

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farm. Aleksandry Paduszyńskiej „Porównawcza analiza farmakoterapii nadciśnienia tętniczego”

Badania kliniczne realizowane na przestrzeni ostatnich dekad zmieniały podejście do docelowych wartości ciśnienia tętniczego osiąganego w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego - dotyczyło to chorych na nadciśnienie tętnicze zarówno w różnych grupach wiekowych, jak również w różnych sytuacjach klinicznych, a zwłaszcza przy współistnieniu cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, choroby wieńcowej czy przebytego udaru mózgu. Istotna zmiana do podejścia i ustalenia docelowych wartości ciśnienia tętniczego dokonała się na przestrzeni ostatnich lat za sprawą głównie badań znanych pod akronimami ACCORD, SPRINT, SPS3 oraz ich dużych metaanaliz.

Wyniki wspomnianych badań i metaanaliz rzutowały na kształt obowiązujących wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym, a zwłaszcza na rekomendacje European Society of Cardiology i European Society of Hypertension (ESC/ESH) z 2018 roku i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku. Autorzy tych stanowisk z jednej strony zwracają uwagę na konieczność ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego, z drugiej strony jednak wskazują na potencjale niebezpieczeństwo wynikające z obniżenia ciśnienia tętniczego do zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego.

Pomimo szerokiej dostępności, skutecznych i dobrze tolerowanych leków hipotensyjnych, kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskuje się wciąż u zbyt małego odsetka chorych na nadciśnienie tętnicze. Jedną z przyczyn niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego jest niestosowanie się chorych do zaleceń, inną stosunkowo częstą przyczyną jest inercja terapeutyczna. Analizy przekrojowe mogą być pomocne w identyfikacji czynników związanych z brakiem kontroli ciśnienia tętniczego. Przydatne są analizy zwłaszcza obejmujące populacje lokalne gdyż różnice geograficzne, etniczne i sytuacji socjo-ekonomicznej w istotny sposób mogą kształtować przyczyny niezyskiwania docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

Tak jak wspomniałem, obowiązujące wytyczne wskazują również na potencjalne ryzyko wynikające ze zbyt intensywnej terapii nadciśnienia tętniczego. Dowody na zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowych w wyniku nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, w tym u chorych z chorobą wieńcową, są jednak sprzeczne. Dane z badań epidemiologicznych i klinicznych zarówno wskazują na obecność jak i przeczą obecności tzw. krzywej J. Jedną z hipotez wyjaśnia efekt tzw. krzywej J faktem, że osoby w złym stanie ogólnym, z wielochorobowością i niekorzystnym rokowaniem w odniesieniu do przeżycia odległego charakteryzują się z reguły niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Te niskie

wartości ciśnienia tętniczego wynikają ze złego stanu ogólnego chorego a nie ze zbyt intensywnej terapii nadciśnienia tętniczego.

Należy odnotować, że w dostępnej literaturze istnieje stosunkowo niewielka liczba doniesień oceniających czynniki związane uzyskiwaniem kontroli ciśnienia tętniczego w warunkach Polski - dlatego zatem wobec tak aktualnej i ważnej problematyki, żywej dyskusji dotyczącej wartości docelowych ciśnienia tętniczego, badania magister farmacji Aleksandry Paduszyńskiej posiadają ważne znaczenie poznawcze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. „Porównawcza analiza farmakoterapii nadciśnienia tętniczego” napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń a proporcje pomiędzy poszczególnymi działami są odpowiednio zachowane.

W części Wstęp Doktorantka w szerokim zakresie przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący występowania, patogenezę, następstw i leczenia nadciśnienia tętniczego. Doktorantka nie unika, co dowodzi jej dojrzałości naukowej, krytycznego spojrzenia na wyniki opublikowanych dotychczas badań.

