

dr hab. med. Aleksander Araszkiwicz

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Poznań 22.02.2017

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Szymona Darochy  
z Kliniki Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP,  
Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku  
pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej angioplastyki balonowej  
tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-  
zatorowym.”**

Promotor: dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, prof. CMKP

Angioplastyka balonowa tętnic płucnych (BPA) jest nową, rozwijającą się metodą leczenia chorych z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH). Procedura ta, znana od lat 80. ubiegłego wieku z pojedynczego opisu przypadku, została bardziej szczegółowo opisana przez Feinsteina i wsp. na początku stulecia, a nieco szerzej zaczęła być stosowana dopiero pod koniec pierwszej dekady 21. wieku w ośrodkach japońskich. Pierwsze większe obserwacje kliniczne dowodziły, że ta innowacyjna metoda polegająca na niszczeniu materiału zatorowego w tętnicach płucnych przy pomocy wprowadzanego do nich cewnika balonowego, przynosi spektakularną poprawę w zakresie parametrów klinicznych, hemodynamicznych i laboratoryjnych u chorych z CTEPH. W Polsce BPA została po raz pierwszy wykonana przez zespół Kliniki Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP ECZ w Otwocku w 2013r. Wkrótce BPA zaczęto wykonywać również

w kilku innych ośrodkach w kraju. Ośrodki polskie, co zauważa doktorant we wstępie, wnoszą istotny wkład w rozwój tej metody na świecie. BPA wciąż jednak należy uznać za metodę pionierską i istnieje wiele pytań oraz wątpliwości co do techniki zabiegu, oceny skuteczności, rokowania, wskazań oraz bezpieczeństwa tej procedury. Dlatego uważam temat podjęty przez doktoranta za niezwykle ważny, i to w skali wykraczającej poza ramy jednego ośrodka, a nawet kraju. Jako osoba zajmująca się implementacją tej techniki w moim macierzystym ośrodku przeczytałem rozprawę z dużym zainteresowaniem, zwłaszcza, że pochodzi z najbardziej doświadczonego i zdecydowanie największego w Polsce centrum BPA.

Rozprawa doktorska ma typowy układ. Składa się z 13 rozdziałów, zawiera 14 tabel i 24 ryciny, zacytowano 109 pozycji piśmiennictwa. We wstępie autor szczegółowo omawia epidemiologię, patofizjologię oraz diagnostykę CTEPH, a także leczenie operacyjne (endarterektomia płucna – PEA) i farmakologiczne tej jednostki chorobowej. Następnie szczegółowo przedstawia dotychczasową wiedzę dotyczącą procedury BPA w tym: ewolucję technik zabiegowych, zagadnienia dotyczące morfologii i patofizjologii zmian poddawanych BPA, metody obrazowania wewnątrznaczyniowego i czynnościowego, a także omawia wyniki dotychczasowych obserwacji i badań klinicznych w grupie pacjentów z CTEPH poddanych procedurom BPA. Wstęp jest opatrzony dość bogatym materiałem ilustracyjnym. Cele badania są sprecyzowane jasno i zwięźle, wynikają z zagadnień przedstawionych we wstępie i obejmują: 1. Ocena rokowania pacjentów z CTEPH leczonych BPA; 2. Ocena bezpieczeństwa procedury; 3. Ocena skuteczności BPA poprzez analizę wskaźników klinicznych, czynnościowych, hemodynamicznych oraz jakości życia.

Następnie omówiona została metodologia, zarówno samej procedury BPA, jak również sposoby oceny powikłań oraz skuteczności zabiegów (w tym parametrów

