

**Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne lek med. Andrzeja Łabyka „Przezskórna angioplastyka
balonowa tętnic płucnych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia
płucnego - doświadczenia i wyniki odległe w ośrodku referencyjnym”**

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest patologią wtórną do zmian zakrzepowo-zatorowych w tętnicznym łożysku płucnym, prowadzących do pogorszenia funkcji prawej komory oraz przedwczesnego zgonu. Leczenie CTEPH oparte jest na postępowaniu farmakologicznym i zabiegowym. Złotym standardem terapii zabiegowej jest chirurgiczna endarterektomia płucna. Jednak wg. danych z rejestrów około 50% pacjentów z CTEPH będących potencjalnymi kandydatami do leczenia chirurgicznego jest z niego dyskwalifikowanych z powodu ryzyka operacyjnego. Dla tej grupy pacjentów zabiegową opcją terapeutyczną pozostaje angioplastyka balonowa tętnic płucnych (BPA). W ostatnich dekadach rola BPA została ugruntowana, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Znaczącą rolę w udoskonaleniu techniki BPA oraz poprawy jej bezpieczeństwa i skuteczności miało zastosowanie metod obrazowania wewnątrznacyniowego – takich jak ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS) oraz optyczna tomografia koherentna (OCT). Metody te są rutynowo stosowane w praktyce kardiologa inwazyjnego zajmującego się leczeniem choroby wieńcowej i dlatego z wielkim zainteresowaniem przyjąłem do recenzji rozprawę lekarza Adama Łabyka pt. „Przezskórna angioplastyka balonowa tętnic płucnych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia płucnego - doświadczenia i wyniki odległe w ośrodku referencyjnym”

Rozprawa powstała w oparciu o trzy publikacje: jedna praca oryginalna opisująca wyniki jednoośrodkowego rejestru chorych leczonych BPA z powodu CTEPH oraz dwóch opisów

przypadków. We wszystkich trzech publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, co wskazuje na jego rolę i zaangażowanie w ich przygotowaniu.

Celami rozprawy były:

- 1.ocena długofalowej skuteczności klinicznej angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wykonywanej w ośrodku referencyjnym,
- 2.ocena 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.

Pierwsze dwa cele zostały osiągnięte w publikacji: Łabyk A, Krakowian M, Mysiorski Ł i wsp. pt „*Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience*”. *Adv Interv Cardiol.* 2024; 1(75): 84–88. Praca ta podsumowuje prawie dziesięcioletnie doświadczenie jednego z najbardziej doświadczonych w Polsce referencyjnego ośrodka zajmującego się leczeniem CTEPH. Obserwacją objęto grupę 55 kolejnych pacjentów leczonych BPA spośród 111 chorych z CTEPH, których kwalifikowano do leczenia zabiegowego w ramach konsylium kardiologiczno-kardiochirurgicznego. Nasuwa się w tym momencie kilka pytań: jakie były główne przyczyny dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego? Jak było leczonych pozostałych 56 chorych - czy wszyscy zostali poddani zabiegowi chirurgicznej endarterektomii? Czy są znane wyniki leczenia kardiochirurgicznego np. śmiertelność 30-sto dniowa? Odsetek 50% chorych dyskwalifikowanych z leczenia chirurgicznego jest zgodny z wynikami wcześniejszych publikacji. Badana grupa 55 chorych była leczona terapią BPA w trakcie 226 sesji zabiegowych. W 94% zabiegów procedura była wykonywana z zastosowaniem obrazowania IVUS, a w 8 % stosowano obrazowanie OCT. Pozwoliło to, podobnie jak w przypadku zabiegów wieńcowych, na optymalny dobór wielkości stosowanego balonu do angioplastyki i w opinii autorów znacząco poprawiło bezpieczeństwo zabiegu BPA. Stosowanie IVUS i OCT praktycznie u

