**lek. Andrzej Łabyk**

**Przezskórna angioplastyka balonowa tętnic płucnych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia płucnego - doświadczenia i wyniki odległe w ośrodku referencyjnym.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Marek Roik

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo – Zatorowej

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

**Słowa kluczowe**:

angioplastyka balonowa tętnic płucnych

nadciśnienie płucne zakrzepowo – zatorowe

zator płucny

endarterektomia tętnic płucnych

ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

cewnik ciśnieniowy

**Key words**

balloon pulmonary angioplasty

chronic thromboembolic pulmonary hypertension

pulmonary embolism

pulmonary endarterectomy

intravascular ultrasonography

pressure catheter

**Nazwa i numer projektu badawczego**

Nie dotyczy

**Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:**

W skład cyklu publikacji wchodzą praca oryginalna, przedstawiająca wyniki leczenia oraz obserwację odległą pacjentów z nadciśnieniem płucnym o etiologii zakrzepowo - zatorowej (CTEPH) w ośrodku referencyjnym, dwa opisy przypadku dokumentujące nowatorskie zastosowanie angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjenta z CTEPH i współistniejącą sarkoidozą oraz u pacjentki z licznymi przewlekłymi niedrożnościami tętnic płucnych. Łączny wskaźnik oddziaływania (impact factor - IF) prac wchodzących w cykl wynosi 6,911 oraz łączna punktacja MNiSZW 210 punktów. We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem.

1. **Łabyk A,** Krakowian M, Mysiorski Ł, Lichodziejewska B, Dzikowska-Diduch O, Ou-Pokrzewińska A, Zieliński D, Gołębiowski M, Pruszczyk P, Roik M. Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience. Adv Interv Cardiol. 2024; 1(75): 84–88. IF 1,5; MNiSZW 40 pkt;
2. **Łabyk A**, Wretowski D, Potępa M, Pruszczyk P, Roik M. Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pol Arch Intern Med. 2020 Sep 30; 130(9): 805-806. IF 3,227; MNiSZW 140 pkt;
3. **Labyk A,** Wretowski D, Zybińska-Oksiutowicz S, Furdyna A, Ciesielska K, Piotrowska-Kownacka D, Dzikowska-Diduch O, Lichodziejewska B, Biederman A, Pruszczyk P, Roik M. Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report. BMC Pulm Med. 2018 Aug 16; 18(1): 139. IF 2,184; MNiSZW 30 pkt;

**Spis treści**

1. Streszczenie w języku polskim
2. Streszczenie w języku angielskim
3. Wstęp
4. Założenia i cel pracy
5. Kopie opublikowanych prac, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej
6. Podsumowanie (wnioski)
7. Opinia komisji bioetycznej
8. Oświadczenia współautorów
9. Piśmiennictwo

**Wykaz stosowanych skrótów**

BPA (balloon pulmonary angioplasty) - angioplastyka balonowa tętnic płucnych

CTEPH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) - przewlekłe zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne

ECMO (extracorporeal membarne oxygenation) – pozaustrojowe utlenowanie krwi

ESC (European Society of Cardiology) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

IF (impact factor) - wskaźnik oddziaływania

IVUS (intravascular ultrasonography) - ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

mPAP (mean pulmonary artery pressure) - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

NT – proBNP (N – terminal natriuretic propeptide) - N – końcowy propeptyd natriuretyczny

OCT (optical coherent tomography) - optyczna tomografia koherentna

PAG (pulmonary angiography) - angiografia płucna

PAWP (pulmonary artery wedge pressure) – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej

PEA (pulmonary endarterectomy) - endarterektomia tętnic płucnych

PE (pulmonary embolism) - zatorowość płucna

PH (pulmonary hypertension) - nadciśnienie płucne

PVR (pulmonary vascular resistance) - opór płucny naczyniowy

RHC (right heart catetherization) - cewnikowanie prawych jam serca

RPE (reperfusion pulmonary oedema) - obrzęk poreperfuzyjny

WHO (World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

6MWT (6 minute walk test) - test 6 minutowego marszu

1. **Streszczenie w języku polskim.**

**Wstęp.**

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) charakteryzuje się przewlekłymi zmianami zakrzepowo-zatorowymi, które w rożnym stopniu zajmują tętnicze łożysko płucne, prowadząc do pogorszenia funkcji prawej komory oraz przedwczesnego zgonu.

