

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr pielęgniarstwa Izabelli Barbary Dudek zatytułowanej: „Rola interwencji w poprawie przestrzegania zaleceń (*adherence*) w zakresie stosowania leczenia hipotensyjnego u chorych hemodializowanych”

Przewód doktorski prowadzony jest **w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki o zdrowiu.**

Leczenie nerkozastępcze hemodializą (HD) i dializą otrzewnową (DO) według danych pochodzących z analizy stanu dializoterapii w Polsce (opublikowanej w Nefrologii i Dializoterapii Polskiej 2022;26:21-38) rozpoczęło w całym 2022 roku 6068 pacjentów (5735 HD i 333 DO), co stanowi 159 pacjentów/ mln mieszkańców, (w porównaniu w 2020 roku – 123/mln, w 2021 roku - 144/mln). W tej populacji 58,9% chorych miało 65 lat lub więcej, a ok. 24,1% powyżej 75 lat. Chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 i typu 2 rozpoczynających leczenie nerkozastępcze było po 25% w grupie HD i DO. Chorych z rozpoznaniem nefropatii nadcisnieniowej było 12%. Na koniec 2022 roku dializowano łącznie 20198 pacjentów, z czego 19389 metodą HD, a 809 metodą DO. W porównaniu do całkowitej liczby pacjentów dializowanych w 2021 roku odnotowano zdecydowany wzrost ogólnej liczby chorych - (wzrost o 3,8% w stosunku do 2021 roku). Nadciśnienie tętnicze i jego farmakoterapia jest istotnym problemem chorych HD. Z uwagi na narastający problem często niedostrzegany przez klinicystów opiekujących się chorymi dializowanymi, wybór tematu rozprawy jest słuszny a analiza przestrzegania zasad zaleceń terapeutycznych dotyczących leczenia hipotensyjnego

Katarzyna Krawczyk

wnosi ciekawe wnioski mające na uwadze konieczność wdrożenia spersonalizowanych interwencji dotyczących metod poprawy przestrzegania zaleceń w grupie chorych dializowanych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Izabelli Barbary Dudek ma 123 stron wydruku komputerowego, podzielonego na 6 rozdziałów, poza tym zamieszczony jest wykaz stosowanych skrótów, podsumowanie w postaci streszczenia w języku polskim i języku angielskim najważniejszych wyników badawczych. W pracy zamieszczono 18 tabel, 8 rycin, których wykaz z opisem odpowiednio umieszczone zostały w aneksie. Piśmiennictwo liczy 245 pozycji. Ponadto dane uzupełniające zawierają Formularz Świadomej Zgody na Udział w Badaniu oraz Kwestionariusz ankiety.

W liczącym 29 stron *Wstępie* Doktorantka w sposób obszerny przedstawiła problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów leczonych przewlekle na podstawie raportu Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) uznając niezadowalającą adherencję za istotny problem wśród pacjentów HD. Następnie omówiła wytyczne KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) z 2012 roku dotyczące definicji PChN. Niedosyt budzi brak uwzględnienia nowych modyfikacji zaleceń i kategorii KDIGO z 2022 roku. Cenne jest opisanie epidemiologii i patogenezы PChN na podstawie dostępnego piśmiennictwa z uwzględnieniem cukrzycy i nadciśnienia jako głównych przyczyn PChN. Doktorantka omówiła dostępne metody leczenia nerkozastępczego, z uwzględnieniem dializoterapii otrzewnowej i hemodializoterapii. Wstęp obejmuje również opis występowania klasycznych czynników wpływających na wysoką śmiertelność pacjentów z niewydolnością nerek. Doktorantka szczególnie podkreśliła istotną rolę nadciśnienia tętniczego w populacji chorych HD w ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kandydatka opisała dostępną metodykę pomiaru ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych oraz zalecenia *ASH* i *ASN* dotyczące rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Ponadto Autorka omówiła problemy z utrzymaniem prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych HD związanych z koniecznością ultrafiltracji w trakcie sesji dializacyjnej.