Ponadto we Wstępie Doktorantka szczegółowo omawia zagadnienia dotyczące przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Należy podkreślić, że omówienie stanu wiedzy z zakresu poruszanych zagadnień jest nowoczesne i aktualne, a także przejrzyste w sposobie prezentacji. Wstęp wzbogacony jest czytelnymi i dydaktycznymi tabelami i rycinami, które ułatwiają zrozumienie poruszanych zagadnień.

Głównym celem badawczym Doktorantki była ocena wyników leczenia hipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Do szczegółowych celów pracy należało porównanie wpływu zastosowanego leczenia na uzyskane wartości ciśnienia tętniczego, ocena sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego i jego wyników w zależności od płci i grup wiekowych, ocena stopnia stosowania się do zaleceń, określenie czynników ryzyka ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także określenie czynników związanych z obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości niższych 120 mmHg lub 140 mmHg.

Doktorantka opiera swoją pracę na starannie przedstawionym planie, a próbę badaną stanowiło 299 chorych hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze pierwotne. Obserwację odległą po roku przeprowadzono u 230 chorych po roku. Należy podkreślić w tym miejscu trafny dobór badanej grupy pod względem charakterystyki klinicznej.

Protokół badania obejmował analizę danych zebranych podczas hospitalizacji: antropometrycznych, chorób współistniejących, stosowanego leczenia farmakologicznego, wyników badań biochemicznych, a także wyników całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego i badania echokardiograficznego.

Po roku od hospitalizacji przeprowadzono ankietę telefoniczną. Ankieta oparta była na sześciu starannie przygotowanych pytaniach dotyczących kontroli ciśnienia tętniczego, stosowanego leczenia hipotensyjnego i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Opis części metodycznej jest przejrzysty - Doktorantka między innymi dokładnie opisała poszczególne metody. Z obowiązku recenzenta należy jedynie zauważyć, że opis części metodycznej mógłby zostać uzupełniony o definicję rozpoznania nadciśnienia tętniczego oraz liczbę chorych rozważanych wyjściowo do włączenia do badania i wykluczonych na poszczególnych etapach sprawdzania kryteriów włączenia. Zastosowane metody statystyczne nie budzą wątpliwości.

Wyniki pracy są obszernie i przejrzysto przedstawione, poparte są licznymi tabelami i rycinami.

Dyskusja jest obszerna, świadczy o doskonałej znajomości przez magister farmacji Aleksandrę Paduszyńską omawianej problematyki. Na odnotowanie zasługują zwłaszcza część omawiająca charakterystykę stosowanej terapii hipotensyjnej. Doktorantka umiejętnie konfrontuje wyniki własne z wynikami innych badań, w tym przeprowadzonych w Polsce.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na ich podsumowanie, a następnie wysunięcie najważniejszych wniosków:

1. Stwierdzono rozbieżność pomiędzy stosowanymi lekami a aktualnymi zaleceniami w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

2. Nie stwierdzono związku pomiędzy płcią a skutecznością terapii nadciśnienia tętniczego i rokowaniem w obserwacji rocznej.

3. Różnice w liczby monocytów mogą być przydatne w określaniu ryzyka powikłań narządowych i trudnościami w kontroli ciśnienia tętniczego.

4. Cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (parametry echokardiograficzne) związane są z wyższym ryzykiem ponownej hospitalizacji.

5. Na skuteczność prowadzonego leczenia nadciśnienia tętniczego w większym stopniu wpływa większe znaczenie ma przestrzeganie zaleceń przez chorych niż stosowanie określonej grupy leków.

6. Niezależnymi czynnikami ryzyka ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze są wiek i wartości ciśnienia poniżej 120/70 mm Hg.

Po zapoznaniu się z pracą doktorską magister Aleksandry Paduszyńskiej należy - niezależnie od podkreślenia bardzo wysokich jej walorów poznawczych - odnotować należy kilka faktów i szerzej je skomentować.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki - nadających rozprawie oryginalność - należy podjęcie badań nad zagadnieniem o istotnym znaczeniu z uwagi na rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i jego związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Tematyka będąca przedmiotem pracy doktorskiej pozwoliła na uzyskanie oryginalnych wyników i co ważne - kolejne etapy badań były wynikiem realizacji dobrze zaplanowanego protokołu oraz uważnej analizy uzyskiwanych wyników.