Angioplastyka balonowa tętnic płucnych (BPA) jest prężnie rozwijającą się formą terapii w grupie pacjentów z CTEPH, nie zakwalifikowanych do endarterektomii tętnic płucnych (PEA). Po pierwszych doniesieniach i początkowych niesatysfakcjonujących wynikach, w ostatnich dekadach metoda została udoskonalona i ugruntowała swoją pozycję w leczeniu pacjentów z CTEPH.

**Cele.**

Prezentowana rozprawa doktorska miała na celu:

1. ocenę długofalowej skuteczności klinicznej angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wykonywanej w ośrodku referencyjnym,

2. ocenę profilu bezpieczeństwa angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wykonywanej z zastosowaniem obrazowania wewnątrznaczyniowego i cewnika ciśnieniowego,

3. wykazanie przydatności i skuteczności angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wzbogaconej o dodatkowe techniki oceny wewnątrznaczyniowej, w terapii przypadków trudnych i złożonych.

**Metody i wyniki.**

Pierwsze dwa cele osiągnięto poddając ocenie 55 pacjentów, włączonych do programu BPA w ośrodku referencyjnym. Przeanalizowano 588 angioplastyk tętnic płucnych, wykonanych w ramach 226 sesji, z bardzo wysokim odsetkiem zastosowania ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) (94%, n = 213), optycznej tomografii koherentnej (OCT) (8%, n = 19) oraz cewnika ciśnieniowego (69%, n = 158). W badanej grupie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) zmniejszyło się istotnie z 42 (22-66) do 26,5 mmHg (11-54) (p < 0,05), opór naczyniowy płuc (PVR) i stężenie peptydu natriuretycznego (NT - proBNP) zmniejszyły się odpowiednio z 6,67 (1,66-14) do 3,295 jednostek Wooda (1,09-11,11) i z 1934 (60-16963) do 296 (21-9901) pg/ml (p < 0,05). Wykazano także poprawę wydolności fizycznej w klasie czynnościowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2,85 ± 0,61 do 2,15 ± 0,62 oraz wzrost dystansu 6-minutowego marszu (6MWT) z 300 ± 131 do 367 ± 154 m (p < 0,05). Nie stwierdzono zgonów wewnątrzszpitalnych, ani zgonów w ciągu 30 dni od zabiegu. Uszkodzenie tętnicy płucnej wystąpiło podczas dziewięciu sesji (n = 9/226, 4%), podczas gdy jedynie 2 sesje (n = 2/226, 0,9%) były powikłane ostrą niewydolnością prawej komory, wymagającą zastosowania pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO) lub terapii nerkozastępczej. W prawie 90% sesji nie stwierdzono znamiennego, poreperfuzjnego obrzęku płuc (RPE 0). RPE stopnia 1 do 3 wystąpił w 10,2% sesji.

Dwie kolejne prace to opisy przypadków, skomplikowanych klinicznie i trudnych technicznie zabiegów BPA u pacjentów z CTEPH.

W pierwszym z tych opisów wykazano skuteczność kliniczną i hemodynamiczną wzbogaconego BPA u pacjentki z mnogimi, złożonymi zmianami zakrzepowo – zatorowymi, obarczonej wysokim ryzykiem powikłań około proceduralnych. Wykonując BPA zgodnie z opracowanym w ośrodku protokołem, uzyskano redukcję mPAP z 44 mmHg do 18 mmHg, z obniżeniem PVR z 9,3 do 2 j. Wooda. Po 15 miesiącach od ostatniej sesji BPA, pacjentka pozostawała w klasie czynnościowej I wg WHO, bez objawów niewydolności prawej komory, NT - proBNP obniżyło się z 1383 do 144 pg/ml, a odległość (dystans) w 6MWT wzrosła do 550 metrów.