Z uwagi na tytuł rozprawy doktorskiej, Doktorantka szczegółowo opisała problem *adherence*: terminologię, przyczyny *non-adherence*, metody oceny adherencji z podziałem na subiektywne, obiektywne, biochemiczne i z wykorzystaniem analizy metabolomicznej. Kandydatka również w sposób szczegółowy opisała metody poprawy zasad przestrzegania zaleceń terapeutycznych, problem *non-adherence* w zakresie terapii hipotensyjnej na podstawie populacji ogólnej i chorych dializowanych. Na uwagę zasługuje szczegółowe omówienie przez Doktorantkę interwencji w zakresie poprawy przestrzegania zasad terapeutycznych z

Katarzyna Krawczyk

przedstawieniem interwencji społeczno-ekonomicznych, terapeutycznych i w zakresie zachowań pacjenta. Wstęp dowodzi znajomości Doktorantki na temat aktualnych danych dotyczących zagadnienia adherencji u chorych dializowanych.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i czytelnie pod postacią 4 celów szczegółowych.

Badanie uzyskało akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym na posiedzeniu 30 sierpnia 2018 roku (nr zgody NKBBN354/2018).

Przedstawione w rozdziale 3 *Material i metody* badanie przeprowadzono u chorych HD z jednego ośrodka w Stacji Dializ „Diaverum” w Tczewie. Do badania zakwalifikowano 59 pacjentów (19 kobiet i 40 mężczyzn) uwzględniając przedstawione kryteria włączenia i wyłączenia. Ostatecznie badanie ukończyło 56 chorych w średnim wieku $64,2 \pm 14,4$. Wymagane dane w trakcie skriningu zostały zebrane na podstawie analizy dostępnej dokumentacji medycznej. Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: kontrolnej, u której nie przeprowadzano interwencji (Grupa 0) i badanej, która została poddana interwencji mającej na celu poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Grupa 1). Randomizacja została przeprowadzona z wykorzystaniem wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej. Alokacji chorych do poszczególnych grup dokonywała osoba niezależna od zespołu badawczego (sekretarka medyczna). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 29 pacjentów, natomiast do grupy badanej 30 pacjentów. Z roli recenzenta chciałaby zaznaczyć, że w Tabeli 4 została przedstawiona jednak charakterystyka grupy badawczej z uwzględnieniem podziału na 28 osób. Kandydatka przedstawiła w jasny sposób harmonogram wizyt w grupie kontrolnej i protokół wizyt w grupie z interwencją. Wizyty interwencyjne przeprowadzone 3-krotnie w odstępach 4-tygodniowych (w tygodniu 4,8 i 12) obejmowały kontrolę dzienników samokontroli CT oraz kart kontroli przyjmowanych leków hipotensyjnych, reedukację dotyczącą przewodnienia międzydializacyjnego, kontroli ciśnienia tętniczego oraz konieczności przyjmowanych leków i przypomnienie o realizacji recept. Najważniejszym elementem przeprowadzonego badania jest analiza metabolomiczna krwi przeprowadzona z pobranej krwi w dniu pierwszej wizyty oraz w dniu wizyty końcowej, a więc bezpośredni dowód na zażywanie leków hipotensyjnych. Badania metabolomiczne przeprowadził zespół Zakładu Biofarmacji i Farmakokinetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W ramach analizy jakościowej zastosowano wysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas z analizatorem czasu przelotu, z jonizacją metodą rozpylania w polu elektrycznym (ang. *High Performance Liquid Chromatography coupled with Electrospray Ionization and Time of Flight Mass Spectrometry*,

Katarzyna Krawiec

LC-ESI-TOF/MS). Porównanie badań bezpośrednich z pośrednimi danymi, w tym wynikami z zastosowania 4-stopniowej skali Morisky-Green-Levine (*Morisky Green Levine Scale, MGLS*) określającej poziom stosowania się do zaleceń uznaje za niezwykle cenne narzędzie do określenia adherencji w tej grupie chorych. Pacjenci zostali uznani jako przestrzegający zaleceń (*Adherence_HPLC*), jeżeli wszystkie leki lub ich metabolity zostały wykryte w badaniu LC-ESI-TOF/MS. Natomiast pacjenci, u których nie wykryto co najmniej jednego leku lub jego metabolitu lub wykryto lek niezlecony (z innej grupy leków) w badaniu LC-ESI-TOF/MS zostali uznani jako nieprzestrzegający zaleceń (*Non-Adherence_HPLC*).

