

Autoreferat

1. Imiona i Nazwisko:

Krzysztof Michał Kukula

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

Dyplom lekarza: 15163/27087/94 Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny), 21.06.1994

Dyplom dr n. med. (z wyróżnieniem): 19.02.1997 Akademia Medyczna w Warszawie. Tytuł rozprawy doktorskiej: Wpływ morfiny na aktywność włókien czuciowych unerwiających narządy trzewne klatki piersiowej w warunkach fizjologicznych i w zapaleniu osierdzia. Praca doktorska została również wyróżniona nagrodą Prezesa Rady Ministrów Rzeczypospolitej Polskiej w 1998 roku.

Specjalizacje:

Choroby wewnętrzne I st. – Nr 7/2636/7/97/98; Warszawa 06.11.1998

Choroby wewnętrzne specjalista- Nr 0705/2004.2/417; Łódź 06.12.2004

Kardiologia – Nr 0748/2008.1/17; Łódź 29.04.2008

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

1991-1997 - praca naukowa i dydaktyczna w dziedzinie neurofizjologii w Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka I Wydz. Akademii Medycznej w Warszawie pod opieką

profesora Pawła Szuleczyka, początkowo w ramach studiów medycznych, następnie w ramach części etatu:

1994-1995 - staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Warszawie, ul. Kondratowicza 8;

11.1996 – 12.2001 praca na stanowisku asystenta w Instytucie Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie, ul. Nowogrodzka 49;

Od 01.2002 do chwili obecnej - praca w II Samodzielnej Pracowni Hemodynamiki i I Klinice Choroby Wieńcowej, następnie po reorganizacji – w Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii w Warszawie, ul. Alpejska 42 na stanowisku asystenta, a następnie kardiologa.

Jeszcze w trakcie studiów, jako student I Wydziału lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, rozpocząłem pracę naukową w Zakładzie Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej pod kierownictwem Pana Profesora Pawła Szuleczyka. W trakcie tej pracy prowadziłem badania dotyczące elektrofizjologii autonomicznego układu nerwowego i fizjologii układu krążenia. Byłem wtedy wykonawcą 3 rozliczonych grantów Komitetu Badań Naukowych (1881/4/91, 0655-P2-92-02, 4.PO5A.0137.08). Mój doktorat powstał w oparciu o wyniki pochodzące z realizacji jednego z nich. Byłem również wykonawcą 2 grantów Akademii Medycznej w Warszawie (L/10, L/56). Jednocześnie prowadziłem też zajęcia dydaktyczne. Pracę tę kontynuowałem podczas stażu podyplomowego, i początkowo także po rozpoczęciu pracy w Instytucie Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie.

Pod koniec studiów odbyłem też praktyki w zakresie kardiochirurgii (miesięczny pobyt w Hammersmith Hospital w Londynie), neurologii i ponownie kardiochirurgii (trzymiesięczny pobyt w University of Massachusetts Medical Center, Worcester, USA).

Pracując w Instytucie Transplantologii, oprócz działalności naukowej opisanej w skrócie w ostatnim rozdziale autoreferatu, prowadziłem też zajęcia dydaktyczne dla studentów 6 roku Wydziału lekarskiego. Elementem tej aktywności było również napisanie rozdziału w skrypcie dla studentów, poświęconego leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych po transplantacji. Prócz podstawowej pracy klinicznej wykonywałem również biopsje gruboigłowe nerki, wątroby oraz inne zabiegi internistyczne. Wziąłem też udział w

dwumiesięcznym stażu klinicznym dotyczącym transplantacji wątroby na Oddziale Transplantacyjnym Kliniki Chirurgii Uniwersytetu Humboldta w Berlinie.

Po rozpoczęciu pracy w Klinice Kardiologii Ogólnej, a następnie po reorganizacji - Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie, prócz działalności naukowej - wykonawstwo 4 rozliczonych projektów KBN/NCN, w tym kierownictwo jednego z nich (PBZ-KBN-099/P05/2003, 0651/P01/2007/32, NN 402381438, NN 403397239); uczestnictwo w 2 projektach NIH (badania ISCHEMIA oraz FREEDOM) i podstawowej pracy klinicznej, zajmuję się głównie kardiologią interwencyjną. Od lat jestem samodzielnym operatorem i wykonuję zabiegi angiografii tętnic wieńcowych, cewnikowania prawego serca, biopsji serca, angioplastyki wieńcowej zarówno planowej, jak i w zawale serca. Zamykam jatrogenne tętniaki rzekome tętnic udowych za pomocą podania trombiny pod kontrolą USG. Jestem doświadczonym operatorem wykonującym zdecydowaną większość zabiegów aterektomii rotacyjnej tętnic wieńcowych w Instytucie Kardiologii. Wykonuję także zabiegi angioplastyki wieńcowej u chorych wysokiego ryzyka z czasowym wspomaganie układu krążenia urządzeniami wszczepianymi przezskórnie (większość zabiegów z użyciem pompy Impella CP). Wykonuję także badania echokardiograficzne. Dyżuruję od lat w Pracowni Hemodynamicznej IK; przez szereg lat pełniłem także dyżury w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej IK.

Od wielu lat jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w tym Asocjacji Interwencji Naczyniowych PTK oraz Sekcji Echokardiografii PTK. Od kilku lat jestem członkiem Rady Naukowej Warsztatów Kardiologii Interwencyjnej w Warszawie (WCCI – Warsaw Course on Cardiovascular Interventions). Byłem także kierownikiem specjalizacji z kardiologii Pani dr Renaty Mączyńskiej-Mazuruk. Obecnie pełnię rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lekarza Adama Starucha, prowadzonym w Instytucie Kardiologii w Warszawie.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego.

