszą późną utratę światła naczynia (Late Lumen Loss), w stentach które zostały doprężone balonem powlekanym mikrokrystalicznym paklitaksem (mcPCB: -0.43 ± 0.9 vs. POBA: 0.23 ± 1.2 ; $P = 0.24$). W badaniu histopatologicznym, potwierdzono istotnie statystycznie, 42% zmniejszenie powierzchni stenozy naczynia w grupie badanej. Stopień endotelizacji, gromadzenia włókniaka i nasilenia zapalenia w grupie mcPCB był porównywalny ze zwykłą plastiką balonową. Obserwowano zwiększoną mineralizację błony środkowej w grupie badanej, co jest dość typową reakcją na gromadzenie paklitakselu w błonie środkowej naczynia. Badanie to potwierdziło bezpieczeństwo i skuteczność badanej technologii w warunkach eksperymentalnych. Wyżej opisane badanie przedkliniczne stało się podstawą do rozpoczęcia badania klinicznego FIM (*First in Man*), którego jest badaczem.

Pomimo iż nowa technologia powlekania pokazała optymalny profil skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach przedklinicznych, nie udowodnione zostało czy wcześniej wymienione udoskonalenia w procesie technologicznym będą się przekładały na lepszą odpowiedź naczyniową w porównaniu z pierwszą generacją balonów powlekanym lekiem. Z tego też powodu w publikacji „*Tissue uptake, distribution, and healing response...*” (1) po raz pierwszy porównałem profil farmakokinetyczny oraz odpowiedź naczyniową dwóch generacji PCB, których powłoki składały się z paklitakselu oraz iopramidu w stężeniu kolejno 3 oraz 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, natomiast różniły się procesem nakładania, który w przypadku drugiej generacji tworzy homogenną i powtarzalną powłokę (potwierdzoną w badaniach *in vitro*). W pierwszej części badania oceniłem wychwyty tkankowy i dystrybucje paklitakselu po losowym rozprężeniu pierwszej (1s Gen PCB) oraz drugiej (2nd Gen PCB) generacji PCB w tętnicach udowych świni domowej. Po 1 godzinie, wychwyty leku były większe, bardziej powtarzalne i równomierne w drugiej generacji PCB. Wyjątkowością drugiej części badania (efektów tkankowych), było zastosowanie nowego modelu restenozy w stencie świni hipercholesterolimcznej, który jako pierwszy został walidowany do oceny skuteczności technologii lokalnego podawania leku w warunkach przedklinicznych. Po powtarzalnej implantacji pod kontrolą IVUS

18 samorozprężalnych stentów do segmentów udowo biodrowych, po trzech tygodniach obserwacji i wytworzeniu neointimy, badane segmenty zostały zrandomizowane do rewaskularyzacji przy pomocy pierwszej lub drugiej generacji PCB i zwykłej plastyki balonowej (POBA). Po kolejnych 4 tygodniach wykonano kontrolę angiograficzną, w której uwidoczono istotną redukcję przerostu neointimy wyrażoną ponad trzykrotnym zmniejszeniem procentowym zwężenia naczynia w obydwu grupach PCB (druga generacja: $11.5 \pm 11\%$ vs. Pierwsza generacja: $21.9 \pm 11\%$ vs. POBA $46.5 \pm 10\%$; $p < 0.01$). Podobnie badanie histopatologiczne wykazało istotne zmniejszenie powierzchni stenozy naczynia (druga generacja: $50.5 \pm 7\%$, pierwsza generacja: $54.8 \pm 18\%$, POBA $78.2 \pm 9\%$; $p < 0.01$) w grupach PCB w porównaniu z POBA oraz mniejszą zmienność powierzchni stenozy w drugiej generacji w porównaniu z pierwszą. Analiza jakościowa procesów gojenia i biokompatybilności wykazała mniejszą depozycję włókniaka wokół przęseł (0.5 vs. 2.4 ; $p < 0.01$) oraz mniejszą utratę komórkowości w błonie środkowej (0 vs. 1.7 ; $p < 0.01$) w drugiej generacji PCB niż w pierwszej. Główną wiadomością płynącą z niniejszego badania jest fakt iż forma podanego paklitakselu z powłoki cewnika balonowego może wpływać na reakcję naczyniową, tzn. w przypadku powłoki homogennej uzyskuje się mniejszą zmienność leku w tkance, która zapewnia podobną skuteczność jak w przypadku powłoki heterogennej (pierwszej generacji), aczkolwiek zapewnia szybsze i pełniejsze gojenie się ściany naczynia. Podobna odpowiedź naczyniowa w sytuacji klinicznej może implikować mniejszą zakrzepicą i restenozą oraz mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w sytuacjach gdzie dotychczasowo użycie technologii PCB wiązało się z suboptymalnym wynikiem (np. w połączeniu z stentem metalowym).