Ponadto przedstawiony został autorski kwestionariusz ankiety co wskazuje na dojrzałość badawczą Kandydatki. Przedstawiony protokół został rzetelnie przygotowany i w sposób jasny przedstawiony ze wszystkimi elementami badania. Dla usystematyzowania pragnę tylko zwrócić uwagę, iż ustęp dotyczący definicji pacjentów przestrzegających i nieprzestrzegających zaleceń powinien być umieszczony nie w rozdziale 3.5 a w 3.6 po opisanie metody związanej z oznaczaniem metabolitów leków hipotensyjnych za pomocą spektrometrii mas.

Wszystkie obliczenia przeprowadzono przy użyciu oprogramowania JASP wersja 0.17.2.1. Zgodność z rozkładem normalnym oraz poprzez analizę histogramów sprawdzano przy użyciu testu *Shapiro-Wilka*. W przypadku stwierdzenia rozkładu normalnego podano średnią i odchylenie standardowe zmiennej, a istotność różnicy między grupami sprawdzano testem t Studenta lub testem t Welcha, jeśli testem Levene'a odrzucono hipotezę o homogenności wariancji w porównywanych grupach. W przypadku stwierdzenia rozkładu innego niż normalny, podano medianę oraz wartość 1. i 3. kwartylu, a różnice między grupami sprawdzano testem *U Manna-Whitneya*.

Zmienne kategoryczne analizowano testem niezależności *chi-kwadrat Pearsona*. W przypadku, jeżeli wartość oczekiwana którejkolwiek z komórek analizowanej tabeli była mniejsza od pięciu, zastosowano dokładny *test Fishera*. Analiza statystyczna została przeprowadzona poprawnie.

Doktorantka przedstawiła *Wyniki* pracy na 11 stronach, zawierając je łącznie z aneksem w 12 tabelach i na 8 rycinach. W mojej ocenie na szczególną uwagę zasługują ryciny 4-8 z obrazami chromatogramów przedstawiających piki leków hipotensyjnych stosowanych przez pacjentów. Autorka przeprowadziła analizę statystyczną nie wykazując istotnych różnic między grupami w zakresie wieku, płci, miejsca zamieszkania, wykształcenia, sytuacji materialnej, rodzinnej i zawodowej. Autorka na podstawie wyników badania LC-ESI-TOF/MS stwierdziła, że na

Katarzyna Kranowska

początku badania leki hipotensyjne zgodnie z zaleceniami przyjmowało tylko 39,3% (n = 22) spośród wszystkich chorych włączonych do badania (*Adherence_HPLC*), natomiast płeć, wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, sytuacja materialna, rodzinna i zawodowa nie była związana z lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych wśród badanych. W analizie wpływu interwencji na przestrzeganie zaleceń Kandydatka wykazała, że początkowa adherencja jest główną determinantą adherencji na końcu badania. Autorka nie stwierdziła istotnej między grupą interwencyjną a kontrolną po uwzględnieniu początkowego statusu adherencji. Także Kandydatka wykazała, że przeprowadzona interwencja nie wpłynęła istotnie na średnie różnice wartości ciśnienia tętniczego (SCT, RCT, MAP) w trakcie trwania badania. W grupie z interwencją Doktorantka wykazała tendencje do obniżenia wartości ciśnienia u pacjentów z grupy *Adherence_HPLC* w porównaniu do pacjentów z grupy *Non-Adherence_HPLC* według LC-ESI-TOF/MS, jednakże bez istotności statystycznej.