Przydatność nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w leczeniu interwencyjnym pacjentów z chorobą wieńcową:

- monitorowanie funkcji płytek krwi a ryzyko powikłań u pacjentów leczonych interwencyjnie,
- leczenie interwencyjne pacjentów z chorobą wieńcową za pomocą terapii genowej.

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy).

1. **Kukula, K.**, Dąbrowski, M., Chojnowska, L., Chmielak, Z., Witkowski, A., Skwarek, M., Kądziała, J., Malecki, M., Teresińska, A., Kownacki, L., Piotrowska-Kownacka, D., Rużyłło, W.. Podstawy teoretyczne i plan badania VIFCAD – terapii genowej choroby wieńcowej u pacjentów bez możliwości zabiegowej rewaskularyzacji z zastosowaniem podawanego transendokardialnie plazmidu bicistronowego VEGF/FGF. *Postep Kardiol Interw.* 2, 1 (2006) 116-123.
2. **Kukula K.**, Chojnowska L., Dąbrowski M., Witkowski A., Chmielak Z., Skwarek M., Kądziała J., Teresińska A., Malecki M., Janik P., Lewandowski Z., Kłopotowski M., Wnuk J., Rużyłło W.. Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD). *Am Heart J* 2011;161(3):581-9. **IF 4,651 MNiSW 40**
3. **Kukula K**, Kłopotowski M, Kunicki PK, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Polanska-Skrzypczyk M, Chmielak Z, Witkowski A. Platelet aggregation and risk of stent thrombosis or bleeding in interventionaly treated diabetic patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):252. **IF 1,832 MNiSW 25**
4. **Kukula K**, Kłopotowski M, Kunicki P, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28(5):383-388. **IF 1,119 MNiSW 15**
5. **Kukula K**, Kłopotowski M, Was J, Wrobel A, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Factors related to on-treatment platelet aggregation

assessed by multiple electrode aggregometry in percutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and aspirin. *Postep Kardiol Interw.* 2017;13(3):210-217. **IF 1,443 MNiSW 15**

Wszystkie dane dotyczące punktacji IF oraz MNiSW na podstawie analizy bibliometrycznej wykonanej przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii (Zal. 5)

Łączny IF cyklu publikacji: 9,045

Łączna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 95

W załączeniu (ZALĄCZNIK NUMER 7) przedstawiono oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie publikacji.

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

Cykl prac dotyczy wybranych aspektów leczenia inwazyjnego choroby wieńcowej. Ich celem naukowym była próba optymalizacji leczenia inwazyjnego choroby wieńcowej, szczególnie w grupach pacjentów z chorobą wieńcową wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego.

W szczególności opublikowane prace mają przybliżyć nas do odpowiedzi na następujące pytania dotyczące leczenia inwazyjnego choroby niedokrwiennej serca:

- Czy w grupie pacjentów z ciężką chorobą niedokrwinną serca, nie poddającą się dobrze leczeniu zachowawczemu, których nie można ze względu na zaawansowanie zmian leczyć klasycznymi metodami rewaskularyzacji (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe), skuteczna może być terapia genowa z wykorzystaniem przezskórnej techniki dostarczenia wektora do obszaru niedokrwienia w mięśniu sercowym?
- Czy w grupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i współistniejącą cukrzycą, leczonych inwazyjnie za pomocą angioplastyki wieńcowej, monitorowanie aktywności resztkowej płytek krwi podczas leczenia przeciwpłytkowego pozwala

wyodrębnić chorych o szczególnie wysokim ryzyku zakrzepicy w stencie lub ryzyku krwawienia? Innymi słowy – czy w tej grupie pacjentów szczególnie wysokiego ryzyka monitorowanie aktywności płytek krwi pozwala zidentyfikować tych pacjentów, których należałoby leczyć w odmienny sposób niż innych?

- Czy wśród pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca, leczonych interwencyjnie za pomocą angioplastyki wieńcowej, monitorowanie aktywności resztkowej płytek krwi podczas leczenia przeciwpłytkowego pozwala wyodrębnić chorych szczególnie wysokiego ryzyka zakrzepicy w stencie, dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub chorych szczególnie wysokiego ryzyka krwawienia?
- Jakie są czynniki ryzyka zwiększonej aktywności resztkowej płytek krwi u chorych leczonych inwazyjnie za pomocą angioplastyki wieńcowej, poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwpłytkowemu – kliniczne lub związane z zabiegiem angioplastyki?

Prace poświęcone leczeniu inwazyjnemu choroby wieńcowej za pomocą terapii genowej z użyciem genów dla angiogennych czynników wzrostu, u pacjentów bez możliwości dalszej klasycznej rewaskularyzacji:

1. Kukula, K., Dąbrowski, M., Chojnowska, L., Chmielak, Z., Witkowski, A., Skwarek, M., Kądziała, J., Malecki, M., Teresińska, A., Kownacki, L., Piotrowska-Kownacka, D., Rużyłło, W., Podstawy teoretyczne i plan badania VIFCAD – terapii genowej choroby wieńcowej u pacjentów bez możliwości zabiegowej rewaskularyzacji z zastosowaniem podawanego transendokardialnie plazmidu bicistronowego VEGF/FGF. *Postep Kardiol Interw.* 2, 1 (2006) 116-123.

W pracy opisano główne założenia randomizowanego badania klinicznego VIF-CAD, prowadzonego w Instytucie Kardiologii w Warszawie, zarejestrowanego w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT00620217). Polskie badanie VIF-CAD finansowane było przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji (PBZ-KBN-099/P05/01) oraz Fundację na rzecz Wspierania Rozwoju Polskiej Farmacji i Medycyny (II/126/2003). W tym wstępnym doniesieniu przedstawiono podstawy teoretyczne badania, jego metodykę ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia, syntezy plazmidu oraz mapowania elektromechanicznego systemem NOGA. Główne informacje zawarte w pracy przedstawiam poniżej.