Implikacje i zastosowanie:

Na podstawie cyklu wyżej wymienionych prac, możemy wnioskować iż optymalna odpowiedź naczyniowa z zachowaniem bezpieczeństwa i skuteczności jest uzależniona od odpowiedniego profilu farmakokinetycznego wychwytu i retencji paklitakselu w tkance. Profil ten jest modyfikowalny poprzez zastosowanie permanentnych implantów takich jak polimery (trwałe lub biodegradowalne) pokrywających stenty lub przy użyciu tzw. nośników (środki kontrastowe, mocznik) pokrywające powierzchnie cewnika balonowego. W przypadku tych pierwszych uzyskuje się trwałe, stałe stężenie paklitakselu w tkance w okresie nawet do 6 miesięcy gwarantujące skuteczność, co jednak w połączeniu z obecnością polimeru i metalicznej powierzchni stentu wiąże się z upośledzeniem gojenia, a w dłuższej obserwacji fenomenem nadbudowania neointimy. W przypadku technologii w których

podaje się paklitaksel wraz z nośnikiem z powierzchni cewnika balonowego bez użycia stałych implantów, uzyskuje się wysoki wychwyty leku przez tkankę, który ulega znacznemu obniżeniu, do mniej niż 1% wyjściowego stężenia po okresie kilku tygodni, co jednak zapewnia wystarczającą skuteczność bez użycia stałych implantów. Teoria ta została częściowo potwierdzona w ostatnio opublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych, w których technika użycia samego balonu powlekanego lekiem do zmian *de novo* w tętnicach wieńcowych gwarantowała podobny efekt angiograficzny i kliniczny w porównaniu ze stentem uwalniającym lek. Na podstawie wcześniej wymienionych badań przedklinicznych wydaje się że efekt ten może być spotęgowany poprzez zastosowanie powłok drugiej generacji, których badania kliniczne są w toku.

W podsumowaniu, wyniki i wnioski przedstawionego powyżej cyklu badań pozwoliły zrozumieć mechanizmy tkankowe po różnorodnych metodach podania lokalnego paklitakselu po przezskórnej rewaskularyzacji naczyń co ma bezpośredni wpływ na rozwój tej technologii, które doczekały się aplikacji klinicznej. Pierwsze badanie kliniczne, nowego, polskiego balonu powlekanego mikrokrystalicznym paklitakselem, którego jestem badaczem jest w trakcie. Jego wyniki będą podstawą do uzyskania akredytacji, aplikacji klinicznej i rozpowszechnienia tej technologii w Polsce oraz poprawy wyników leczenia zarostowej choroby tętnic kończyn dolnych. Jak już wcześniej wspomniano wyżej wymienione prace (2,5) stanowiły punkt wyjściowy do rozpoczęcia klinicznych badań randomizowanych o podobnych schematach, które stanowią kontinuum, którego celem jest optymalizacja wyników klinicznych oraz rozpowszechnienie innowacyjnych technologii w praktyce klinicznej.

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

Mój pozostały dorobek naukowy, poza tym przedstawionym w poprzednim rozdziale koncentruje się głównie w obszarach tematycznych obejmującym interwencyjne leczenie chorób serca i naczyń przy użyciu nowoczesnych technik i terapii, w tym:

1. Przedkliniczna (eksperymentalna) ocena bezpieczeństwa i możliwości zastosowania nowoczesnych metod przezcewnikowej rewaskularyzacji naczyń oraz leczenia strukturalnych chorób serca.
2. Optymalny wybór metody rewaskularyzacji u chorych z zaawansowaną chorobą wieńcową (wielonaczyniową, pień lewej tętnicy wieńcowej) i ostrym zespołem wieńcowym.

3. Metody kardioprotekcji i ograniczenia skutków uszkodzenia reperfuzyjnego po zawale mięśnia sercowego.
4. Kompleksowe leczenie chorych ze współistniejącą chorobą wieńcową oraz naczyń obwodowych.

