

Krzysztof Wróbel
dr hab. n.med., prof. Uczelni Łazarskiego
Kierownik Kliniki Kardiologii
Szpitala Medcover w Warszawie
Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

Warszawa, 8.04.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej

Recenzja rozprawy doktorskiej lek.med. Andrzeja Łabyka pt.: Przezskórna angioplastyka balonowa tętnic płucnych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia płucnego - doświadczenia i wyniki odległe w ośrodku referencyjnym. Promotorem pracy jest Pan dr hab. n. med. Marek Roik z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo Zatorowej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Doktorant pracuje w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej w UCK WUM w zespole kierowanym przez Prof. dr hab med Piotra Pruszczyka. Zespół jest jednym z wiodących ośrodków w kraju i w Europie w leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Równocześnie zespół przeprowadza pionierskie w kraju i Europie zabiegi angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjentów z CTEPH, których wyniki są przedmiotem rozprawy doktorskiej. Doktorant jest równocześnie współautorem wielu publikacji dotyczących tematyki CT PH pochodzących z tego ośrodka, co świadczy o dużej wiedzy i doświadczeniu w tematyce rozprawy.

Pomimo ewidentnego postępu jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH – ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension), istnieje uzasadniona potrzeba dalszych badań nad zastosowaniem nowych rozwiązań, które mogą prowadzić do poprawy rokowania bardzo trudnej grupy pacjentów z CTEPH, szczególnie wysokiego ryzyka leczenia operacyjnego. Zabiegi balonowej angioplastyki tętnic płucnych są intensywnie rozwijającą się opcją terapeutyczną, której wyniki i zastosowanie są aktualnym tematem badawczym.

Tematyka Badawcza Rozprawy

W skład cyklu publikacji wchodzi 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.

Zakres merytoryczny rozprawy

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.

Materiały i metody zostały przedstawione zwięźle i rzeczowo w 3 publikacjach. Analizy statystyczne wykorzystane prace oryginalnej zostały dobrane prawidłowo. Projekt badawczy zgodnie z oświadczeniem Doktoranta uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej.

W pierwszej, wchodzącej w skład cyklu publikacji pracy przeanalizowano kliniczną skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo systemowego programu BPA, wzbogaconego o około proceduralne zastosowanie obrazowania wewnątrznaczyniowego i cewnika ciśnieniowego. Spośród 111 pacjentów z CTEPH do analizy włączono 55, leczonych BPA. Łącznie wykonano 226 sesji, ze znacznym odsetkiem obrazowania wewnątrznaczyniowego i stosowania cewnika ciśnieniowego. W badanej grupie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejszyło się istotnie z 42 (22-66) do 26,5 mmHg (11-54) ($p < 0,05$). Podobnie, opór naczyniowy płuc i stężenie peptydu natriuretycznego 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 ($p < 0,05$). Nastąpiła również poprawa wydolności fizycznej w klasie czynnościowej Światowej Organizacji Zdrowia z $2,85 \pm 0,61$ do $2,15 \pm 0,62$ oraz wzrost dystansu 6-minutowego marszu z 300 ± 131 do 367 ± 154 m ($p < 0,05$). Nie stwierdzono zgonów wewnątrzzpitalnych ani zgonów w ciągu 30 dni od zabiegu. Uszkodzenie tętnicy wystąpiło podczas dziewięciu sesji ($n = 9/226$, 4%), podczas gdy 0,9% ($n = 2/226$) było powikłanych ostrą niewydolnością prawej komory, wymagającą pozaustrojowego utlenowania błony lub terapii nerkozastępczej. W prawie 90% sesji nie stwierdzono poreperfuzyjnego obrzęku płuc (RPE 0). RPE stopnia 1 do 3 wystąpił w 10,2%. Uzyskane wyniki zabiegów balonowej angioplastyki tętnic płucnych w tak trudnej grupie chorych dowodzą, że zabiegi BPA stanowią bezpieczną i skuteczną

opcję leczenia pacjentów z CTEPH, którzy są nieoperacyjni lub są narażeni na wysokie ryzyko powikłań związanych z operacją kardiochirurgiczną.