Z terapią genową jako metodą leczenia różnych chorób wiąże się od wielu lat duże nadzieje. Jak dotąd, jeden z głównych nurtów badań nad terapią genową w kardiologii

dotyczył leczenia zaawansowanej choroby niedokrwiennej serca z wykorzystaniem genów dla czynników wzrostu naczyń. Terapeutyczne wzmocnienie procesu neoangiogenezy w obrębie mięśnia sercowego mogłoby polepszyć krążenie oboczne, prowadząc do ustąpienia objawów dławicowych u pacjentów bez innych możliwości rewaskularyzacji. Ze względu na spodziewaną skuteczność, w badaniach najczęściej stosowano gen dla najaktywniejszej postaci VEGF, zawierającej 165 aminokwasów (VEGF-A165) oraz FGF. Aby doszło do transfekcji, geny stosowano w postaci plazmidu, w sprzężeniu z wektorem wirusowym lub w postaci liposomalnej.

Pierwsze próby tego typu leczenia były zachęcające. Opublikowane badania kontrolowane nie wykazały jednak jednoznacznie skuteczności terapii genowej. Były to badania takie, jak AGENT, AGENT-2, AGENT-3 i 4, badanie Euroinject-One i kilka innych małych prób klinicznych. Prawie wszystkie były negatywne w zakresie głównych punktów końcowych. Euroinject One było jedyną, prócz opisywanego badania VIF-CAD, próbą kliniczną z randomizacją, przeprowadzoną metodą podwójnie ślepej próby, w której zastosowano transendokardialne podanie plazmidu kodującego czynniki wzrostu VEGF-A165/bFGF przy użyciu systemu NOGA. Do badania włączono 80 pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych punktów końcowych, ale wykazano regionalną poprawę kureczliwości w obszarze podania plazmidu. Zarówno w ocenie badaniem SPECT, jak i systemem NOGA zaobserwowano też regionalną poprawę perfuzji mięśnia w tym obszarze.

Jak dotąd brak odpowiedzi na pytanie, czy terapia genowa choroby wieńcowej może być skuteczna przy użyciu obecnie stosowanych metod. W Instytucie Kardiologii w Warszawie, jako jednym z kilku ośrodków, prowadzone było zakończone kilka lat wcześniej wieloośrodkowe badanie z randomizacją Euroinject One oraz badanie Agent-4. Między innymi z powodu tych doświadczeń powstał pomysł zaprojektowania VIF-CAD. Zaproponowaliśmy zastosowanie plazmidu dwucystronowego kodującego naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), ponieważ we wcześniejszych pracach stwierdzono, że najsilniejsze działanie angiogenne wywiera właśnie zasadowy FGF (bFGF) oraz VEGF, zwłaszcza jego postać zawierająca 165 aminokwasów. W badaniach nad chorobą niedokrwinną serca wykazano, że wielkość ubytku perfuzji mięśnia sercowego oceniana w scyntygrafii izotopowej jest ważnym czynnikiem predyktującym niekorzystnego przebiegu choroby wieńcowej. Dlatego, podobnie do innych autorów, również w naszym badaniu ocena SPECT była głównym sposobem.

umożliwiającym zlokalizowanie docelowego obszaru mięśnia sercowego dla podania genu oraz monitorowanie zmian perfuzji mięśnia sercowego po leczeniu dla oceny wyniku terapii.

W badaniu wzięło udział 52 pacjentów; 33 zrandomizowanych do grupy leczonej, a 19 otrzymało plazmid-placebo (grupa kontrolna).

Główne kryteria włączenia

Do badania włączano pacjentów z nasiloną chorobą wieńcową (\geq CCS 3) pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, nie kwalifikujących się do rewaskularyzacji metodami standardowymi. W badaniu SPECT z dipirydamolem musiały zostać wykazane istotne odwracalne zaburzenia perfuzji.

Główne kryteria wyłączenia

Charakter zmian w naczyniach stwarzający możliwość dalszej rewaskularyzacji za pomocą angioplastyki lub pomostowania naczyń wieńcowych. Z badania wykluczano chorych ze złą funkcją skurczową lewej komory (EF $<$ 35% stwierdzoną w echokardiografii lub wentrykulografii), po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego ($<$ 3 tyg.), z chorobą nowotworową, ciężką towarzyszącą chorobą ogólną (w tym przede wszystkim z cukrzycą i jednocześnie retinopatią, nieswoistą chorobą zapalną jelit) oraz chorobami autoimmunologicznymi, pacjentki w wieku rozrodczym.

Podstawowe elementy metodyczne badania

Pacjentów włączano do fazy wstępnej i wykonywano badania potwierdzające kryteria włączenia oraz wykluczające kryteria wyłączenia. Następnie wykonywano badanie izotopowe serca metodą SPECT z dipirydamolem.

Badanie perfuzji mięśnia sercowego Tc-99m-MIBI SPECT (w spoczynku i podczas wysiłku/po dipirydamolu)

Badanie techniką SPECT wykonywano w spoczynku (po nitroglicerynie) i podczas wysiłku (po dipirydamolu), przy zastosowaniu protokołu 2-dniowego (0,3 mCi/kg w spoczynku i 0,3 mCi/kg w wysiłku). Warunki akwizycji badań SPECT: matryca 64 x 64, kąt rotacji γ kamery 180°, liczba projekcji 68, kolimator – niskoenergetyczny wysokorozdzielczy. Czas akwizycji jednej projekcji w protokole 2-dniowym wynosił 25 s. Warunki rekonstrukcji badań SPECT: filtr przed-rekonstrukcyjny Butterwortha o częstotliwości odcięcia równej 0,4 częstotliwości Nyquista i o rzędzie równym 7. Stosowano MIBI produkcji OBRI-POLATOM

(Świerk, Polska). Kryterium kwalifikującym do zastosowania terapii genowej było stwierdzenie w SPECT odwracalnych zaburzeń perfuzji w co najmniej 2 segmentach danego regionu, co przy podziale mięśnia lewej komory na 17 segmentów daje wymóg występowania odwracalnych zaburzeń perfuzji w min. 12% mięśnia sercowego.

