

Białystok, 03.05.2025r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Tycińska
Klinika Kardiologii z OINK
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kochalska
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lekarz Maciej Piasecki

pt.: „Czy adherencja u pacjentów po zawale mięśnia sercowego zależy od strategii leczenia przeciwplatekcyjnego.”

Choroby sercowo-naczyniowe wciąż stanowią główną przyczynę zgonów w Polsce, a zawał serca, który jest jednym z najpoważniejszych stanów zagrożenia życia, stanowi poważny problem zdrowotny. Dużym wyzwaniem dla zespołu prowadzącego leczenie chorego po zawale serca jest przestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych. Niezwykle istotnym elementem leczenia jest podwójna terapia przeciwplatekowa. W odniesieniu do realizacji planu terapeutycznego stosuje się terminy „compliance”, „adherence” oraz „persistence”. „Adherence” – to realizacja planu terapeutycznego, który powstaje w drodze porozumienia pacjenta z lekarzem i określenie to zakłada aktywne uczestnictwo pacjenta w procesie leczenia. Na adherence wpływa wiele czynników, między innymi występowanie objawów ubocznych oraz zdarzeń niepożądanych. We wcześniejszych badaniach wykazano wpływ deeskalacji leczenia przeciwplatekowego na redukcję zdarzeń niepożądanych oraz objawów ubocznych przy podobnej skuteczności terapeutycznej. W związku z powyższym uzasadnione jest przeprowadzenie badań oceniających wpływ deeskalacji leczenia przeciwplatekowego na adherence. Stąd też temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo aktualny i ważny w kontekście oceny tego, czy deeskalacja leczenia przeciwplatekowego wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów po zawale serca.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 117 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki wraz z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Rozprawa zawiera aż 49 rycin oraz 17

czytelnych tabel, a także liczący 87 pozycji wykaz dobrze dobranego, aktualnego piśmiennictwa z ostatnich lat. Całość przygotowana jest przejrzyście i starannie.

W obszernie napisanym wstępie Doktorant przedstawia aktualne dane dotyczące aktualnej strategii postępowania u pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych (OZW), ze szczególnym uwzględnieniem leczenia p/łytkowego. Przytacza wyniki badań randomizowanych stanowiących w wytycznych ESC podstawę eskalacji i deeskalacji terapii p/łytkowej u pacjentów po zawale serca. W strategii leczenia pacjentów z OZW coraz większą rolę odgrywa deeskalacja terapii przeciwłytkowej.

Dużym wyzwaniem dla zespołu prowadzącego leczenie jest przestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych. Szacuje się, że w Europie nieprzyjmowanie zaleconych leków oraz brak modyfikacji stylu życia odpowiada za około 9% wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych. W odniesieniu do realizacji planu terapeutycznego stosuje się terminy „compliance”, „adherence” oraz „persistence”. „Compliance” oznacza przestrzeganie zaleceń, „adherence” realizację planu terapeutycznego, przy aktywnym udziale pacjenta w procesie leczenia. Natomiast termin „persistence” odzwierciedla systematyczność i wytrwałość w nieprzerwanym stosowaniu terapii. Realizacja planu terapeutycznego, w tym adherence, jest kluczowym elementem skuteczności leczenia. Redukcja terapii przeciwłytkowej ma potencjał poprawy adherence poprzez redukcję ryzyka krwawień oraz zmniejszenie działań niepożądanych, co może przekładać się na lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Sposób przedstawienia problemu wskazuje na dużą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktoranta, który potrafi wybierać informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa.

Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia kilku celów podjętych przez Doktoranta badań. Głównym celem badania była ocena tego, czy deeskalacja leczenia przeciwłytkowego poprzez zmniejszenie obciążenia terapeutycznego i poprawę jakości życia pacjentów wpływa na stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów po zawale serca. W chwili obecnej brak jest wystarczających danych z badań zajmujących się zależnością pomiędzy redukcją leczenia przeciwłytkowego a adherence.

Doktorant dużo miejsca poświęcił skrupulatnemu opisowi metodyki badań, ale w sposób przystępny i przejrzysty. Dobór grup badawczych, metodykę oraz zastosowane w pracy metody statystyczne należy uznać za poprawne.

Do prospektywnej analizy włączono 100 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w

Bydgoszczy z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Do badania zakwalifikowano osoby z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz objawami dławicy piersiowej. Pacjenci zostali losowo podzieleni na dwie grupy: kontrolną, która przez cały okres obserwacji stosowała standardową terapię przeciwplatekową, oraz badaną, u której stosowano dwie strategie deeskalacji leczenia przeciwplatekowego- redukcja dawki tikagreloru i/lub zamiana kwasu acetylosalicylowego na placebo. W trakcie badania przeprowadzono wizyty, w czasie których oceniano liczbę przyjętych tabletek, wykonywano badanie przedmiotowe oraz zbierano wywiad ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ponadto, na wybranych wizytach pacjenci uzupełniali kwestionariusze ACDS (ocena adherence) oraz FCIS (ocena funkcjonowania w chorobie przewlekłej).