hemodynamicznych, wskaźników laboratoryjnych - NT-proBNP, wysokoczuła troponina T - hsTnT oraz czynnościowych - test 6-minutowego marszu - 6-MWT, test spiroergometryczny - CPET). Bezpieczeństwo procedury było badane na podstawie wystąpienia powikłań okołoproceduralnych w tym zgonu, uszkodzenia naczynia, uszkodzenia płuca związanego z BPA (BPA related pulmonary injury - BRPI), krwiopłucia oraz istotnej desaturacji. Doktorant analizuje również rolę krzywej uczenia procedury BPA, prezentując podział na grupę pierwszych 50 zabiegów BPA („strategia początkowa”), a następnie kolejnych 107 zabiegów („strategia udoskonalona”), a także opisując zmiany jakie dokonano w technice zabiegu pod wpływem pierwszych doświadczeń. Do grupy badanej włączono aż 56 pacjentów z CTEPH, z tego terapię ukończyło lub miało wykonane co najmniej 3 zabiegi 31 pacjentów. Wykonano u nich łącznie 157 sesji BPA. Historyczną grupę kontrolną, która pozwala na porównanie różnych rodzajów terapii, stanowiło 112 pacjentów z CTEPH hospitalizowanych w latach wcześniejszych i poddanych zabiegowi PEA (66 pacjentów) lub leczonych zachowawczo (n=46). Doktorant jako pierwszy na świecie podjął się oceny jakości życia u pacjentów przed i po serii zabiegów BPA. Zastosował w tym celu wystandaryzowany formularz SF-36. Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo i pozwalają na weryfikację stawianych hipotez. W rozdziale *Wyniki* na uwagę zasługuje szczegółowa analiza przyczyn zgonu wszystkich trojga pacjentów, którzy umarli w okresie okołozabiegowym (śmiertelność 3/56 pacjentów - 5,4%). Odsetek BRPI w trakcie całego programu BPA wynosił 21,1%, a uszkodzenie naczynia stwierdzono u 18,5%. Doktorant porównał następnie wyniki śmiertelności w grupie badanej oraz historycznych grupach kontrolnych stwierdzając, że przeżycie po zabiegach BPA jest porównywalne z rokowaniem u chorych po przebytej PEA i istotnie lepsze w porównaniu do grupy leczonej zachowawczo. Analizując grupę strategii „początkowej” i „udoskonalonej”

stwierdził, że zmiana techniki zabiegów zmniejszyła istotnie częstość powikłań okołoproceduralnych. W grupie 31 osób, u których zakończono terapię lub wykonano co najmniej 3 sesje BPA oceniono skuteczność zabiegów. Autor stwierdził, że seria zabiegów BPA istotnie poprawiła parametry hemodynamiczne (w tym spadek mPAP wyniósł z  $50,7 \pm 10,8$  do  $35,6 \pm 9,3$  mm Hg,  $p < 0,001$ ; nastąpiła istotna redukcja mRAP oraz PVR i istotny wzrost CI), istotnie zmniejszyła stężenia NT-proBNP (o 75% w porównaniu do wartości wyjściowych) oraz hsTnT (o 35%). Uzyskano również istotną poprawę czynnościową mierzoną w skali wg WHO oraz w 6-MWT (wydłużenie dystansu marszu o 27%). Po serii zabiegów BPA stwierdzono także istotną poprawę jakości życia pacjentów ocenianych we wszystkich skalach oraz skalach znormalizowanych względem zdrowej populacji z wyjątkiem odczuwania bólu. Poprawie uległy zarówno sfera fizyczna jak i mentalna. W grupie 18 pacjentów Doktorant analizował wydolność sercowo-płucną za pomocą CPET. Po serii zabiegów BPA poprawie uległy: całkowity czas wysiłku, zwiększyło się całkowite pochłanianie tlenu, poprawiło pochłanianie tlenu na progu beztlenowym, wskaźnik VE/VCO2 slope oraz ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym. Dyskusja, w której autor konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z dotychczasowym piśmiennictwem w dziedzinie BPA wskazuje na dużą wiedzę autora z zakresu poruszanej tematyki. Sformułowane przez Doktoranta wnioski jasno wynikają z przedstawionych wyników. Wniosek drugi wymaga jedynie, moim zdaniem, pewnego przereklamowania stylistycznego.