Plazmid pVIF

W badaniu stosowano plazmid kodujący ludzki VEGF-A i bFGF (pVIF) oraz plazmid placebo (nieulegający ekspresji). Plazmidy dostarczał Zakład Biologii Komórki Instytutu Onkologii w Warszawie. Konstrukcja pVIF to plazmidowy wektor ekspresyjny kodujący 2 czynniki o charakterze angiogennym. Wklonowana kasetka jest dwucistronowa. Zawiera ona: gen kodujący VEGF165 (Pubmed X62568), sekwencję IRES (na podstawie matrycy wklonowanej do wektora pIRES-EGFP, Clontech, cat. #6064-1) oraz sekwencję kodującą bFGF (Pubmed E02544). Sekwencja IRES pochodzi z wirusa encephalomyocarditis (ECMV) i zapewnia translację dwóch wklonowanych genów na bazie jednej bicistronowej sekwencji mRNA. W kasecie sekwencje VEGF i FGF poprzedzane są przez sekwencje sygnałowe umożliwiające sekrecję powstałych białek VEGF i FGF. Plazmid bicistronowy pVIF objęty jest procedurą patentową (P355354).

Zabieg podania plazmidu i mapowanie serca metodą NOGA

Przed podaniem plazmidu wykonywano koronarografię i wentrykulografię. Następnie, przy użyciu systemu NOGA (Biosense) cewnikiem NOGA-STAR wykonywano mapę lewej komory w celu określenia jej geometrii oraz potwierdzenia określonego poprzednio w badaniu SPECT obszaru, do którego powinien być wstrzyknięty plazmid. Mapy zawierały optymalnie co najmniej 60 punktów. Następnie cewnik mapujący wymieniano na cewnik infuzyjny MYO-STAR (średnica 8F) z dodatkowym kanałem, zakończonym cienką wysuwaną igłą (27G). Plazmid podawano do wyznaczonego wcześniej obszaru w całkowitej dawce 0.5 mg w 2 ml, w 10 porcjach o objętości 0.2 ml każda. Jednorazowo przez cewnik infuzyjny podawano więc 0.2 ml roztworu plazmidu. Podobna technika i dawki podawanego plazmidu stosowane były w badaniu Euroinject One.

Czas obserwacji w badaniu wynosił 1 rok.

Główny punkt końcowy badania

Głównym punktem końcowym badania były zmiany ukrwienia mięśnia sercowego, oceniane w badaniach SPECT i MR, wykonanych po 5 mies. od zabiegu, w porównaniu do wyników badań wyjściowych.

Drugorzędne punkty końcowe badania

- zmiana wydolności wieńcowej oceniana w teście wysiłkowym EKG;
- zmiana ukrwienia miokardium lub powstanie nowych kolaterali widocznych w badaniu angiograficznym;
- poprawa kliniczna w zakresie tolerancji wysiłku i jakości życia;
- wystąpienie poważnych sercowych objawów niepożądanych (MACE), tj. zgonu, zawału serca oraz hospitalizacji z powodów kardiologicznych
- ocena wyników obserwacji odległej;
- zmiana stężenia FGF, VEGF w surowicy;
- monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych związanych z podaniem plazmidu;
- monitorowanie zdarzeń mogących mieć związek z nadmiernym działaniem VEGF lub FGF w miejscu i poza miejscem podania.

2. Kukula K., Chojnowska L., Dąbrowski M., Witkowski A., Chmielak Z., Skwarek M., Kądziała J., Teresińska A., Malecki M., Janik P., Lewandowski Z., Kłopotowski M., Wnuk J., Rużyłło W., Intramyocardial plasmid-encoding human vascular endothelial growth factor A165/basic fibroblast growth factor therapy using percutaneous transcatheter approach in patients with refractory coronary artery disease (VIF-CAD). *Am Heart J* 2011;161(3):581-9. IF 4,651 MNiSW 40

Praca przedstawia końcowe wyniki obserwacji 5 i 12-miesięcznej oraz wnioski płynące z badania VIF-CAD.

Badanie VIF-CAD to randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, którego celem było wywołanie terapeutycznej angiogenezy za pomocą plazmidu bicystronowego podawanego do mięśnia sercowego. Ponieważ podstawy teoretyczne i

metodykę badania omówilem przedstawiając skrót poprzedniej pracy, w tym miejscu poprzestanę na krótkim omówieniu wyników i wniosków płynących z badania.

W badaniu wzięło udział 52 pacjentów z chorobą wieńcową bez możliwości klasycznej rewaskularyzacji (randomizacja 2:1). W grupie badanej 33 pacjentów otrzymało plazmid bicistronowy VEGF/FGF (VIF). W grupie kontrolnej 19 pacjentów otrzymało plazmid placebo. Zastosowano metodę selektywnego podawania plazmidu do obszarów niedokrwienia przy użyciu systemu mapowania NOGA (patrz powyżej). Po 5 i 12 miesiącach wykonywano badania kontrolne, przy czym do oceny głównego punktu końcowego powtarzano badanie izotopowe metodą SPECT. Oceniano też stan kliniczny pacjentów – klasę czynnościową wg Canadian Cardiovascular Society (CCS) oraz tolerancję wysiłku w próbie wysiłkowej.