Analiza adherence dla tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA)/placebo wskazywała na różne wzorce przestrzegania zaleceń przez pacjentów w trakcie rocznej obserwacji. Pacjenci byli bardziej skłonni przestrzegać zaleceń dotyczących przyjmowania kwasu acetylosalicylowego/placebo niż tikagreloru, zaś długoterminowe przestrzeganie terapii tikagrelorem mogło być wyzwaniem, szczególnie na dalszym etapie obserwacji, kiedy rosła liczba pacjentów z niskim odsetkiem przyjmowanego leku. Porównanie adherence między tikagrelorem a kwasem acetylosalicylowym/placebo wykazało istotne różnice statystyczne, co może wskazywać na większe trudności pacjentów w utrzymaniu regularności przyjmowania tikagreloru w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego/placebo. Analiza korelacji pokazała, że pacjenci, którzy byli bardziej sumienni w przyjmowaniu jednego z leków, wykazywali podobną sumiennność w stosunku do drugiego leku. Wysokie współczynniki korelacji na każdej z wizyt sugerują, że adherence do jednej terapii może być wskaźnikiem ogólnego zachowania pacjenta wobec terapii lekowej.

Przeprowadzone badanie dostarczyło także istotnych informacji na temat adherencji pacjentów do terapii tikagrelorem oraz kwasu acetylosalicylowego lub placebo w kontekście różnych czynników klinicznych. W badanej populacji pacjenci młodszy wykazywali wyższą adherencję do tikagreloru niż pacjenci starsi. Adherencja do ASA była w większości przypadków niezależna od wieku, co sugeruje większą akceptację tej terapii wśród starszych pacjentów. Cukrzyca okazała się kluczowym czynnikiem negatywnie wpływającym na adherencję do tikagreloru. Pacjenci doświadczający poważnych zdarzeń niepożądanych byli bardziej skłonni do przerwania lub zmniejszenia dawki leków. Płeć pacjentów oraz inne analizowane zmienne demograficzne, takie jak miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia czy masa ciała, miały ograniczony wpływ na adherencję do terapii. Wyniki skali ACDS były istotnie skorelowane z lepszą adherencją do tikagreloru w środkowej fazie badania, co

wskazuje na ich pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w tej fazie leczenia. Wyniki skali FCIS na drugiej wizycie wykazały istotną, dodatnią korelację z roczną adherencją do tikagreloru oraz ASA/placebo, a także z adherencją do tikagreloru na pierwszej wizycie. Większa liczba przyjmowanych leków prowadzi do istotnego spadku adherencji.

Omawiana rozprawa przedstawia temat w sposób wyczerpujący, a przeprowadzone omówienie wyników, z analizą własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy, świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu rozprawy. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobraną literaturę, co dodatkowo podnosi wartość pracy.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant sformułował kilka wniosków, które odpowiadają na postawione sobie cele:

1. Adherencja pacjentów do tikagreloru jest niższa niż do kwasu acetylosalicylowego/placebo, co wskazuje na większe trudności w regularnym przyjmowaniu tikagreloru w dłuższym okresie terapii. Ponadto, spadek adherencji do tikagreloru szczególnie na późniejszych wizytach, sugeruje, że długoterminowe utrzymanie terapii tym lekiem jest wyzwaniem dla pacjentów.
2. Młodszy pacjenci lepiej przestrzegają zaleceń dotyczących tikagreloru, podczas gdy wiek nie wpływa na adherencję do kwasu acetylosalicylowego/placebo. Pozostałe czynniki socjodemograficzne, takie jak miejsce zamieszkania oraz BMI, nie mają istotnego wpływu na adherencję do tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego/placebo.
3. Chorzy z cukrzycą mają niższą adherencję do tikagreloru, co wskazuje na potrzebę specjalnego wsparcia dla tej grupy pacjentów w zarządzaniu wieloma terapiami.
4. Zdarzenia niepożądane, szczególnie ciężkie, są istotnym czynnikiem obniżającym adherencję zarówno do tikagreloru, jak i ASA/placebo, co podkreśla znaczenie minimalizacji liczby działań niepożądanych w leczeniu.
5. Adherencja jest skorelowana między różnymi terapiami- pacjenci sumiennie przyjmujący tikagrelor wykazywali podobną regularność w stosowaniu ASA/placebo.
6. Liczba przyjmowanych leków wpływa negatywnie na adherencję. Większa liczba leków prowadzi do spadku regularności w przyjmowaniu tikagreloru i ASA/placebo, zwłaszcza w środkowej fazie leczenia.

7. Wyniki skal ACDS i FCIS korelują z lepszą adherencją, szczególnie w środkowej fazie leczenia, co podkreśla ich przydatność w ocenie przestrzegania zaleceń. Istnieje potrzeba objęcia specjalnym nadzorem pacjentów, którzy uzyskali niższe wyniki w powyższych skalach.
8. Indywidualizacja podejścia do pacjentów oraz optymalizacja terapii w celu minimalizacji zdarzeń niepożądanych i uproszczenia schematów leczenia mogą istotnie poprawić adherencję, szczególnie u pacjentów starszych i tych przyjmujących wiele leków.

Na koniec Doktorant uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej.

Po zapoznaniu się z całością rozprawy doktorskiej mogę stwierdzić, że dotyczy ona dobrze zdefiniowanego, ważnego problemu klinicznego, a jej wyniki mogą mieć zastosowanie praktyczne. W opinii recenzenta, rozprawa stanowi oryginalne i samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i potwierdza dużą wiedzę Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu naukowego. Doktorant w pełni zrealizował założone cele i doprowadził do wyciągnięcia interesujących wniosków. Dzięki zaangażowaniu Doktoranta oraz doskonałemu przygotowaniu w ośrodku, w którym pracuje, przeprowadzone badania mają duże znaczenie poznawcze.

W mojej ocenie przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z powyższym, przedstawiam Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Piaseckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agnieszka Tycińska

prof. dr hab. med.
Agnieszka M. Tycińska
internista, kardiolog
specjalista intensywnej terapii
72192225

