



Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
ul. Dębinki 7c
80-952 Gdańsk

Tel.: /058/ 349 – 2527
Fax: /058/ 349 – 2601

Recenzja pracy doktorskiej lekarz **Magdaleny Polaczyk** zatytułowanej:

„Nietolerancja leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, częstość jej występowania i czynniki determinujące”

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych i częstość jej występowania stale się zwiększa. O ile w 2000 roku nadciśnienie rozpoznawano na świecie u około 972 mln osób, to szacuje się, że w 2025 roku liczba ta wzrośnie do ponad 1,5 mld. W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia nadciśnienie jest wymieniane jako główna przyczyna zgonów na świecie, przed paleniem tytoniu, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, lipidowej. Szacuje się, że w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpi około 32% dorosłej populacji, czyli około 10 mln osób. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego zwiększa się z wiekiem.

Podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest nie tylko dobra kontrola ciśnienia tętniczego, ale i redukcja ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Najczęstsze powikłania nadciśnienia tętniczego, odpowiadające za dużą śmiertelność, to choroby serca, naczyń i nerek. Powikłania sercowe w przebiegu nadciśnienia tworzą swoiste kontinuum — od przerostu lewej komory serca poprzez chorobę wieńcową i zawał mięśnia sercowego, po krańcową niewydolność serca. Najpoważniejszym z powikłań naczyniowych jest naczyniowa choroba mózgu pod postacią udaru bądź przejściowego incydentu niedokrwiennego. Szacuje się, że przyczyną nawet 50% udarów mózgu i przypadków choroby wieńcowej jest nadciśnienie tętnicze.

Terapia nadciśnienia, która składa się z leczenia nefarmakologicznego i farmakologicznego, to nie lada wyzwanie. Szacuje się, że po roku ok 50% pacjentów zarzuca zaproponowane leczenie. Jedną z wiodących przyczyn, braku skuteczności terapii hipotensyjnej są działania niepożądane leków, prowadzące do zaprzestania terapii. W metaanalizie Thomopoulou i Paratiego wykazano, że poza antagonistami receptora angiotensynowego, wszystkie klasy leków przeciwnadciśnieniowych

zwiększają ryzyko odstawienia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska stanowi cykl 3 prac oryginalnych powiązanych tematycznie, opublikowanych w międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się na listach MEiN, indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na Liście Filadelfijskiej (Journal Citation Reports - JCR). Łączny wskaźnik oddziaływania: 12.638.

1. **Magdalena Bijak**, Agnieszka Olszanecka, Ewa Pałczyńska, Danuta Czarnecka, Marek Rajzer, Katarzyna Stolarz-Skrzypek. „Factors determining acceptance of illness in patients with arterial hypertension and comorbidities.” *Kardiol Pol.* 2021 Apr 23;79(4):426-433. **IF - 3,71, punktacja MNiSW - 100 punktów**
2. **Magdalena Polaczyk**, Agnieszka Olszanecka, Wiktoria Wojciechowska, Marek Rajzer, Katarzyna Stolarz-Skrzypek „The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities”. *Kardiol Pol.* 2022;80(11):1094-1103. **IF - 3,71, punktacja MNiSW - 100 punktów.**
3. **Magdalena Polaczyk**, Agnieszka Olszanecka, Wiktoria Wojciechowska, Marek Rajzer, Katarzyna Stolarz-Skrzypek „ Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors ”. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Jan 5:16399. **IF – 5,218, punktacja MNiSW - 140 punktów.**

We wszystkich Doktorantka jest pierwszą autorką. Udział Doktorantki w każdej publikacji oraz zgoda pozostałych Autorów na przedłożenie publikacji, został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów, załączonymi do przedstawionej pracy doktorskiej. Wybór tematu cyklu prac, a mianowicie, jakość tolerancji leków, jej wpływ na dyskontynuację terapii hipotensyjnej i czynniki ją determinujące, jest niezwykle aktualny i zasługuje na uwagę, co potwierdza fakt, że zostały one przyjęte do publikacji w czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym.

Rozprawa posiada typowy układ dla dysertacji stanowiących cykl artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Liczy 75 stron, co stanowi objętość adekwatną do przedstawienia omawianych w rozprawie zagadnień. Praca zawiera, obok kopii opublikowanych prac, następujące rozdziały: wstęp, cele pracy, materiał

badawczy, wyniki, dyskusje, podsumowanie i wnioski, spis piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia autorów o wkładzie pracy w publikacje wchodzące w skład dzieła. Eksperyment medyczny będący podstawą rozprawy został bardzo starannie zaplanowany i wykonany. Praca ma zwartą, konsekwentną strukturę i jest napisana przystępnym, zrozumiałym językiem.

We wstępie Doktorantka w przystępny sposób zapoznała czytelnika z aktualną wiedzą dotyczącą nadciśnienia tętniczego – częstością jego występowania, powikłaniami, skutecznością terapii przeciwnadciśnieniowej oraz problemem tolerancji leków i ich działań niepożądanych w oparciu o aktualne doniesienia z literatury światowej.

Treść tej części pracy doktorskiej wskazuje na bardzo dobre przygotowanie do pracy badawczej.

Stąd w oparciu o omówione we wstępie przesłanki, Autorka sformułowała cele pracy:

1. Analiza czynników determinujących akceptację choroby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi.
2. Ocena częstości występowania objawów niepożądanych polekowych u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi.
3. Analiza częstości występowania nietolerancji wielolekowej i czynników ją determinujących u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi.

Publikacja 1 - „Factors determining acceptance of illness in patients with arterial hypertension and comorbidities.”

Analizą objęto grupę 532 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi. W badaniu posłużono się standaryzowanym kwestionariuszem skali akceptacji choroby AIS oraz autorską ankietą dotyczącą występowania polekowych zdarzeń niepożądanych. Wysoki poziom akceptacji choroby odnotowano u 45%

badanych, a średni u 46%. Pacjenci o różnym poziomie akceptacji choroby wykazywali różnice w: czasie trwania NT, liczbie chorób układu krążenia i wszystkich chorób, częstości występowania zaburzeń psychicznych oraz liczbie przyjmowanych leków. Liczba chorób sercowo-naczyniowych była istotnie niższa u pacjentów z wysokim poziomem akceptacji choroby niż u osób ze słabą akceptacją. Czas trwania choroby u pacjentów z wysokim poziomem akceptacji choroby był istotnie krótszy niż u pacjentów z przeciętną akceptacją. Konkludując poziom akceptacji choroby był powiązany z czasem trwania choroby, liczbą zachorowań i liczbą przyjmowanych leków.

Publikacja 2 - „The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities.”

Grupę stanowiło 1000 pacjentów poradni nadciśnienia tętniczego lub hospitalizowanych w oddziale klinicznym z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Do celów badania posłużono się strukturyzowaną autorską ankietą dotyczącą danych demograficznych i klinicznych pacjenta, w tym występowania obecnie lub w przeszłości zdarzeń niepożądanych polekowych. Wykazano, że kobiety częściej zgłaszały działania niepożądane leku. Starszy wiek i obecność jakichkolwiek chorób układu oddechowego zwiększały ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku u kobiet, natomiast u mężczyzn ryzyko zwiększało głównie występowanie hipercholesterolemii lub innych chorób metabolicznych.

Publikacja 3 - „Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors .”

Badaniem objęto łącznie 1 000 osób, w tym 560 kobiet i 440 mężczyzn. Do celów tego badania również posłużono się strukturyzowaną autorską ankietą dotyczącą danych

demograficznych i klinicznych pacjenta, w tym występowania obecnie lub w przeszłości zdarzeń niepożądanych polekowych. Nietolerancja jakichkolwiek leków dotyczyła 48% badanych, najczęściej była to nietolerancja na 1 lek (32%). Okazało się, że wielolekowa nietolerancja leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest zjawiskiem powszechnym i częściej dotyka kobiety oraz pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby. Choroby współistniejące zwiększają ryzyko MDIS. Ryzyko jej wystąpienia jest silnie związane ze stosowaniem leków przeciwbólowych, β -blokerów, leków przeciwplatek i antybiotyków (grupy).

W dyskusji Doktorantka wykazała się wiedzą na temat będący istotą ocenianej rozprawy. Dyskusja jest napisana w sposób logiczny i spójny. Uzyskane zależności wnikliwie przedyskutowano i porównano z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Sposób omówienia uzyskanych wyników, świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta.

W oparciu o zebrane wyniki Doktorantka wysnuła następujące wnioski - (cytuje za rozprawą):

1. Pacjenci z dłuższym czasem trwania nadciśnienia tętniczego, większą liczbą chorób współistniejących i zażywanych leków oraz doświadczający występowania polekowych zdarzeń niepożądanych charakteryzują się mniejszą akceptacją choroby. Wymagają szczególnego wsparcia personelu medycznego w zakresie uzyskania i utrzymania dobrej akceptacji choroby, co przełoży się na odpowiednie stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza [Publikacja 1].
2. U kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi stwierdza się częste występowanie polekowych zdarzeń niepożądanych w wywiadzie, przy czym częściej zdarzenia niepożądane zgłaszają kobiety. Wiek oraz współistnienie chorób układu oddechowego zwiększają ryzyko występowania objawów niepożądanych polekowych u kobiet, natomiast u mężczyzn wzrost ryzyka jest związany z występowaniem hiperlipidemii lub chorób metabolicznych [Publikacja 2].

3. Występowanie nietolerancji wielolekowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest częste i dotyczy częściej kobiet oraz pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby. Choroby współistniejące inne niż kardiologiczne zwiększają ryzyko wystąpienia nietolerancji wielolekowej, szczególnie choroby układu oddechowego, pokarmowego, choroby reumatologiczne oraz endokrynologiczne. Ryzyko nietolerancji wielolekowej jest najsilniej związane ze stosowaniem leków przeciwbólowych, beta-blokerów oraz leków przeciwplatek i antybiotyków [Publikacja 3].

Wnioski są wyważone i znajdują odpowiednie poparcie w wynikach załączonych publikacji. Analiza wyników badań będących podstawą przygotowania 3 publikacji wchodzących w skład przedstawionego jako rozprawa doktorska cyklu wykazała znaczący odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy doświadczyli w przeszłości występowania niepożądanych objawów polekowych. Szczegółowe analizy materiału pozwoliły wskazać podgrupy pacjentów, którzy są szczególnie narażeni na występowanie nietolerancji leków, w tym nietolerancji wielolekowej, a przez to na unikanie stosowania zaleconych leków.

Ponieważ prace zostały pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów podczas procesu publikacji, ich wartość merytoryczna nie podlega dyskusji.

Do rozprawy nie mam uwag merytorycznych

Podsumowując, przedłożona do oceny rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w artykule 18 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. z 2021r poz. 487 z późn.zm.).

Wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lekarz Magdaleny Polaczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o wyróżnienie pracy.

Uzasadnienie:

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Przedstawiona rozprawa doktorska ma dużą wartość merytoryczną potwierdzoną publikacjami (IF 12.638, punktacja MNiSW 340).

Opublikowane wyniki wnoszą znaczący i nowatorski wkład w wiedzę w zakresie tolerancji leków hipotensyjnych a wnioski z prac mogą być wdrożone do codziennej praktyki klinicznej.

Rozprawa dowodzi szerokiej wiedzy kandydatki do stopnia naukowego doktora oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej zwieńczonej sukcesem w postaci publikacji w impaktowanych periodykach medycznych.

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska
hipertensjolog, diabetolog
specjalista chorób wewnętrznych
Nr 9046591

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska

Gdańsk, 04.09.2023 r.