Poddano planowanej ocenie wszystkich pacjentów z grupy badanej oraz wszystkich prócz jednego w grupie kontrolnej. Jedna osoba zmarła bowiem z powodu zawału serca powikłanego wstrząsem kardiogennym w 3 miesiącu obserwacji.

W badaniu nie stwierdzono poprawy w obszarze wyjściowych defektów perfuzji w badaniu SPECT ani w spoczynku ani w próbie z dipirydamolem. Zaobserwowano natomiast poprawę w zakresie klasy czynnościowej CCS po 5 ($p=0.02$) i graniczną po 12 ($p=0.06$) miesiącach obserwacji w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. Poprawie uległa także tolerancja wysiłku w grupie badanej w stosunku do placebo, oceniana podczas próby wysiłkowej EKG. Całkowity czas trwania wysiłku zwiększył się granicznie ($p=0.054$), wzrosło też maksymalne obciążenie ($p=0.042$) oraz całkowity przebyty dystans ($p=0.047$). Inne oceniane w pracy parametry nie różniły się znacząco w grupie badanej w porównaniu do placebo.

Pomimo uzyskania poprawy w zakresie elementów predefiniowanego drugorzędowego punktu końcowego badanie VIF-CAD było negatywne w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. Podanie do miokardium plazmidu bicistronowego VEGF/FGF nie spowodowało poprawy perfuzji mięśnia sercowego w obszarze niedokrwienia, ocenianej za pomocą badania SPECT.

Główne wnioski płynące z badania VIF-CAD są następujące:

- nie wykazano poprawy perfuzji miokardium w badaniu SPECT w wyniku podania plazmidu,

- poprawie uległa tolerancja wysiłku i stan kliniczny pacjentów w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej,
- w wyniku podania plazmidu nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych w ciągu 1 roku obserwacji.

Obecnie analizujemy wyniki długoterminowej, 10-letniej obserwacji pacjentów z badania VIF-CAD.

Prace poświęcone ocenie monitorowania resztkowej aktywności płytek krwi i jej wpływowi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz krwawień u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych inwazyjnie.

3. Kukula K, Kłopotowski M, Kunicki PK, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Polanska-Skrzypczyk M, Chmielak Z, Witkowski A. Platelet aggregation and risk of stent thrombosis or bleeding in interventional treated diabetic patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):252. IF 1,832
MNiSW 25

Pacjenci z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) stanowią, podobnie jak chorzy z zaawansowaną chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji, grupę pacjentów szczególnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku tych chorych leczenie inwazyjne w ostrym zespole wieńcowym polegające na implantacji stentu do tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za objawy OZW obarczone jest wyższym niż przeciętne ryzykiem powikłań. Są to zarówno powikłania niedokrwienne – zakrzepica w stencie oraz restenoza – jak i powikłania krwotoczne.

Od pewnego czasu wykorzystuje się w badaniach i praktyce klinicznej metody oznaczania resztkowej aktywności płytek krwi u chorych po interwencjach wieńcowych otrzymujących skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne. Jak dotąd nie ma jednoznacznych danych potwierdzających korzyści płynące z takiego monitorowania leczenia przeciwplatekcyjnego. Brak jest jednak danych dotyczących pacjentów szczególnie wysokiego ryzyka. Taką grupą są chorzy z cukrzycą i OZW.

Celem pracy było sprawdzenie, czy stopień zahamowania aktywności płytek krwi przez kłopidogrel, mierzony za pomocą analizatora Multiplate (jest to jeden z najlepiej udokumentowanych w badaniach sposobów pomiaru), koreluje w badanej populacji z ryzykiem zakrzepicy w stencie, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z ryzykiem krwawienia. Projekt był finansowany z grantu Narodowego Centrum Nauki NN 402381438.

Było to prospektywne badania obserwacyjne, do którego włączono 206 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą, leczonych angioplastyką wieńcową ze wszczepieniem stentu (PCI). U wszystkich włączonych pacjentów rozpoznano zawał serca z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST. Pacjenci nasycani byli standardowo aspiryną i kłopidogrelem przed zabiegiem PCI. Przed wypisem oznaczana była aktywność płytek krwi podczas skojarzonego leczenia przeciwplatekowego. Pacjenci podlegali obserwacji klinicznej - kontaktowano się z nimi po 30 dniach i po roku od zabiegu.

Pełne dane po roku obserwacji zebrano dla 200 pacjentów. Wystąpiło 7 przypadków potwierdzonej zakrzepicy w stencie i 1 przypadek nagłego zgonu sercowego zakwalifikowany na podstawie wywiadu jako prawdopodobna zakrzepica w stencie. Ogólnie, w ciągu roku obserwacji zmarło 11 pacjentów, w tym z powodów sercowo-naczyniowych 7 chorych.

Pacjentów podzielono na 2 grupy ze względu na punkt odcięcia oznaczający prawidłową odpowiedź na kłopidogrel – 468 AU x min (na podstawie konsensusu Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity) i porównano ich rokowanie. W oparciu o analizę krzywej ROC wyznaczono też nowy punkt odcięcia najlepiej odzwierciedlający prawidłową odpowiedź na kłopidogrel dla badanej populacji – populacji wyższego ryzyka niż ta, dla której wyznaczono podstawowy punkt odcięcia. Wyniósł on 345 AU x min.