W ostatniej pracy, analizującej pacjenta z nadciśnieniem płucnym i współistniejącą sarkoidozą, dzięki multimodalnemu podejściu potwierdzono komponentę zakrzepowo – zatorową nadciśnienia płucnego i wykonano skuteczne dwie sesje BPA. Na przestrzeni 12 miesięcy stwierdzono redukcję mPAP z 54 do 27 mmHg oraz poprawę wydolności fizycznej w klasie czynnościowej WHO z IV do II.

**Wnioski.**

Prezentowane prace, składające się na niniejszą rozprawę doktorską wykazują, iż program angioplastyki balonowej tętnic płucnych prowadzony w referencyjnym ośrodku jest bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym, nieoperacyjnych lub obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanym z operacją. Multimodalne podejście do procedur, zastosowanie dodatkowych metod obrazowania i cewnika ciśnieniowego nie tylko podnosi poziom bezpieczeństwa, ale także umożliwia skuteczną terapię w przypadkach złożonych i przy chorobach współistniejących. Wnioski powstałe w wyniki opublikowanych prac :

1. Angioplastyka balonowa tętnic płucnych jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Istotna redukcja średniego ciśnienia w pniu płucnym przekłada się na redukcję klasy czynnościowej objawów niewydolności serca i poprawia komfort życia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Mało inwazyjny charakter procedury pozwala na jej wykorzystanie nie tylko u nieoperacyjnych pacjentów, ale także u pacjentów po endarterektomii tętnic płucnych, z suboptymalnym efektem hemodynamicznym. Stworzenie i przestrzeganie protokołu procedury w ośrodku referencyjnym znacząco podnosi jej bezpieczeństwo.
2. W przypadkach skomplikowanych i złożonych, o niejasnej etiologii nadciśnienia płucnego dodatkowe obrazowanie wewnątrznaczyniowe umożliwia potwierdzenie przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego i kwalifikację do leczenia zabiegowego angioplastyką balonową tętnic płucnych.
3. Zabiegi angioplastyk balonowych tętnic płucnych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, optycznej tomografii koherentnej i cewnika ciśnieniowego nie tylko pozwalają na pogłębienie wiedzę na temat przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego, ale także poszerzają możliwości i są punktem wyjścia do dalszego rozwoju kardiologii interwencyjnej. Wykorzystanie danych uzyskanych z dodatkowych technik zabiegowych, znanych z interwencji w tętnicach wieńcowych, pozwala na dokładne planowanie każdej sesji angioplastyki balonowej tętnic płucnych, poprawia komfort operatora i przede wszystkim bezpieczeństwo pacjenta.
4. **Streszczenie w języku angielskim.**

**Baseline.**

Chronic pulmonary thromboembolic hypertension (CTEPH) is characterized by chronic thromboembolic changes that affect the pulmonary arterial bed to varying degrees, leading to deterioration of right ventricular function and premature death. Balloon pulmonary artery angioplasty (BPA) in patients with CTEPH is a rapidly developing form of therapy when they are not qualified for pulmonary endarterectomy (PEA). After initial reports and initial unsatisfactory results, the method has been refined in recent decades and has established itself in the treatment of patients with CTEPH.

**Objectives**.

The objectives of the presented doctoral dissertation included:

1. assessment of the long-term clinical efficacy of balloon pulmonary angioplasty, performed in a reference center,

2. assessment of the safety profile of balloon pulmonary angioplasty, performed with the use of endovascular imaging and a pressure catheter,

3. demonstration of the usefulness and effectiveness of balloon pulmonary angioplasty enriched with additional techniques of endovascular assessment, in the treatment of difficult and complex cases.

