



Warszawa, 4 stycznia 2021 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr farm. Aleksandry Padászyńskiej:

### **Porównawcza analiza farmakoterapii nadciśnienia tętniczego**

Nadciśnienie tętnicze należy do najważniejszych, a zarazem najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zgodnie z wynikami badań NATPOL i WOBASZ, nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około jednej trzeciej dorosłych Polaków. Nadciśnienie tętnicze jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu (zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego), niewydolności serca, przewlekłych i ostrych zespołów wieńcowych, przewlekłej choroby nerek i retinopatii. Jednocześnie nadciśnienie tętnicze należy do modyfikowalnych czynników ryzyka, które można kontrolować przy pomocy odpowiedniego stylu życia i farmakoterapii. W ostatnich latach ukazało się kilka ważnych dokumentów (w tym m.in. wytyczne europejskie ESC/ESH 2018 i wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2019) porządkujących kryteria rozpoznania i zasady farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, a także docelowe wartości ciśnienia w poszczególnych grupach chorych. W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** mgr farm. Aleksandry Padászyńskiej oceniam jako bardzo aktualny, ważny poznawczo i mający istotne implikacje kliniczne.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, obejmuje 120 stron, 60 tabel i 10 rycin (schematów i wykresów). Bibliografia zawiera 148 dobrze dobrane pozycje piśmiennictwa. Całość została zredagowana wyjątkowo starannie i przejrzysto.

**Tytuł pracy** właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

**Wstęp**, obejmujący 31 stron i w sposób przejrzysty podzielony na kilka podrozdziałów, stanowi bardzo wartościowy element rozprawy - kompendium wiedzy na temat definicji, epidemiologii i leczenia nadciśnienia tętniczego, wzbogacone o autorskie ryciny, dobrze ilustrujące epidemiologię nadciśnienia tętniczego w Polsce. Szczególnie cennym fragmentem

wstępu jest część dotycząca farmakoterapii i dostępnych w Polsce leków hipotensyjnych, w tym zwłaszcza preparatów złożonych - dostępne w Polsce skojarzenia substancji hipotensyjnych. Doktorantka przedstawiła w postaci szczegółowych, a jednocześnie bardzo przejrzystych i praktycznych, autorskich tabel, które mogłyby być bardzo przydatne lekarzom w codziennej pracy w poradni. Istotną część wstępu zajmuje także fragment dotyczący przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów i metod poprawy współpracy lekarz-pacjent, co jest niezmiernie ważne szczególnie w kontekście leczenia nadciśnienia tętniczego. W opinii recenzentki wstęp mógłby być rozszerzony o znaczenie całodobowego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM) i badania echokardiograficznego (w tym oceny funkcji rozkurczowej lewej komory) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, tym bardziej, że analiza wyników tych badań stanowiła istotny aspekt niniejszej rozprawy doktorskiej. Jednak brak takich podrozdziałów nie umniejsza wartości tej części rozprawy jako bardzo cennego wprowadzenia, posiadającego istotne walory poznawcze.

**Cele naukowe pracy** zostały sformułowane zwięźle i jednoznacznie. Doktorantka wyodrębniła jeden główny cel pracy i 5 celów szczegółowych.

**Metody** zostały opisane rzeczowo i przejrzysto. Do badania włączono 299 osób hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, u których rozpoznano pierwotne nadciśnienie tętnicze. Ponieważ nie zostało to wprost opisane w metodologii, pozwolę sobie w tym miejscu skierować **trzy pytania do Doktorantki:**

- 1) Czy rekrutacja pacjentów do badania miała charakter retrospektywny czy prospektywny (tzn. do badania włączani byli wszyscy kolejni pacjenci od przyjętej daty rozpoczęcia badania)?
- 2) W jakich latach prowadzone było badanie?
- 3) Czy do badania włączano wszystkich pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanych w klinice, niezależnie od trybu (ostry vs planowy) i powodu hospitalizacji (np. ostry zespół wieńcowy, zaostrzenie objawów niewydolności serca, wszczepienie układu stymulującego serca, etc.)?

Dalsza część metodologii została opisana jednoznacznie. Zwraca uwagę szeroki zakres analizowanych parametrów: szczegółowe dane kliniczne, parametry antropometryczne, badania laboratoryjne (morfologia i badania biochemiczne), wyniki całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM) oraz badania echokardiograficznego,

obejmującego także nowoczesne techniki obrazowania, w tym ocenę odkształcenia podłużnego lewej komory. Taki dobór analizowanych parametrów świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu klinicznym Doktorantki, pomimo iż nie jest Ona absolwentką kierunku lekarskiego. Niewątpliwie duża w tym zasługa Promotorki pracy, Pani Profesor Agaty Bieleckiej-Dąbrowy, uznanego naukowca, wybitnej klinicystki i echokardiografistki.