W badaniu stwierdzono, że pacjenci z cukrzycą leczeni z powodu ACS, gorzej odpowiadający na kłopidogrel, obarczeni są wyższym ryzykiem zakrzepicy w stencie i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko zakrzepicy w stencie wśród chorych z gorszą odpowiedzią na kłopidogrel było wyższe dla obydwu analizowanych punktów odcięcia. Dla wartości powyżej 345 AU x min – hazard względny wyniósł HR 12.33; 95% CI 2.49–61.1; P = 0.002. Dla wartości powyżej 468 AU x min – hazard względny wyniósł HR 6.40; 95% CI 1.53–26.81; P = 0.011. W grupie upośledzonej odpowiedzi na kłopidogrel wyższa była również śmiertelność sercowo-naczyniowa dla wartości powyżej 345 AU x min - HR 10.58; 95% CI

2.05–54.58; $P = 0.005$. Nie stwierdzono natomiast, aby zwiększona odpowiedź na kłopidogrel wiązała się w analizowanej grupie chorych z większym ryzykiem krwawienia.

Z badania wynika, że w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – pacjentów z OZW i cukrzycą leczonych inwazyjnie za pomocą implantacji stentu - zbyt duża aktywność płytek pomimo leczenia kłopidogrelem związana jest ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy w stencie w obserwacji 1-roczonej oraz z wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

4. Kukula K, Kłopotowski M, Kunicki P, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28(5):383-388. IF 1,119 MNiSW 15

Monitorowanie agregacji płytek krwi u pacjentów leczonych za pomocą skojarzonej terapii przeciwplatekowej po implantacji stentu nadal wydaje się obiecującą metodą, która może pozwolić na redukcję ryzyka zakrzepicy w stencie. W pracy tej postanowiliśmy ocenić, czy u pacjentów poddawanych planowo zabiegom angioplastyki poziom aktywności płytek wiązał się będzie z ryzykiem powikłań niedokrwiennej lub krwotocznych. Wcześniej publikowane wyniki z zastosowaniem różnych metod oznaczania aktywności płytek krwi były pod tym względem niejednoznaczne. Chcieliśmy też sprawdzić, czy ryzyko powikłań zakrzepowych i krwotocznych będzie różne dla poszczególnych subpopulacji chorych. Projekt był finansowany z grantu Narodowego Centrum Nauki NN 403397239.

Do tego badania obserwacyjnego włączyliśmy 702 pacjentów poddanych skutecznemu planowemu zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentu (PCI), z czego pełnej analizie poddano dane 697 pacjentów. Za pomocą analizatora Multiplate ocenialiśmy stopień zahamowania agregacji płytek krwi w odpowiedzi na aspirynę (ASPItest) i kłopidogrel (ADPtest). U 69 (9,9%) pacjentów stwierdziliśmy zmniejszoną odpowiedź na aspirynę (ASPItest > 203 AUmin). Z kolei u 36 (5,2%) pacjentów zaobserwowaliśmy zmniejszoną odpowiedź na kłopidogrel. Wystąpiło 8 przypadków potwierdzonej zakrzepicy w stencie oraz 1 przypadek prawdopodobnej zakrzepicy w stencie. Analiza regresji wykazała, że czynnikami prognostycznymi zakrzepicy były: wyższy wynik ASPItest (iloraz szans OR 1,006; 95% przedział ufności CI 1,004–1,008; $P < 0,001$), wynik ASPItest powyżej 203AUmin (OR 7,61; 95% CI 2,83–20,43; $P < 0,001$), wyższy wynik ADPtest (OR 1,005; 95% CI 1,003–

1,007; $P < 0,001$) oraz wynik ADPtest co najmniej 468AUmin (OR 12,54; 95% CI 4,56–35,53; $P < 0,001$). Z drugiej strony, wynik ADPtest poniżej 188 AUmin wiązał się z wyższym ryzykiem dużego lub umiarkowanego krwawienia według skali GUSTO (OR 4,15; 95% CI 1,12–15,32; $P = 0,033$). Wynik ASPItest w zakresie najniższego kwintyla (poniżej 35 AUmin), co odpowiada zwiększonej odpowiedzi na aspirynę, był również związany z tendencją do większego ryzyka krwawienia (OR 3,04; 95% CI 0,96–9,58; $P = 0,058$). Wykazaliśmy też, że niższy klirens kreatyniny oraz niższe stężenie hemoglobiny wiążą się zarówno ze wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie, jak i powikłań krwotocznych.

Główne wnioski płynące z badania to:

- zarówno zmniejszona odpowiedź na leczenie aspiryną, jak i klopidogrelem, oceniane za pomocą analizatora Multiplate, wiążą się ze wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie u pacjentów poddawanych elektrywnym zabiegom PCI,
- zwiększona odpowiedź na klopidogrel związana jest ze wzrostem ryzyka krwawienia,
- istnieje tendencja do zwiększonego ryzyka krwawienia u pacjentów ze zwiększoną odpowiedzią na kwas acetylosalicylowy,
- niższy klirens kreatyniny oraz niższe stężenie hemoglobiny wiążą się zarówno ze wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie, jak i powikłań krwotocznych w analizowanej grupie chorych.