**Methods and results.**

The first two objectives were achieved by evaluating 55 patients enrolled in the BPA program at the reference center. A total of 588 angioplasties were analyzed, performed in 226 sessions, with a very high percentage of intravascular ultrasound (IVUS) (94%, n = 213), optical coherence tomography (OCT) (8%, n = 19) and pressure catheter (69%, n = 158). In the study group, mean pulmonary pressure (mPAP) decreased significantly from 42 (22-66) to 26.5 mmHg (11-54) (p < 0.05), pulmonary vascular resistance (PVR) and natriuretic peptide concentration (NT - proBNP) decreased from 6.67 (1.66-14) to 3.295 Wood units (1.09-11.11) and from 1934 (60-16963) to 296 (21-9901) pg/ml (p < 0.05), respectively. An improvement was also shown in the World Health Organization's functional class from 2.85 ± 0.61 to 2.15 ± 0.62 and an increase in the distance of a 6-minute walk (6MWT) from 300 ± 131 to 367 ± 154 m (p < 0.05). There were no in-hospital deaths or deaths within 30 days of the procedure. Arterial injury occurred during nine sessions (n = 9/226, 4%), while only 0.9% (n = 2/226) was complicated by acute right ventricular failure, requiring extracorporeal membrane oxygenation or renal replacement therapy. In almost 90% of the sessions, no significant post-reperfusion pulmonary edema (RPE 0) was found. Grade 1 to 3 RPE occurred at 10.2%.

The third objective of the dissertation was demonstrated in two subsequent papers, which are case reports of complicated patients with CTEPH subjected to BPA.

The first of these descriptions demonstrated the clinical and hemodynamic efficacy of BPA-enriched in a patient with multiple, complicated (high-risk complications) thromboembolic lesions. Performing BPA in accordance with the protocol developed at the center, a reduction in mPAP was achieved from 44 mmHg to 18 mmHg, with a reduction in PVR from 9.3 to 2 Wood units. After 15 months from the last BPA session, the patient remained in WHO functional class I, without symptoms of right ventricle dysfunction, NT pro BNP decreased from 1383 to 144 pg/ml, and the distance in 6MWT increased to 550 meters.

In last case report analyzing a patient with pulmonary hypertension and concomitant sarcoidosis, the thromboembolic component of pulmonary hypertension was confirmed using a multimodal approach and two effective BPA sessions were performed. Over a period of 12 months, mPAP was reduced from 54 to 27 mmHg and the WHO functional class improved from IV to II.

**Conclusions.**

The presented papers, which make up this doctoral dissertation, demonstrate that the balloon pulmonary angioplasty program conducted at the reference center is a safe and effective option for the treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inoperable or at high risk of complications related to surgery. The multimodal approach to procedures, the use of additional imaging methods and a pressure catheter not only increases the level of safety, but also enables effective therapy in complex cases and with comorbidities. Conclusions resulting from the published works:

1. Balloon angioplasty of the pulmonary arteries is an effective method of treating patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A significant reduction in the mean pressure in the pulmonary trunk translates into a reduction in the functional class of heart failure symptoms and improves the quality of life of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The minimally invasive nature of the procedure allows it to be used not only in inoperable patients, but also in patients after pulmonary endarterectomy, with a suboptimal hemodynamic effect. Creating and following the protocol of the procedure in the reference center significantly increases its safety.
2. In complicated and complex cases with unclear etiology of pulmonary hypertension, additional endovascular imaging allows confirmation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and qualification for surgical treatment with balloon angioplasty of the pulmonary arteries.
3. Balloon pulmonary artery angioplasty procedures with the use of endovascular ultrasonography, optical coherence tomography and a pressure catheter not only allow to deepen the knowledge of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, but also expand the possibilities and are the starting point for further development of interventional cardiology. The use of data obtained from additional surgical techniques, known from interventions in coronary arteries, allows for accurate planning of each session of balloon angioplasty of the pulmonary arteries, improves the comfort of the operator and, above all, patient safety.