Ad 1. Dynamiczny rozwój terapii i technologii w kardiologii interwencyjnej oraz wysokie wymagania stawiane wyrobom medycznym sprawiły iż jednym z głównych kierunków mojej pracy badawczej, obejmujące również wcześniej wymienione osiągnięcia jest wczesna ewaluacja innowacyjnych technologii w interwencyjnym leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych. Przedmiotem tych badań jest ocena przede wszystkim bezpieczeństwa nowych terapii i technologii, możliwości jej użycia, oraz coraz częściej skuteczności, która ma odzwierciedlenie w późniejszych wynikach klinicznych. Byłem badaczem przedklinicznym nowoczesnych technologii które obecnie są stosowane w codziennej praktyce medycznej, m.in. stenty powlekane biodegradowalnym polimerem i sirolimusem (Alex, Balton), nowe generacje balonów powlekanych lekiem (Pax, Balton; Primus, Cardionovum), okludery do ubytków przetrwałego otworu owalnego (Balton). Brałem również udział w pierwszych badaniach przedklinicznych nowych systemów przezcewnikowych zastawek aortalnych (TAVI) oraz walidacji doświadczalnych modeli eksperymentalnych do zastosowań TAVI publikując rozdział pt. „Advanced Imaging and Experimental Evaluation Of TAVR Devices” w podręczniku Min et al. w podręczniku “Multimodality Imaging of TAVR”, Springer 2013.

Ad.2 Zaawansowana choroba wieńcowa pod postacią zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej u chorego z ostrym zespołem wieńcowym, w podeszłym wieku obciążonego wieloma czynnikami ryzyka stanowi rosnący problem oraz ogromne wyzwanie dla dzisiejszej kardiologii interwencyjnej i kardiochirurgii. Z tego powodu, podjąłem problem optymalnej strategii rewaskularyzacji i oceny odległej wyników u wyżej wymienionych chorych publikując 3 badania jako pierwszy lub drugi autor porównujących rewaskularyzację chirurgiczną z jedno lub kilkietapową angioplastyką wieńcową. W rejestrze LEMANS (Pawel E. Buszman, Piotr P. Buszman et al. J Am Coll Cardiol. 2009) wykazano iż stentowanie pnia lewej tętnicy wieńcowej, w tym u chorych z NSTEMI-ACS, jest metodą bezpieczną i skuteczną w obserwacji długoterminowej, a rokowanie jest zwłaszcza pomyślne w izolowanym zwężeniu pnia LTW oraz współwystąpieniu jednonaczyniowej choroby wieńcowej (10 letnie przeżycie >90%). Rozwinięciem

niniejszego badania był rejestr LEMANS – ACS (Piotr P. Buszman et al. Journal of Invasive Cardiology 2009) w którym analizie poddano 188 chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej, którzy zostali poddani rewaskularyzacji przezskórnej i chirurgicznej. W okresie obserwacji 30-dniowej obserwowano mniejszą śmiertelność u chorych poddanych PCI (1,5% vs. 12%, $p=0,043$). W przypadku obserwacji rocznej obserwowano mniejszą, aczkolwiek nie istotnie statystycznie mniejszą śmiertelność po stentowaniu (PCI: 6,3% vs. CABG: 16%; $p=0,14$), oraz porównywalną zapadalność na incydenty sercowo-naczyniowe (9,5% vs. 9,3% $p = ns$). W kolejnym dużym prospektywnym rejestrze „MILESTONE” (Piotr P. Buszman et al., ESC 2013), porównano wieloetapowy zabieg stentowania w porównaniu z rewaskularyzacją chirurgiczną u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz NSTEMI-ACS. Po wyselekcjonowaniu metodą „propensity score” porównywalnych kohort PCI oraz CABG pod względem wyjściowych danych klinicznych i angiograficznych, wykazano iż w obserwacji 3 letniej, zabieg angioplastyki wiąże się ze statystycznie istotnym mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu z wybraniem strategii chirurgicznej (82.8 vs. 87.5% HR:1.44, 95% CI: 1.2-1.7, $p<0.01$).

Niniejsze badania wskazują iż strategia wieloetapowej rewaskularyzacji przezskórnej z implantacją stentu w przypadku zaawansowanej choroby wieńcowej i współistnieniu ostrego zespołu wieńcowego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST stanowią alternatywę dla rewaskularyzacji chirurgicznej oraz może się wiązać z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej. Rejestr MILESTONE generował hipotezę oraz podstawę do rozpoczęcia klinicznego prospektywnego badania randomizowanego o tym samym akronimie.