5. Kukula K, Kłopotowski M, Was J, Wrobel A, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Factors related to on-treatment platelet aggregation assessed by multiple electrode aggregometry in percutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and aspirin. *Postep Kardiol Interw.* 2017;13(3):210-217. IF 1,443 MNiSW 15

We wcześniejszych pracach wykazaliśmy, że upośledzony efekt antyagregacyjny klopidogrelu i w mniejszym stopniu aspiryny, oceniany metodą Multiplate u pacjentów po interwencjach wieńcowych, wiąże się ze wzrostem ryzyka zakrzepicy w stencie. W niniejszej pracy próbowaliśmy ocenić, jakie czynniki wiążą się z upośledzoną odpowiedzią na klopidogrel i aspirynę, aby określić którzy chorzy mogą w szczególności skorzystać z monitorowania terapii przeciwplatekowej, jeśli badania kontrolowane potwierdzą wreszcie

celowość takiego monitorowania. Niektóre z czynników predysponujących do gorszej odpowiedzi na leczenie antyagregacyjne są dość dobrze udokumentowane, co do innych toczy się ciągle dyskusja. W badaniu wzięło udział 908 pacjentów (654 mężczyzn) poddawanych interwencjom wieńcowym z implantacją stentu w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Ocenialiśmy parametry kliniczne, laboratoryjne i związane z zabiegiem. W analizie wieloczynnikowej stwierdziliśmy, że zwiększona aktywność płytek krwi (traktowana zarówno jakościowo, jak też jako ciągły parametr liniowy) u pacjentów po angioplastyce wieńcowej, leczonych kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem występuje szczególnie często w niektórych grupach chorych. Poniżej przedstawiam dla oszczędności miejsca tylko niektóre, główne wyniki badania. Niezależnymi czynnikami korelującymi z aktywnością płytek krwi okazały się: wiek (OR dla każdego roku życia 1,06; 95% CI 1,024-1,097; $P=0,001$), płeć (OR 0,319; 95% CI 0,139-0,731; $P=0,007$), cukrzyca (β 37,6; 95% CI 16,5-58,8; $P=0,001$), palenie papierosów (OR 2,57; 95% CI 1,29-5,15; $P=0,008$), nadciśnienie tętnicze (β 26,9; 95% CI 6,73-47,1; $P=0,009$). Prócz tego, niektóre parametry dotyczące samego zabiegu mogą wiązać się z ryzykiem zwiększonej aktywności płytek krwi (HPR), pomimo skojarzonego leczenia przeciwplatekowego. Niezależnymi czynnikami ryzyka dla HPR okazały się: długość stentowanego segmentu naczynia (OR dla każdego mm 1,033; 95% CI 1,010-1,057; $P=0,009$) oraz maksymalne ciśnienie inflacji stentu (OR dla każdej atmosfery 0,862; 95% CI 0,772-0,963; $P=0,002$).

Podsumowując, w badaniu wykazaliśmy, że wbrew niektórym wcześniejszym danym, w naszej kohorcie pacjentów kobiety lepiej odpowiadały na leczenie kłopidogrelem, lecz częściej wykazywały zmniejszoną odpowiedź na leczenie kwasem acetylosalicylowym. Starszy wiek, cukrzyca, palenie papierosów oraz nadciśnienie tętnicze, to czynniki predysponujące do zmniejszonej odpowiedzi terapeutycznej na kłopidogrel. W pracy po raz pierwszy stwierdzono, że dłuższy stentowany segment naczynia to niezależny czynnik predykcyjny zarówno zmniejszonej odpowiedzi na kłopidogrel, jak i na aspirynę. Możliwe jednak, że ten pośredni parametr jest głównie markerem rozległości miażdżycy u pacjentów poddawanych zabiegom angioplastyki wieńcowej.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych
 - a) dane bibliometryczne

Mój dorobek naukowy (jako pierwszy autor i współautor), z wyłączeniem 5 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego obejmuje:

- 22 prace oryginalne w czasopismach posiadających Impact Factor (IF, w tym 2 przed doktoratem)
- 7 prac w czasopismach nie posiadających w momencie publikacji IF
- 2 opisy przypadków, 1 w czasopiśmie z IF, 1 w czasopiśmie nie posiadającym w chwili publikacji IF
- 4 rozdziały w polskich podręcznikach
- 1 publikacja uwzględniająca mnie jako członka grupy autorów badania wielośrodkowego

Sumaryczny IF wszystkich opublikowanych prac wynosi 52,623; liczba punktów MNiSW 458.

Liczba cytowań na dzień 23.01.2019 wg Web of Science Core Collection - 169.

H-index wynosi 8.

W załączeniu (ZALĄCZNIK NUMER 5) przedstawiono analizę bibliometryczną publikacji przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie.

b) tematyka pozostałych prac badawczych

Ogólnie rzecz biorąc, moje zainteresowania naukowe i wiążące się z nimi publikacje podzielić można na 3 okresy związane, co zrozumiale, z pracą w 3 różnych ośrodkach naukowo-badawczych.

W czasie, gdy pracowałem w Zakładzie Fizjologii Człowieka Akademii Medycznej w Warszawie, zajmowałem się głównie neurofizjologią autonomicznego układu nerwowego

oraz fizjologią układu krążenia. Nie licząc publikacji stanowiących dorobek przed doktoratem, opublikowałem wtedy pracę, w której opisałem właściwości pojedynczych kanałów jonowych sodowych w domniemanych sercowych i podzuchwowych pozazwojowych neuronach współczulnych, izolowanych ze zwoju gwiaździstego szczura. Stosowałem metodę stabilizacji potencjału błonowego w obrębie izolowanych fragmentów błony komórkowej neuronów (metoda patch-clamp). W tym celu opracowałem sposób izolacji neuronów ze zwoju gwiaździstego (Kukula, K., Szulczyk, P. J. *Auton. Nerv. Syst.*, 69 (1998) 12-20).

Również wtedy opublikowałem pracę opisującą właściwości potencjałów zbiorczych rejestrowanych z powierzchni izolowanych zwojów gwiaździstych u kotów i u szczurów przy stymulacji nerwów pozazwojowych. Rejestrowane potencjały odpowiadają lokalizacji komórek nerwowych aferentnych przebiegających w tych nerwach (Kukula, K., Szulczyk, P., Urbanowicz, A., *Acta Neurobiol. Exp.*, 57 (1997) 101-112).

