

dr hab. med. Grzegorz Kopeć

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Kraków 04.03.2017 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Szymona Darochy**

**pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przezskórnej angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-zatorowym”**

Lek. med. Szymon Darocha wraz ze swoim promotorem panem prof. Marcinem Kurzyną i zespołem Kliniki rozpoczął jako pierwszy w Polsce niełatwy program leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) metodą balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA). Pierwszy przypadek skutecznego zabiegu opisał w 2013 roku w Kardiologii Polskiej co zachęciło inne ośrodki nadciśnienia płucnego w Polsce do wdrożenia tej metody. Było to krokiem milowym w leczeniu silnie objawowych pacjentów o znacznie zmniejszonej przez chorobę szansy przeżycia kolejnych kilku lat. Obecnie balonowa angioplastyka tętnic płucnych jest ważną alternatywą terapeutyczną dla pacjentów, u których chirurgiczna ewakuacja zorganizowanych skrzeplin, czyli endarterektomia tętnic płucnych jest niemożliwa.

Rozprawa doktorska jest pracą oryginalną opartą na zebranych przez Doktoranta wynikach a protokół badania uzyskał zgodę odpowiedniej komisji bioetycznej. Na rozprawę składają się następujące rozdziały: wykaz skrótów (2 strony), wprowadzenie (8 stron), cele pracy (1 strona), metodyka (10 stron), wyniki (30 stron), dyskusja (15 stron), ograniczenia pracy (1 strona), wnioski (1 strona), streszczenie w języku polskim i angielskim (10 stron), aneks zawierający zgody komisji bioetycznej oraz licencję na wykorzystanie formularza SF-36, piśmiennictwo (109 pozycji), spis rycin (1 strona), spis tabel (1 strona). Praca zawiera 14 tabel oraz 24 ryciny.

Na wstępie autor podziękował swoim mentorom i współpracownikom, biorącym udział w badaniu, co dobrze podkreśla zespołowy charakter leczenia pacjentów z CTEPH. We wprowadzeniu autor przedstawia definicję, epidemiologię oraz czynniki ryzyka CTEPH. Następnie omawia objawy choroby oraz standardy diagnostyki i leczenia farmakologicznego oraz zabiegowego. Opisuje wyniki pozytywnych i negatywnych prób klinicznych. Szczegółowo opisuje historię zabiegów BPA na świecie wskazując na dużą rolę polskich ośrodków jak również nauczycieli polskich operatorów w tym japońskiego profesora Hiromi'ego Matsubary w jej rozwoju. Przedstawia aktualne możliwości obrazowania tętnic płucnych w tym z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrzwieńcowej oraz optycznej tomografii koherentnej oraz optymalizacji zabiegów BPA.

Cele pracy są przedstawione w postaci 3 jasno i prawidłowo sformułowanych punktów. Autor postawił sobie za zadanie ocenę wpływu BPA na rokowanie pacjentów z CTEPH oraz określenie skuteczności i bezpieczeństwa tych zabiegów.

Praca jest prospektywną, jednośrodkową analizą chorych z CTEPH zakwalifikowanych do zabiegu BPA. Do badania włączono 56 chorych hospitalizowanych w Klinice Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP w latach 2012-2016.

Kwalifikacji do BPA dokonywał zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zespół CTEPH składający się z autorytetów w dziedzinie kardiochirurgii i nadciśnienia płucnego. Doktorant prawidłowo opisuje kryteria włączenia i wykluczenia z badania oraz protokół badania. Następnie opisuje zastosowane metody w tym cewnikowanie serca, sześciominutowy test marszu, oznaczenia laboratoryjne, test spiroergometryczny, badanie jakości życia przy użyciu testu SF-36. Istotny dla dalszych analiz jest szczegółowy opis strategii zabiegowej, która uległa zmianie w toku badania w związku z nowymi doniesieniami w piśmiennictwie oraz zdobywanym doświadczeniem. W kolejny punkcie przedstawiona jest dobrze dobrana grupa kontrolna. Zastosowane metody statystyczne są dobrane właściwie. Ich opis jest systematyczny i nowoczesny.

Wyniki przedstawione są w sposób zrozumiały i przejrzysty, z zachowaniem właściwej kolejności tematycznej, dotyczy to także dyskusji.