Metodykę przedstawiono bardzo starannie ze szczegółowym omówieniem analizowanych parametrów i metodyki oznaczeń. Po roku od hospitalizacji u 230 pacjentów przeprowadzono rozmowę telefoniczną, w której oceniano kontrolę ciśnienia tętniczego, przestrzeganie zaleceń lekarskich i przebyte hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

**Wyniki** zostały przedstawione bardzo starannie i przejrzysto w postaci tabel i wykresów. Pierwsza część przedstawionych wyników dotyczy charakterystyki badanej grupy i ma postać statystyki opisowej. Zdecydowaną większość grupy badanej, bo aż 69%, stanowiły kobiety, co może dziwić w kontekście epidemiologii nadciśnienia tętniczego, ale jest zapewne związane z profilem ośrodka, w którym prowadzone było badanie. Zgodnie z przewidywaniami średnia wieku w grupie kobiet była wyższa niż w grupie mężczyzn. Nadwagę lub otyłość stwierdzono aż u 79% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez istotnych różnic w zakresie wskaźnika masy ciała pomiędzy kobietami a mężczyznami. Znaczna część pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obciążona była schorzeniami współistniejącymi, mogącymi wpływać na wybór terapii hipotensyjnej. Bardzo ważne z epidemiologicznego punktu widzenia są wyniki badań dodatkowych (badań laboratoryjnych, ABPM i badania echokardiograficznego). W odniesieniu do interpretacji wartości stężeń cholesterolu frakcji o niskiej gęstości (LDL) interesująca byłaby informacja, jak odsetek pacjentów osiągnął swoje docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kolejny fragment tej części rozprawy odnosi się już bezpośrednio do farmakoterapii hipotensyjnej i pozahipotensyjnej - zarówno stosowanej przed obecną hospitalizacją, jak i zaleconej przy wypisie ze szpitala, z oceną modyfikacji tej farmakoterapii w trakcie hospitalizacji. Jest to jedna z najbardziej wartościowych części rozprawy, istotnie wzbogacająca naszą wiedzę o praktyce leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce. U większości pacjentów stosowano (zgodnie z obowiązującymi zaleceniami) inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensynowego. Duża częstość

stosowania beta-adrenolityków w badanej grupie wynikała zapewne ze współistnienia takich schorzeń jak niewydolność serca, choroba wieńcowa czy zaburzenia rytmu serca u znacznego odsetka pacjentów. Pozytywną obserwacją jest fakt preferowania przez lekarzy diuretyków tiazydopodobnych zamiast tiazydowych, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Aż 10% chorych przy wypisie otrzymywało alfa-adrenolityki, co różni się z zalecanym obecnie sposobem postępowania, nawet u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, u których lekami z wyboru powinny być w tej sytuacji alfa-adrenolityki uroselektywne, pozbawione działania hipotensyjnego, a leczenie nadciśnienia tętniczego powinno opierać się na innych grupach leków. Niestety tylko jedna piąta chorych przyjmowała złożone preparaty hipotensyjne. Zwraca także uwagę fakt, że jedynie 57% pacjentów otrzymało przy wypisie ze szpitala statynę, mimo iż średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 100 mg/dl u mężczyzn i 97 mg/dl u kobiet, a biorąc pod uwagę wiek i choroby współistniejące, większość osób z badanej grupy należała zapewne do kategorii wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, dla których docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL wynoszą odpowiednio poniżej 70 i poniżej 55 mg/dl (choć możliwe, że rekrutacja pacjentów miała miejsce jeszcze wówczas, gdy docelowe stężenia cholesterolu LDL zgodnie z poprzednimi wytycznymi były odpowiednio wyższe). Jedynie u 4% pacjentów zastosowano przy wypisie inne leki hipolipemizujące. Powyższe wyniki są niezwykle istotne z punktu widzenia oceny zgodności codziennej praktyki leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z obowiązującymi wytycznymi.