W drugiej, wchodzącej w skład cyklu publikacji pracy opisano przypadek 66-letniej kobiety z rozpoznanym ciężkim, mieszanym typem CTEPH (zmiany w segmentach proksymalnych oraz dystalnych), stosującą długotrwale doustne leki przeciwzakrzepowe, po epizodzie PE pośredniego - wysokiego ryzyka, z niewydolnością serca w klasie III wg WHO i z dominującymi objawami niewydolności prawej komory. Cewnikowanie prawego serca (RHC) potwierdziło ciężkie nadciśnienie płucne (mPAP 44 mmHg, PAWP 10 mmHg, PVR 9,3 WU). PAG ujawniła zmiany zakrzepowo - zatorowe wysokiego ryzyka: głównie okluzyje, całkowite lub subtotalne. Ze względu na wiek, choroby współistniejące, lokalizację zmian chorobowych pacjentka została zdyskwalifikowana z leczenia operacyjnego przez doświadczonego kardiochirurga i poddana skutecznym sesjom BPA (n =8). Łącznie, udrożniono 27 segmentowych i subsegmentowych tętnic płucnych, z przywróceniem przepływu płucnego (tylko podczas jednej sesji wystąpiło umiarkowane krwioplucie). Badanie RHC wykonane 15 miesięcy po ostatniej sesji BPA wykazało normalizację średniego ciśnienia płucnego (mPAP 18 mmHg) ze spadkiem PVR do 2 WU. Pacjentka prezentuje objawy niewydolności serca w I klasie czynnościowej według WHO, bez znamienych objawów niewydolności prawej komory, NT - proBNP obniżyło się z 1383 do 144 pg/ml, a odległość w 6MWT wzrosła do 550 metrów. Wynik leczenia uzyskany po 8 sesjach BPA jest przykładem skuteczności badanej metody przy bardzo wysokim profilu bezpieczeństwa, u pacjentki wysokiego ryzyka zdyskwalifikowanej z leczenia kardiochirurgicznego.

W trzeciej, wchodzącej w skład cyklu publikacji opisano przypadek wykonania zabiegu BPA u 65 letniego mężczyzny przyjętego do szpitala z objawami niewydolności serca w IV klasie czynnościowej wg WHO, ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (mPAP) w cewnikowaniu

prawego serca (RHC) 54 mmHg. Rozpoznanie CTEPH zostało definitywnie potwierdzone typowym obrazem scyntygrafii wentylacyjno - perfuzyjnej oraz selektywną angiografią tętnic płucnych (PAG), uzupełnioną obrazowaniem wewnątrznacyniowym (IVUS oraz OCT). Pacjent został zdyskwalifikowany z operacji przez zespół CTEPH (kardiochirurg, kardiolog, radiolog), a dwie sesje BPA z podejściem multimodalnym spowodowały istotną poprawę wydolności fizycznej i hemodynamiczną, do klasy II wg WHO oraz spadek mPAP do 27 mmHg. Wynik zabiegu jest przykładem na przydatność dodatkowego zastosowania obrazowania wewnątrznacyniowego w diagnostyce i leczeniu CTEPH.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie, a następnie wysuniecie najważniejszych wniosków odpowiadających na założone cele rozprawy doktorskiej: 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. 2. 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. 3. W przypadkach skomplikowanych i złożonych, o niejasnej etiologii nadciśnienia płucnego dodatkowe obrazowanie wewnątrznacyniowe umożliwia potwierdzenie przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego i kwalifikację do leczenia zabiegowego angioplastyką balonową tętnic płucnych. Zabiegi angioplastyk balonowych tętnic płucnych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznacyniowej, optycznej tomografii koherentnej i cewnika ciśnieniowego nie tylko pozwalają na pogłębienie wiedzy na temat przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o przemyślanym doborze tematyki, dogłębnym opanowaniu wiedzy oraz warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata aplikującego o uzyskanie zaszczytnego stopnia doktora nauk medycznych. Należy podkreślić, że mocną stroną przedstawionego projektu badawczego jest solidnie zaplanowana analiza wyników zabiegów BPA. Uzyskane wyniki bez wątpienia stanowią zauważalny wkład we wzbogacenie obecnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania BPA u chorych z CTEPH. Przedstawione w prezentowanej rozprawie ograniczenia pracy świadczą do dojrzałości naukowej Doktoranta i krytycznym podejściu do problemu badawczego. **Tym samym przedmiotowa rozprawa doktorska spełnia warunki określone wart. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce (dz.U. z 2018. Poz. 1668).**

Ze względu na aktualność tematu badawczego oraz uzyskany łączną punktację MNiSZW 210 punktów wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.