Charakterystyka grupy jest dokładna, autor przedstawia szczegółowo zarówno dane z wywiadu, stosowane leczenie oraz wyniki badań dodatkowych. Warto podkreślić jest że większość pacjentów była leczona lekami swoistymi dla nadciśnienia płucnego przed zastosowaniem BPA co jest zgodne z obecnymi standardami postępowania. Większość pacjentów było silnie objawowych: 95% uczestników badania w momencie włączenia miało duszność w zaawansowanej klasie czynnościowej III lub IV. Połowę pacjentów stanowiły osoby > 65 roku życia. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przed leczeniem wynosiło ponad 50 mmHg co z jednej strony wiąże się z dużą śmiertelnością w przypadku niezastosowania leczenia a z drugiej ze zwiększonym ryzykiem powikłań okołozabiegowych. W trakcie trwania programu wykonano łącznie 157 zabiegów PBA. Odsetek zgonów wynosił 5,4% i był porównywalny z danymi z doświadczonych ośrodków japońskich. Autor szczegółowo analizował przyczyny zgonów. Pacjenci, którzy zmarli byli obciążeni wieloma dodatkowymi

schorzeniami a zaproponowane leczenie miało charakter ratujący życie. Analiza powikłań skłoniła zespół do zmiany strategii postępowania w czasie BPA.

Przeżycie chorych leczonych BPA w obserwacji 2-letniej było znacznie lepsze niż chorych z kontrolnej kohorty historycznej leczonych zachowawczo i porównywalne do przeżycia po zabiegach endarterektomii tętnic płucnych.

Powikłania wystąpiły w przypadku około 20% zabiegów. Liczba powikłań zmniejszyła się wraz z zastosowaniem nowej strategii zbiegu. W wyniku średnio 2,8 sesji na pacjenta osiągnięto istotne zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej z 50,7 do 35,6 mmHg oraz poprawę pozostałych parametrów hemodynamicznych, klasy czynnościowej, dystansu w teście 6 minutowego marszu. Istotnie zmniejszyło się stężenie NT-proBNP oraz TnT. Poprawiła się jakość życia pacjentów oraz parametry testu ergospirometrycznego.

Uzyskane dane autor prawidłowo odniósł do światowej i polskiej literatury omawiając zarówno klasyczne prace z analizowanego zakresu jak i najnowsze piśmiennictwo. Warto też zauważyć, że autor krytycznie odniósł się do zebranych wyników przedstawiając ograniczenia pracy.

Doktorant zrealizował wszystkie założone cele badania, na podstawie czego wysunął 3 uzasadnione wnioski. Stwierdził, że:

- przeżycie pacjentów z CTEPH leczonych za pomocą BPA jest lepsze niż chorych leczonych farmakologicznie oraz porównywalne z grupą pacjentów leczonych za pomocą endarterektomii

- BPA jest obarczona podwyższonym ryzykiem zgonu i powikłań okołozabiegowych, ale odpowiednia modyfikacja techniki leczenia BPA istotnie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia

- BPA u chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH skutecznie poprawia wskaźniki kliniczne i czynnościowe, parametry hemodynamiczne krążenia płucnego, wpływa

pozytywnie na stężenie biomarkerów o istotnym znaczeniu rokowniczym oraz poprawia jakość życia i wydolność fizyczną pacjentów.

Uwagę zwraca bardzo dobry styl pisania. Zdania są formułowane w sposób jasny. Podsumowując pragnę stwierdzić, że rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu medycznego, a jej wyniki i wnioski są wiarygodne i mają zastosowanie praktyczne. Nie znajduję też istotnych nieprawidłowości w rozprawie – jedyna uwaga dotyczy stosowania określenia ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, z uwagi na fakt klinowania się balonu cewnika Swana-Ganza w tętnicy płucnej a nie w kapilarach lepiej używać jest określenia ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej. Rozprawa 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. Rekomenduję zatem dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów postępowania o nadanie tytułu doktora nauk medycznych. Proponuję aby praca została wyróżniona z uwagi na nowatorski charakter pracy a także publikację wyników z czasopiśmie o wysokim wskaźniku cytowań.

Jednocześnie korzystając z dużej wiedzy i doświadczenia badawczego Doktoranta chciałbym prosić o odpowiedź na pytanie: 1. Jakie są sposoby leczenia powikłań BPA? 2. Jaki był udział doktoranta w wykonywaniu zabiegów?

Gregorz Kasper