Ad.3. Pomimo dynamicznego rozwoju technik w kardiologii interwencyjnej oraz metod udrażniania tętnic wieńcowych w ostrym zawale serca, ograniczeniem pozostaje tzw. uszkodzenie reperfuzyjne, które przyczynia się do hibernowania lub nawet martwicy mięśnia sercowego, pomimo przywrócenia przepływu krwi w tętnicy wieńcowej. Modele eksperymentalne wykazały iż przy zastosowaniu odpowiednich metod kardioprotekcji, uszkodzenie reperfuzyjne jest odpowiedzialne za prawie połowę wielkości pozostałego zawału. W podjętych przez mnie badaniach eksperymentalnych, na modelu ostrego niedokrwienia i reperfuzyji świni domowej poprzez zamknięcie i otwarcie cewnika balonowego w tętnicy przedniej zstępującej ocenie zostało poddane dowieńcowe podanie abciksamabu wraz z obwodową antykoagulacją biwalirudyną (Piotr P. Buszman et al. Thromb. Res. 2012). W

porównaniu z placebo nie osiągnięto znaczącego zmniejszenia wielkości zawału w badaniu histopatologicznym ani poprawy funkcji lewej komory. Zaobserwowano natomiast większą tendencję do ukrwotoczenia się ogniska zawałowego po podaniu abciłskimabu. Niniejsza praca, stała się tematem mojej rozprawy doktorskiej. W kolejnym badaniu, przy użyciu podobnego modelu, dowieńcowe podanie adiponektyny tuż po reperfuzji ograniczyło wielkość zawału o połowę oraz przywróciło frakcję wyrzutową lewej komory w porównaniu z placebo (M. Dębiński, Piotr P. Buszman et al. Int J Mol Med. 2011). Jak wykazano w badaniu immunohistopatologicznym, mechanizm niniejszego efektu miał miejsce w ograniczeniu apoptozy.

Ad. 4. Jednym z podjętych przeze mnie tematów była również ocena długoterminowych wyników po zabiegu stentowania tętnic szyjnych oraz wykazania czynników ryzyka wpływających na długoterminowe rokowanie. W rejestrze „CAPTAS” (Piotr P. Buszman et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2012) do którego włączono 434 chorych poddanych zabiegowi stentowania tętnic szyjnych oraz współistniejącą chorobą wieńcową w prawie 80% przypadkach, pięcioletnia śmiertelność po stentowaniu tętnic szyjnych wynosiła 11,5%. Roczne ryzyko udaru wynosiło 1,5 %, a ryzyko zawału jedynie 0,6%. Jednocześnie angioplastykę wieńcową wykonano u prawie 10% chorych, która nie wiązała się z podniesieniem ryzyka wewnątrzszpitalnego. Dodatkowo u chorych u których wykonano jednoczasową PCI, czterokrotnie, aczkolwiek nieistotnie statystycznie zmalało ryzyko zawału w obserwacji długoterminowej. Niniejsze badanie wskazuje iż u chorych ze zwężeniem tętnic szyjnych u których bardzo często występuje choroba wieńcowa, kompleksowa przezskórna rewaskularyzacja zapewni dobry wynik odległy.

5. Główne osiągnięcia organizacyjne.

Od 2009 roku, uczestniczyłem w organizacji nowej Pracowni Doświadczalnej Polsko Amerykańskich Klinik Serca w Kostkowicach rozwijając po raz pierwszy w Polsce badania przedkliniczne nowych terapii i technologii w kardiologii, objętych systemem jakości TÜV/ISO 9001 oraz zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. Przy udziale środków z Unii Europejskiej zainicjowałem działalność badawczą pierwszej w Polsce pracowni rezonansu magnetycznego dedykowanego do badań przedklinicznych, w tym: metod obrazowania po eksperymentalnie wywołanym zawale serca i udarze niedokrwiennym mózgu na modelach dużych i małych zwierząt laboratoryjnych. Zrealizowanie planu dynamicznego rozwoju pierwszych w

Polsce badań przedklinicznych w kardiologii interwencyjnej (model ostrego niedokrwienia i reperfuzji świni domowej, model restenozy w stencie) przy użyciu nowoczesnych technik obrazowania (wewnątrznaczyniowa optyczna koherentna tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny serca) uważam za swoje najważniejsze osiągnięcie naukowo-organizacyjne.

W 2013 roku zostałem członkiem Międzynarodowej Grupy Ekspertów ds. Balonów Powlekanych Lekiem (*DCB International Consensus Group*), na zaproszenie pioniera i autora niniejszej technologii prof. Bruno Sheller. Zadaniem niniejszej grupy jest edukacja kardiologów interwencyjnych poprzez publikacje wytycznych oraz organizowania corocznego sympozjum dotyczącego metod rewaskylizacji przy użyciu tej nowej technologii.