W tym też okresie byłem wykonawcą 3 rozliczonych grantów Komitetu Badań Naukowych (1881/4/91, 0655-P2-92-02, 4.PO5A.0137.08).

W okresie, gdy pracowałem w Klinice Medycyny Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie moje zainteresowania naukowe związane były głównie z innowacjami w leczeniu immunosupresyjnym pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszszowych (głównie nerki, nerki i trzustki lub wątroby) oraz z leczeniem powikłań występujących nader często u pacjentów poddanych przewlekłemu leczeniu immunosupresyjnemu. Prace, których byłem współautorem, dotyczyły w szczególności:

- farmakokinetyki różnych formułacji cyklosporyny oraz optymalnego sposobu monitorowania stężenia leku we krwi (Serafinowicz et al.: *Ann. Transplant.* 1997;2:12-15, Bączkowska et al. *Transplant Proc* 34 (2002) 556-557),
- homocysteiny jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego u osób po przeszczepieniu narządowym (Serafinowicz et al. *Transplant Proc.* 2000;32:1367-1368),
- leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B pacjentów po transplantacji (Lewandowska et al. *Transplant Proc.* 2000;32:1369-1370),

- zależności pomiędzy aktywnością fibrynolityczną a czynnością graftu (Perkowska et al. *Transplant Proc.* 2001; 33:409-411),
- zastosowania daklizumabu u pacjentów wysokiego ryzyka odrzucania przeszczepu nerkowego (Bączkowska et al. *Transplant Proc* 34 (2002) 551-552).

Pozostałe prace dotyczyły innych aspektów optymalizacji opieki nad chorymi po przeszczepieniu nerki, a w szczególności potencjalnych korzyści z odstawienia glikokortykosteroidów u stabilnych pacjentów po przeszczepieniu nerki (Nowacka-Cieciura et al. *Transplant Proc*; 33 (2001) 1273-7, Nowacka-Cieciura et al. *Transplant Proc* 34 (2002) 564-566, Nowacka-Cieciura et al. *Transplant Proc* 34 (2002) 560-563).

W czasie pracy w Instytucie Kardiologii w Warszawie moje zainteresowania naukowe dotyczyły i dotyczą głównie leczenia inwazyjnego ostrych zespołów wieńcowych, terapii genowej w chorobie niedokrwiennej i niewydolności serca, jak również kardiomiopatii przerostowej (HCM). Zaowocowało to zarówno publikacjami, które stanowią cykl przedstawiony powyżej, jak i innymi.

Byłem wykonawcą badania wielośrodkowego, w którym ocenialiśmy wpływ podania autologicznych komórek szpiku kostnego u pacjentów ze świeżym zawałem serca na rozwój pozawałowej niewydolności serca (Kępka et al. *Post Kardiol Int*; 1, 1 (2005) 57–60; Tendera et al. *Eur Heart J.* 30 (2009):1313-21).

Zapoczątkowałem w Instytucie Kardiologii zamykanie jatrogennych tętniaków rzekomych tętnicy udowej poprzez podanie trombiny pod kontrolą USG (Kłopotowski et al. *Post Kardiol Interw* 2009; 5, 3 (17): 129–136). Przedstawiłem też wyniki obserwacji długoterminowej jednych z pierwszych pacjentów po zamknięciu uszka lewego przedsionka w Polsce (Kukula et al. *Post Kardiol Interw* 2009; 5, 2 (16): 51-57).

W pracach poświęconych kardiomiopatii przerostowej wykazaliśmy jakie jest ryzyko tachyarytmii komorowej u pacjentów po ablacji alkoholowej (Kłopotowski et al. *Clin Res Cardiol* 2010 May;99(5):285-92), jakie są czynniki predysponujące do migotania przedsionków u młodych pacjentów z kardiomiopatią przerostową (Kłopotowski et al. *Clin Cardiol.* 2018 Oct;41(10):1336-1340), jakie korzystne zmiany zachodzą w zakresie przebudowy mięśnia sercowego u pacjentów z HCM po ablacji alkoholowej (Dąbrowski et al. *Kardiol Pol.* 2018 Dec 19. doi:10.5603/KP.a2018.0242). Wykazaliśmy dodatkową wartość

badania w rezonansie magnetycznym dla przewidywania ryzyka nagłego zgonu sercowego pacjentów z HCM (Kłopotowski et al. J Cardiol. 2016 Jul;68(1):49-56).

W innych pracach oceniliśmy między innymi częstość występowania anomalii tętnic wieńcowych u pacjentów z OZW (Tyczynski et al. Cardiol J. 2017 Dec 14.

doi:10.5603/CJ.a2017.0142). przydatność badania FFR i oceny w tomografii komputerowej podczas przezskórnej angioplastyki rozwidleń tętnic wieńcowych (Wolny et al. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017 Mar - Apr;11(2):119-128). Oceniliśmy z wykorzystaniem optycznej tomografii koherentnej możliwe mechanizmy odpowiedzialne za OZW u pacjentów bez stwierdzanego angiograficznie istotnego zwężenia w tętnicy wieńcowej, hospitalizowanych z powodu OZW (Opolski et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Oct 12. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.022).

Obecnie kończę podsumowanie obserwacji 10-letniej pacjentów leczonych za pomocą terapii genowej (10-letnia obserwacja chorych z badania VIF-CAD) – praca jest obecnie w recenzji. Podsumowuję też wyniki wykonywanych w Instytucie Kardiologii zabiegów rotablaacji oraz zabiegów złożonej angioplastyki wieńcowej z wykorzystaniem wspomaganie lewej komory systemem wprowadzanym przezskórnie (Thoratec, Impella).

U-oe 22.01.2019