Uważam, że jedną z najbardziej interesujących obserwacji Doktorantki jest stwierdzenie związku pomiędzy cechami dysfunkcji rozkurczowej a ryzykiem ponownych hospitalizacji. Ta obserwacja ma żywotne znaczenie z uwagi na dużą i wciąż rosnącą częstość niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzucania w populacji Polski. Przedstawiona praca niewątpliwie stanowi zacznik do dalszych badań w tym kierunku i dyskusji podsumowujących posiadany stan wiedzy.

Uważna lektura rozprawy doktorskiej nasuwa kilka uwag, które nie umniejszają jednak bardzo wysokiej oceny:

- interesującym byłoby porównanie charakterystyki badanej grupy w podziale na trzy podgrupy względem uzyskanej kontroli ciśnienia tętniczego: mniej niż 120 mm Hg, 120-140 mm Hg i więcej niż 140 mm Hg,
- Doktorantka wyodrębniła diuretyki oszczędzające potas (punkt 2.2.5.2) – zdaniem recenzenta powinno się wyodrębnić antagonistów aldosteronu (spironolakton i eplerenon) a skojarzenie amiloridu z hydrocholoriotiazylem uwzględnić w grupie diuretyków tiazydowych,
- Doktorantka nie uwzględniła w grupie diuretyków oszczędzających potas eplerenonu – lek ten nie ma w Unii Europejskiej rejestracji w nadciśnieniu tętniczym, ale stosowany jest u chorych z niewydolnością serca, która może współistnieć z nadciśnieniem tętniczym a także poza wskazaniami rejestracyjnymi w trudnym w kontroli nadciśnieniu tętniczym (lek ten zarejestrowany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego np. w Stanach Zjednoczonych).

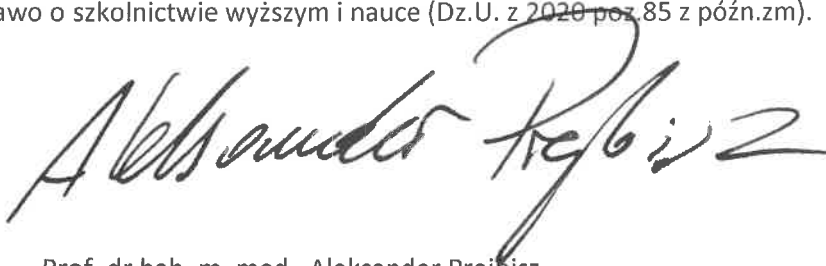
Należy zwrócić uwagę na całość i układ pracy doktorskiej - przejrzysty, metodyczny i dokładny w formułowaniu celów, dyskusji i wniosków. Jak już wspomniano, Wstęp jest napisany ciekawie i nowocześnie, Doktorantka wyselekcjonowała liczne badania stanowiące klasyczne opracowania w poszczególnych, omawianych zagadnieniach. Dyskusja wskazuje, jak niełatwe zagadnienia można poddać starannej analizie i poprzeć logicznym rozumowaniem.

Uważam, że praca magister farmacji Aleksandry Paduszyńskiej stanowi bardzo interesujące studium oparte na rzetelnym 'warsztacie' naukowym i niewątpliwie pogłębia naszą wiedzę o omawianym zagadnieniu.

Podsumowując, wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego we Łodzi o dopuszczenie magister farmacji Aleksandry Paduszyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Chciałbym podkreślić wysoką jakość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz rzetelny i interesujący charakter przeprowadzonych badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz. 85 z późn.zm).

A handwritten signature in black ink, reading "Aleksander Prejbisz". The signature is written in a cursive, flowing style.

Prof. dr hab. m. med. Aleksander Prejbisz

Warszawa, 5 stycznia 2021 r.