Jestem koordynatorem Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) w Polsko Amerykańskich Klinikach Serca, zainicjowanego w Śląskim Centrum Chorób Serca przez prof. Lecha Polońskiego, prof. Mariusza Gąsiora oraz doc. Marka Gierlotkę. Kohorta PAKS, dostarczyła obecnie dane prawie 100 000 chorych z ostrym zespołem wieńcowym diagnozowanych i leczonych inwazyjnie i stała się podstawą do uprzednio wspomnianego rejestru MILESTONE.

W latach 2011 oraz 2013 roku byłem współorganizatorem corocznej Międzynarodowej Konferencji Kardiologicznej oraz Warsztatów Kardiologii Inwazyjnej w Zabrze, tworząc sesję badań eksperymentalnych, nowych technologii i terapii w kardiologii.

W 2012 roku byłem współorganizatorem jednego z największych i najbardziej rozpoznawalnych kongresów kardiologii interwencyjnej: „*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*” w Miami, USA.

W roku 2012 i 2013 byłem organizatorem cyklu konferencji Stowarzyszenia Zawodowego Kardiologów Interwencyjnych pt. „*International Cardiovascular Forum*”, które odbyły się kolejno w lutym oraz we wrześniu 2012 i 2013 r. w Ustroniu.

6. Działalność dydaktyczna

W trakcie studiów oraz stażu podyplomowego zostałem przewodniczącym studenckiego koła naukowego przy III Klinice i Katedrze Kardiologii a następnie opiekunem studentów koła naukowego przy Centrum Badawczo Rozwojowym Polsko-Amerykańskich Klinik Serca, pomagając uczyć się studentom i lekarzom stażystom metodologii badań klinicznych i eksperymentalnych, przygotowywania

prac, publikacji oraz prezentacji wyników i wyciągania wniosków. Prowadziłem wykłady oraz udzielałem konsultacji ze statystyki medycznej zarówno dla studentów jak i lekarzy, współtworząc doktoraty oraz liczne publikacje naukowe. Prace z zakresu kardiologii eksperymentalnej, których byłem opiekunem naukowym zostały prezentowane przez uczestników koła na krajowych i międzynarodowych studenckich konferencjach naukowych, gdzie zostały nagradzane i wyróżniane (m.in. Studencka, Międzynarodowa Konferencja Kardiologiczna w Gdańsku 1 – miejsce, Zabrze i Katowicach 2011 i 2013 – 2 i 3 miejsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013 – 2 miejsce).

Od zainicjowania działalności nowej Pracowni Doświadczalnej CBR, szkoliłem studentów oraz stażystów z kół naukowych Polsko-Amerykańskich Klinik Serca oraz Śląskiego Centrum Chorób Serca, w zakresie protokołu, metodologii i wykonywania eksperymentów przy użyciu technik przezskórnych oraz nowoczesnych metod obrazowania (wewnątrznaczyniowa optyczna tomografia koherentna oraz ultrasonografia). W Pracowni Doświadczalnej CBR, realizuję również regularnie szkolenia lekarzy w zakresie stosowania nowych metod diagnostyki i terapii w kardiologii interwencyjnej m.in. nowe wieńcowe stenty samorozprężalne, okludery PFO i uszek lewego przedsionka, nowatorskie metody przezcewnikowych napraw i wymian zastawek serca.

Jestem zapraszany jako wykładowca (Faculty) na rozpoznawalne konferencje kardiologii interwencyjnej takie jak : Transcatheter Cardiovascular Therapeutics San Francisco USA, New Frontiers in Interventional Cardiology w Krakowie, Interventional Cardiology Annual Symposium in Snowmass (USA), Warsaw Course on Cardiovascular Interventions, Warsztaty Kardiologii Inwazyjnej w Zabrzu, Interventional CardioVascular Forum w Ustroniu (2011-2013 i nadal).

Recenzuje prace oryginalne i poglądowe zgłoszone do zagranicznych czasopism naukowych, takich jak: Eurointervention, Catheterization and Cardiovascular Interventions, Coronary Artert Disease, Yonsei Medical Journal, Expert Review of Medical Devices.

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Ponadto jestem członkiem Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej PTK.

7. Nagrody i wyróżnienia

Jako student oraz młody lekarz byłem nagradzany za zajęcie czołowych miejsc na polskich oraz międzynarodowych konferencjach studenckich towarzystw naukowych (dokładny wykaz w załączniku nr 5).

Jestem laureatem Zespołowej Nagrody Polskiego Towarzystwa Naukowego za najlepszą publikację w 2008 roku oraz Zespołowej Nagrody Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego za działalność naukową w 2009 roku.

Po zakończeniu stażu naukowego, zostałem uhonorowany przez Cardiovascular Research Foundation (Nowy Jork, USA) nagrodą: „Award of Excellence in Research” w 2012 roku.

25. 02. 2014