Trzecia część tego rozdziału dotyczy wyników ankiety telefonicznej. Zgodnie z nią wartości ciśnienia poniżej 140/90 mmHg w pomiarach domowych zgłosiło 78% pacjentów. Wartości ciśnienia poniżej 140/90 mmHg w gabinecie lekarskim są pierwszym celem terapii hipotensyjnej. W przypadku pomiarów domowych bardziej odpowiednim progiem mogłyby być wartości poniżej 135/85 mmHg, o czym zresztą Doktorantka sama wspomina w podrozdziale „Ograniczenia badania”. Ograniczeniem badania jest także ocena skuteczności terapii hipotensyjnej w oparciu o odpowiedzi pacjenta w rozmowie telefonicznej, bez analizy dzienniczka samokontroli ciśnienia tętniczego chorego lub (optymalnie) wykonania ABPM. Podobnie, za ograniczenie badania należy uznać ocenę *compliance* jedynie przy pomocy pytania „Czy zawsze stosuje Pan/Pani leki zgodnie z zaleceniami?”. Na to pytanie twierdząco odpowiedziało aż 92% respondentów - wyniki wcześniejszych badań (w tym przedstawionych przez Doktorantkę we Wstępie) sugerują jednak, że faktyczna adherencja do terapii mogła być w tej grupie znacznie niższa. Aż 19% pacjentów wymagało ponownej hospitalizacji z przyczyn

sercowo-naczyniowych w rocznej obserwacji, co wynikało zapewne z wysokiej częstości chorób współistniejących w badanej grupie (istotnie częściej byli hospitalizowani m.in. pacjenci z wywiadem choroby wieńcowej). W opinii recenzentki fakt, że badanie było prowadzone w heterogennej grupie chorych oraz że ocena wartości ciśnienia tętniczego dokonana była jedynie w oparciu o wartości raportowane przez pacjentów w trakcie rozmowy telefonicznej sprawia, że porównanie grup pacjentów z wartościami ciśnień powyżej i poniżej 120/70 mmHg, a także analizy predyktorów wartości ciśnienia poniżej 120/70 mmHg stanowią najmniej cenny poznawczo aspekt niniejszej rozprawy doktorskiej.

**Dyskusja** obejmuje 12 stron i została podzielona na podrozdziały, w których Doktorantka omawia kolejno uzyskane wyniki w świetle starannie dobranych pozycji piśmiennictwa, dokonując właściwej ich interpretacji. Odwołuje się przy tym do licznych danych literaturowych i aktualnych wytycznych towarzystw kardiologicznych i hipertensjologicznych. W części dotyczącej zależności między wartościami ciśnienia tętniczego a wskaźnikiem masy ciała, Doktorantka nawiązuje do wyników swojego wcześniejszego badania, opublikowanych w międzynarodowym, recenzowanym czasopiśmie z Impact Factor.

W Dyskusji Doktorantka zwraca uwagę na różnice w charakterystyce klinicznej i farmakoterapii grupy objętej badaniem własnym w porównaniu do innych populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowo identyfikuje przyczyny tych różnic. Wskazuje także potencjalne przyczyny niskiego udziału terapii złożonej w leczeniu hipotensyjnym w badanej grupie. Analizuje czynniki ryzyka ponownych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Doktorantka prowadzi dyskusję w sposób bardzo dojrzały i świadczący o bardzo dobrej znajomości i dogłębnym zrozumieniu omawianych zagadnień, co zasługuje na tym większe uznanie, że Doktorantka nie jest absolwentką kierunku lekarskiego. Widać tu niewątpliwie rolę Promotorki Pani Profesor Agaty Bieleckiej-Dąbrowy - znakomitego naukowca, klinicysty i dydaktyka.

**Ograniczenia pracy** stanowią ważny fragment Dyskusji i świadczą o dojrzałości naukowej Doktorantki. Obejmują one większość zastrzeżeń wymienionych wyżej przez recenzentkę.

**Wnioski** odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania.

**Streszczenia** w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko. Nieliczne, wymienione wyżej zastrzeżenia dotyczące pewnych aspektów metodologii czy interpretacji wyników nie umniejszają wysokiego poziomu merytorycznego rozprawy i jej dużych walorów poznawczych. Na szczególną uwagę zasługuje niezwykła staranność w zebraniu dużej ilości danych, klarowność w przedstawieniu wyników pracy i właściwa interpretacja uzyskanych wyników w odniesieniu do rzeczywistości klinicznej. Wyniki rozprawy Doktorantki wzbogacają naszą wiedzę na temat charakterystyki klinicznej i leczenia hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce, i mogą stanowić podstawę do planowania przyszłych badań w populacji polskich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**Podsumowując**, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone 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 (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie mgr farm. Aleksandry Paduszyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy i jej ważne implikacje dla praktyki klinicznej, wnoszę o wyróżnienie pracy.

*A. Kapłon-Cieślicka*

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego