



Dr hab. med. Jacek Lewandowski  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarki Magdaleny Marii Polaczyk zatytułowanej: **„Drug intolerance in patients with hypertension, its prevalence and determining factors.” (Nietolerancja leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, częstość jej występowania i czynniki determinujące).**

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najszerzej rozpowszechnionych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W wielu krajach uprzemysłowionych, w tym w Polsce choruje na nie około 1/3 dorosłej populacji. Ponieważ nieleczone nadciśnienie tętnicze sprzyja rozwojowi licznych powikłań kluczowe pozostaje jego wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie. W wielu krajach identyfikacja osób chorych jest niska. Również liczba osób z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym otrzymujących leczenie i osiągających zalecane wartości ciśnienia jest niezadowalająca. Wymienia się liczne przyczyny takiego stanu rzeczy, w tym dla przykładu niedostateczny dostęp do służby zdrowia, koszty leczenia oraz brak współpracy chorych. Ostatnia z przyczyn jest determinowana między innymi niską akceptacją choroby, jej przewlekłością i niskim stopniem dolegliwości jak również czynnikami farmakologicznymi. Tu należy wymienić konieczność regularnego przyjmowania leków oraz obawę przed ich działaniami niepożądanymi. W przedstawionej do recenzji dysertacji Doktorantka obrała za cel swoich badań kwestię akceptacji nadciśnienia tętniczego jako choroby, jak i częstość oraz przyczyny nietolerancji leków u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współchorobowością. Wybór przedmiotu badań przez Doktorantkę uważam za uzasadniony. Wpisuje się on w aktualny trend badań i jest ważny z naukowego punktu widzenia. Badane kwestie mogą być jeszcze ważniejsze z praktycznego punktu widzenia. W dobie szerokiego rozpowszechnienia nadciśnienia, przewlekłego stosowania wielu leków i coraz bardziej restrykcyjnych celów terapeutycznych odpowiedzi na zadane w badaniach pytania są szczególnie ważne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska lekarki Magdaleny Marii Polaczyk zatytułowana: „Drug intolerance in patients with hypertension, its prevalence and determining factors.” (Nietolerancja leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, częstość jej występowania i czynniki determinujące) została wykonana w I Klinice Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Katarzyny Stolarz-Skrzypek. Na przedstawioną do recenzji pracę doktorską składa się cykl trzech oryginalnych publikacji o łącznym wskaźniku oddziaływania (IF) równym: 12.638 oraz 340 pkt MNiSW. Są to następujące publikacje:

1/ Bijak M, Olszanecka A, Pałczyńska E, Czarnecka D, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K. Factors determining acceptance of illness in patients with arterial hypertension and comorbidities. *Kardiol Pol.* 2021 Apr 23;79(4):426-433. doi: 10.33963/KP.15860.

2/ Polaczyk M, Olszanecka A, Wojciechowska W, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K. The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities. *Kardiol Pol.* 2022; 80(11):1094-1103. doi: 10.33963/KP.a2022.0232.

3/ Polaczyk M, Olszanecka A, Wojciechowska W, Rajzer M, Stolarz-Skrzypek K. Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Mar 29;133(3):16399. doi: 10.20452/pamw.16399.

We wszystkich wymienionych publikacjach Doktorantka jest, co zasługuje na podkreślenie, pierwszą autorką. Publikacje wchodzące w skład dysertacji zostały opisane w pracy doktorskiej jako monotematyczne opracowanie.

We wstępie dysertacji Doktorantka przedstawiła w skrócie dane epidemiologiczne i kliniczne dotyczące nadciśnienia tętniczego. Zarysowano tu również kwestię akceptacji choroby, jej konsekwencji zdrowotnych i społecznych oraz wpływu nadciśnienia na jakość życia. Znaczną część wstępu poświęcono farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Zwrócono uwagę, że u wielu chorych pomimo leczenia obserwuje się niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego. Brak kontroli może wynikać między innymi z występowania działań niepożądanych leków. Zjawisko to jest tym częstsze im chorzy stosują większą ilość leków, zarówno hipotensyjnych jak i podawanych z powodu chorób współistniejących. Może to być podstawą

do rozpoznania zespołu nietolerancji wielolekowej (MIDS, multiple drugs intolerance syndrome). Wstęp stanowi krótkie, ale w pełni wystarczające uzasadnienie powodów dla których zostały podjęte badania.

W kolejnym rozdziale Doktorantka formułuje cele pracy. Pierwszym z nich jest analiza czynników determinujących akceptację choroby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi. Drugim celem jest ocena częstości występowania polekowych objawów niepożądanych u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi a trzecim analiza częstości występowania nietolerancji wielolekowej i czynników ją determinujących u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi.

W rozdziale trzecim Doktorantka przedstawia materiał badawczy i metodykę badania. Znalazły się tu typowo opisy kryteriów włączenia i wyłączenia chorych z badania, zgoda komisji bioetycznej, przegląd zastosowanych narzędzi badawczych, w tym autorskiej ankiety oraz skala akceptacji choroby. Przedstawiono również wykorzystane w badaniach metody analizy statystycznej.

W dalszej części Doktorantka przedstawia dane bibliometryczne artykułów włączonych do dysertacji i zamieszcza skany manuskryptów.

W pierwszej z omawianego cyklu publikacji pt: Factors determining acceptance of illness in patients with arterial hypertension and comorbidities badano czynniki wpływające na akceptację choroby przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. U wielu chorych konieczność bezterminowego leczenia nadciśnienia połączona z ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego stanowi znaczne obciążenie psychiczne i somatyczne. Dodatkowo na postrzeganie stanu zdrowia może mieć wpływ częsta polipragmazja, która dodatkowo zwiększa ryzyko polekowych działań niepożądanych. W badaniu uczestniczyło 532 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Wykorzystano wystandaryzowany kwestionariusz Skali Akceptacji Choroby oraz kwestionariusz ankiety opracowany przez autorów. Skala Akceptacji Choroby pozwala sklasyfikować akceptację choroby jako wysoką (30-40 punktów), średnią (19-29 punktów) lub niską (8-18 punktów).

Wysoki poziom akceptacji choroby odnotowano u 45%, średni zaś u 46% badanych. Pacjenci o różnym poziomie akceptacji choroby wykazywali różnice w zakresie: czasu trwania

nadciśnienia tętniczego, liczby chorób układu krążenia i wszystkich chorób, częstości występowania zaburzeń psychicznych oraz liczby przyjmowanych leków. Liczba chorób sercowo-naczyniowych była istotnie mniejsza u pacjentów z wysokim niż u tych z niskim poziomem akceptacji choroby. Czas trwania choroby u pacjentów z wysokim poziomem akceptacji choroby był istotnie krótszy niż u pacjentów z przeciętnym poziomem akceptacji. W podsumowaniu wyników stwierdzono, że poziom akceptacji choroby jest skorelowany z czasem trwania choroby, liczbą współistniejących chorób oraz ilością przyjmowanych leków.

W drugiej publikacji pt: The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities oceniono częstość występowania działań niepożądanych u kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi oraz zbadano jakie czynniki predysponują do wystąpienia działań niepożądanych z uwzględnieniem podziału na płeć.

Do badania zakwalifikowano kolejnych hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego oraz pacjentów leczonych w poradni nadciśnienia. Do zebrania danych demograficznych i klinicznych chorych oraz obecnych lub przeszłych przypadków działań niepożądanych leków wykorzystano ustrukturyzowany kwestionariusz.

W badaniu wzięło udział łącznie 560 kobiet i 440 mężczyzn w średnim wieku (SD) 62,84 (14,96) lat. W charakterystyce grup stwierdzono, że kobiety były starsze od mężczyzn, miały dłuższy wywiad nadciśnienia i rzadziej chorowały na inne choroby układu krążenia. Kobiety natomiast częściej zgłaszały działania niepożądane leków. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków u kobiet wzrastało wraz z wiekiem ( $P = 0,03$ ) oraz współistnieniem jakiegokolwiek choroby układu oddechowego ( $P = 0,04$ ). W przypadku płci męskiej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zwiększało się wraz z występowaniem hipercholesterolemii ( $P = 0,03$ ) oraz współistnieniem jakichkolwiek analizowanych chorób metabolicznych ( $P = 0,04$ ).

A zatem w podsumowaniu badania stwierdzono, że działania niepożądane leków częściej zgłaszały kobiety a starszy wiek i obecność jakiegokolwiek choroby układu oddechowego zwiększały u nich ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków. Z kolei u mężczyzn ryzyko to zwiększała głównie obecność hipercholesterolemii lub innych chorób metabolicznych.

W trzeciej pracy pt: Multiple drug intolerance in patients with arterial hypertension: prevalence and determining factors oceniano częstość występowania zespołu nietolerancji wielolekowej (MDIS), definiowanego jako reakcje niepożądane na 3 lub więcej klas leków, wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo określano czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu.

W badaniu analizowano tę sama grupę chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem nadciśnienia oraz chorych pozostających pod stałą opieką poradni nadciśnienia tętniczego co w badaniu poprzednim. Do zebrania danych Autorzy wykorzystali ustrukturyzowany, kwestionariusz, który pozwalał na zebranie danych demograficznych i klinicznych, w tym obecnej lub przeszłej historii działań niepożądanych leków.

Ostatecznie uzyskano wyniki od 1000 pacjentów, w tym 560 kobiet. Średni wiek (SD) badanych wynosił 62,8 (14,9) lat. U 80 pacjentów (8%) stwierdzono zespół MDIS. Zauważono, że w tej grupie było więcej kobiet niż w całej badanej populacji (71% vs 55%;  $p = 0,01$ ). Pacjenci z zespołem MDIS mieli dłuższą historię nadciśnienia tętniczego (mediana 15 vs 10 lat;  $p = 0,01$ ) i częściej cierpieli na choroby układu oddechowego ( $p = 0,01$ ), żołądkowo-jelitowego ( $p = 0,003$ ), choroby reumatyczne ( $p < 0,001$ ), i endokrynologiczne ( $P = 0,01$ ). Ryzyko MDIS było największe przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwbólowych, a następnie  $\beta$ -adrenolityków, leków przeciwplatekcyjnych i antybiotyków.

W podsumowaniu wyników badania stwierdzono, że zespół MDIS u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest częsty i częściej dotyczy kobiet oraz chorych z dłuższym czasem trwania choroby. Choroby współistniejące zwiększają ryzyko MDIS. Jego ryzyko jest silnie związane ze stosowaniem leków przeciwbólowych,  $\beta$ -adrenolityków, leków przeciwplatekcyjnych i antybiotyków.

Ponieważ wszystkie przedstawione prace były już recenzowane przed opublikowaniem w czasopiśmie medycznym pozwolę sobie tylko na drobne komentarze i pytania.

Do pierwszej pracy mam następujące pytania:

Czy udział chorych pozostających w ośrodku o wysokim stopniu referencyjności mógł mieć wpływ na wyniki badania? Chorzy w ośrodkach referencyjnych bywają lepiej zaopiekowani i charakteryzują się wyższym stopniem edukacji.

Czy uzyskane wyniki różniłyby się w przypadku analizy zależnie od wykształcenia i w podgrupach wiekowych?

Czy Doktorantka oceniała albo zamierza zbadać wpływ kontroli ciśnienia i jego wysokości na akceptację choroby?

W przypadku drugiej i trzeciej publikacji nie wskazano, czy i ile było odmów uczestnictwa w badaniu, co może mieć znaczący wpływ na jego wyniki?

W tych badaniach a szczególnie w trzecim ciekawe byłoby uwzględnienie w analizach leków złożonych. Wykazano, że są one lepiej tolerowane niż ich składniki stosowane osobno.

Zgadzam się w pełni z Doktorantką, że w ograniczeniach trzeciej publikacji zauważyła brak walidacji zastosowanego kwestionariusza. Oczywiście w tego typu badaniu należy użyć ankiety, w tym może być ona całkowicie autorska. Zastosowany kwestionariusz wydaje się całkowicie użyteczny do uzyskania informacji potrzebnych do przedstawionej analizy. Moją drobną wątpliwość budzi jednak wyszczególnienie i wytłumaczenie niektórych, być może najczęstszych działań niepożądanych a pominięcie innych np. zawrotów głowy lub bradykardii. Czy taka forma ankiety nie podpowiada automatycznej odpowiedzi?

W drugiej publikacji w tabeli 1 i 3 dwukrotnie użyto terminów antihypertensive drugs. Czy pod poszczególnymi grupami leków hipotensyjnych nie powinno być other antihypertensive drugs a następnie total antihypertensive drugs?

W dalszych częściach dysertacji Doktorantka opisuje wyniki swoich badań i formułuje wnioski. Następnie załączone są streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia współautorów.

W podsumowaniu muszę przyznać, że wybrany przez Doktorantkę temat badań jest ciekawy z naukowego punktu widzenia i może mieć wymiar praktyczny np. w doborze farmakoterapii. Doktorantka umiejętnie uzasadniła powody podjęcia badań, właściwie sformułowała ich cele i użyła właściwych narzędzi badawczych. Uzyskane wyniki zostały przedstawione czytelnie i rzetelnie przedyskutowane a wnioski wyciągnięte prawidłowo.

Wniosek końcowy:

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lekarki Magdaleny Marii Polaczyk zatytułowanej:

„Drug intolerance in patients with hypertension, its prevalence and determining factors.”

(Nietolerancja leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, częstość jej występowania i czynniki determinujące) w pełni odpowiada wymogom art. 13 ustawy z dnia 14. 03. 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 poz 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dn. 03 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r, poz.1669 ze zm.). Rozprawa i składające się na nią publikacje cyklu stanowią oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Przedstawiona rozprawa dowodzi wiedzy Kandydatki do stopnia naukowego doktora oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowo - badawczej. Uwagi zawarte w powyższej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę przedstawionej pracy. W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pozwalam sobie również zawnioskować o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. med. Jacek Lewandowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego

i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Warszawa, 15.06.2023