wszystkich pacjentów wskazuje, że techniki te są w przypadku BPA jeszcze bardziej kluczowe niż podczas zabiegów angioplastyki wieńcowej. Interesujące jest dla mnie z czego wynikała decyzja o wyborze stosowanej techniki obrazowania wewnątrznaczyniowego (IVUS vs OCT) w opisanej populacji? Stosowane leczenie BPA było terapią bezpieczną – śmiertelność 30-sto dniowa wyniosła 0%, a częstość poważnych powikłań wymagających terapii ECMO lub terapii nerkozastępczej wyniosła poniżej 1%. W 10% przypadków obserwowano poreperfuzyjny obrzęk płuc. Podczas okresu przedłużonej obserwacji (lata 2014-2022) zmarło 19 pacjentów spośród 55 leczonych zabiegiem angioplastyki balonowej tętnic płucnych. Jedynie 5 chorych zmarło z powodu niewydolności prawej komory, a pozostali z innych przyczyn, w tym 5 chorych z powodu infekcji COVID 19. Mimo, że przyczyna większości zgonów w trakcie przedłużonej obserwacji nie wydaje się być związana z CTEPH, co wynika z Tabeli IV, warto w mojej opinii przedstawić dane porównawcze grupy pacjentów, którzy przeżyli i tych którzy zmarli, włącznie z charakterystyką zabiegu i osiągniętymi wynikami. Wartościowe byłoby również dodanie wykresu estymaty Kaplana-Meiera funkcji przeżycia 55 pacjentów poddanych BPA. Terapia BPA okazała się bardzo skuteczna znacząco poprawiając stopień wydolności fizycznej oceniany wg klasy WHO-FC oraz dystansem chodzący w teście 6MWT. Ponadto znamienne zmniejszyły się wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, oporu naczyniowego płucnego i stężenia NT-proBNP, a wzrósł indeks sercowy. Dane te zostały podsumowane w Tabeli VI artykułu oryginalnego. Brakuje wg mnie informacji, w którym punkcie czasowym po zabiegu BPA parametry te były oceniane oraz czy dane te były dostępne dla całej populacji 55 chorych czy też np. tylko dla 36 pacjentów, którzy pozostali żywi w dniu końca obserwacji? Ponadto chciałbym zapytać czy obserwowano związek pomiędzy skutecznością zabiegu wyrażonym stopniem redukcji mPAP, a uzyskaną poprawą w zakresie parametrami klinicznymi (6MWT, klasa WHO) i biochemicznymi - stopień redukcji stężenia NT-proBNP?

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant sformułował wniosek, że „programy BPA prowadzone w doświadczonych ośrodkach są bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z CTEPH, którzy są nieoperacyjni lub są narażeni na wysokie ryzyko powikłań związanych z operacją”. Uważam, że wniosek

ten jest w pełni uzasadniony w oparciu o przedstawione wyniki, a pierwsza z publikacji stanowiących podstawę przewodu doktorskiego w pełni realizuje jej dwa pierwsze cele.

Przydatność zastosowania IVUS i/ub OCT podczas zabiegów BPA, czyli trzeci cel prac, została przedstawiona na przykładzie dwóch zabiegów, których przebieg i wyniki zostały opublikowane w dwóch uznanych czasopismach.

Przypadek nr 1 to przykład chorego z ciężkim CTEPH, u którego uzyskano spektakularny odległy wynik kliniczny zabiegów BPA. W odniesieniu do opisu przypadku klinicznego nr 1 mam 2 pytania: Czy wiek 66 lat stanowi sam z siebie czynnik ryzyka operacji endarterektomii płucnej? Czy w opisanym przypadku podczas każdej z 8 sesji stosowano obrazowanie wewnątrznaczyniowe?

Przypadek drugi to bardzo ciekawy przykład pacjenta z ciężkim nadciśnieniem płucnym o mieszanej etiologii, skutecznie leczonym BPA. Na uwagę zasługuje rola obrazowania wewnątrznaczyniowego, które pozwoliło definitywnie potwierdzić, że przyczyną zwężenia tętnic płucnych były zorganizowane skrzepliny w świetle naczyń, a nie ucisk z zewnątrz powodowany przez zwłóknienia śródpiersia obserwowane niekiedy u chorych z sarkoidozą. Zastosowano zarówno IVUS jak i OCT. Czemu konieczne było użycie obydwu metod obrazowania?

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Ponadto, z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie pracy, ponieważ jej wyniki zostały opublikowane w recenzowanych uznanych czasopismach, a Doktorant był pierwszym autorem każdej z w/w publikacji.