Z obowiązku recenzenta przedstawić muszę kilka krytycznych uwag dotyczących pracy:

- Interesująca byłaby bardziej szczegółowa ocena czynników wpływających na powikłania okołozabiegowe w formie analizy jedno- i wieloczynnikowej (np. ocena wpływu mPAP, PVR, skali PEPSI, wieku pacjentów, czasu trwania CTEPH, średnicy i liczby poszerzanych naczyń i in.). Brakuje również analizy innych

powikłań związanych z BPA w tym przede wszystkim nefropatii pokontrastowej (contrast-induced nephropathy - CIN). Doktorant opisał wyłącznie powikłania specyficzne dla BPA, a wiadomo, że ilość kontrastu używanego podczas tej procedury jest duża, u chorych z CTEPH zaś często występują czynniki ryzyka rozwoju CIN.

- Zabrakło dokładnej informacji u ilu spośród pacjentów, których oceniano powtórnie miało rzeczywiście ukończoną terapię, a u ilu wykonano jedynie 3 zabiegi BPA. Doktorant słusznie zauważa w rozdziale ograniczenia pracy, że zwykle 3 zabiegi nie wystarczają do osiągnięcia założonych efektów terapeutycznych.
- Autor nie wyjaśnia dlaczego przyjęto arbitralnie jako kryterium zakończenia leczenia takie a nie inne wskaźniki np. mPAP < 35 mm Hg z normalizacją CI i mRAP.
- Zabrakło także informacji o tym, w jakim odsetku zabiegów użyto metod obrazowania wewnątrznaczyniowego lub oceny czynnościowej (pressure wire). Czy zastosowanie tych technik w jakikolwiek sposób wpłynęło na skuteczność zabiegu lub częstość występowania powikłań?
- Choć materiał ilustracyjny zaprezentowany w pracy jest bardzo dobry, zabrakło kilku dodatkowych rycin ilustrujących sam przebieg zabiegu BPA w tym inflacje balonów o różnej średnicy oraz efekty zabiegów (zakontrastowanie śródmiąższowe oraz odpływ żylny).
- Wniosek drugi wymaga, moim zdaniem, niewielkiego przeredagowania. Unikałbym stwierdzenia, że „balonowa angioplastyka płucna jest obarczona podwyższonym ryzykiem zgonu i powikłań okołozabiegowych”. Nie wiadomo bowiem dokładnie w stosunku do czego jest podwyższone to ryzyko. Być może

wystarczy stwierdzić: Modyfikacja techniki BPA oraz przejście przez krzywą uczenia spowodowała istotne zmniejszenie powikłań okołozabiegowych.

- Zauważyłem również kilka drobnych błędów edytorskich np. na stronie 83 – niskie końcowydechowe ciśnienie parcjalne tlenu a powinno być dwutlenku węgla ( $\text{PaCO}_2$ ); strona 32 – nieprawidłowy odnośnik do ryciny 1, powinno być do ryciny 4, w tabeli 3 – w niektórych komórkach jest + zamiast  $\pm$  w opisie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe.

Powyższe uwagi nie wpływają jednakże w żaden znaczący sposób na całościowy obraz tej znakomitej rozprawy doktorskiej szczegółowo analizującej doświadczenia we wprowadzaniu do praktyki klinicznej nowej, innowacyjnej metody terapii. Doktorant opisuje dokładnie technikę oraz wyniki zabiegów BPA na dużej liczbie pacjentów (do tej pory największej poza Japonią) oraz jako pierwszy na świecie analizuje poprawę jakości życia u pacjentów z CTEPH poddanych BPA. Recenzowana praca doktorska może mieć zatem ważne implikacje kliniczne i praktyczne w postępowaniu z chorymi na tę ciężką chorobę. Wartość naukową rozprawy oceniam bardzo wysoko i mam nadzieję, że znajdzie ona wyraz w publikacjach w renomowanych czasopismach międzynarodowych.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska w pełni odpowiada warunkom określonym w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. *O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* oraz wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. med. Szymona Darochy do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnioskuję o przedstawienie rozprawy do wyróżnienia.

  
dr hab. med. Aleksander Araszkiwicz