W analizie zachowań zdrowotnych Kandydatka wykazała, że chorzy przestrzegający zaleceń terapeutycznych (*Adherence_HPLC*) rzadziej palili papierosy niż osoby nieprzestrzegające zaleceń (*Non-Adherence_HPLC*). Na szczególną uwagę zasługuje brak związku pomiędzy oceną *adherence* ocenioną za pomocą LC-ESI-TOF/MS a samooceną *adherence* przy pomocy MGLS. Doktorantka w uzyskanych wynikach stwierdziła istotną różnicę w liczbie zaleconych leków hipotensyjnych między pacjentami przestrzegającymi i nieprzestrzegającymi zaleceń w zakresie farmakoterapii. Pacjentom z grupy *Adherence_HPLC* zlecano istotnie mniejszą liczbę leków hipotensyjnych aniżeli w pacjentom z grupy *Non-Adherence_HPLC* co może być istotną wskazówką dla lekarza prowadzącego do stosowania leków łączonych w 1 tabletkę. Na szczególną uwagę zasługują wyniki z badań metabolomicznych dotyczących adherencji w przyjmowanych lekach hipotensyjnych. Kandydatka stwierdziła, że aż 63,6% nie zażywa leków z zakresu inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron, które w sposób istotny poprawiają rokowanie co do chorób sercowo-naczyniowych. Aż u 29,4% osób nieprzestrzegających zaleceń Autorka nie wykryła co najmniej 2 klas leków metodą oznaczenia spektrometrii mas. Wart podkreślenia jest fakt wykrycia metabolitów leków hipotensyjnych w grupie *non-adherence*, które nie były im zalecane.

W rozdziale poświęconym *Dyskusji* Kandydatka w sposób staranny i dokładny odniosła się do uzyskanych wyników, które analizowała w trakcie obserwacji. Opisała charakterystykę grupy badanej na tle danych literaturowych, ze szczególnym uwzględnieniem metod rozpoznania nadciśnienia tętniczego w populacji chorych dializowanych i trudności w interpretacji danych związanych, m.in. ze zmianą objętości płyny pozakomórkowego w tym z retencją płynu w okresie międzydializacyjnym i zmian związanych z samą sesją dializacyjną.

Katarzyna Krauska

Na szacunek budzi krytyczne podejście Autorki do oceny rozpoznania nadciśnienia tętniczego dostępnymi pomiarami w Stacji Dializ i podkreślenie użyteczności 48-godzinnego *ABPM*. Doktorantka w sposób dojrzały przeprowadziła omówienie cytowanego piśmiennictwa, budzi może trochę niedosyt większego odniesienia do najnowszych publikacji, szczególnie z okresu ostatnich pięciu lat. Niemniej jednak, Autorka na podstawie badań dostępnego piśmiennictwa omówiła wyniki długoterminowego monitorowania ciśnienia tętniczego. Dzienniczki samokontroli, proste narzędzie użyteczne w ocenie adherencji oddało tylko 70% chorych, 64% pacjentów uzupełniło je zgodnie z zaleceniami, 18% uzupełniało dzienniczki wybiórczo, a pozostałych 18% chorych nie wypełniło dzienniczek w ogóle co oznacza, że jedynie 44,6% pacjentów zastosowało się do najprostszego zalecenia samokontroli ciśnienia tętniczego. Autorka wykazała, że im dłużej trwało badanie, tym wpisy wartości ciśnienia były rzadsze i przedstawiła w dyskusji ograniczenia współpracy i współodpowiedzialności pacjentów za proces terapeutyczny. Największą wartością pracy badawczej było użycie metody spektrometrii mas do oznaczenia metabolitów leków hipotensyjnych. Autorka podkreśliła brak wykonywania tego typu badań w grupie chorych dializacyjnych na podstawie danych literaturowych co świadczy o innowacyjności rozprawy. Również omówiła rolę leków hipotensyjnych stosowanych u chorych dializowanych w kardioprotekcji i zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej z uwzględnieniem eliminacji leków w trakcie sesji dializacyjnej. Autorka w sposób rzetelny omówiła częstotliwość zażywanych klas leków na podstawie uzyskanych danych ze szczególnym uwzględnieniem nieprzestrzegania zażywania leków z grupy inhibitorów R-A-A, leków o szczególnym potencjale kardioprotekcyjnym. Dotyczyło to aż 63,6% badanych chorych. Niezwykle cenny jest fakt użyteczności wiarygodnych, rzeczywistych metod badawczych w postaci analizy metabolomicznej do oceny adherencji przyjmowanych leków u chorych dializowanych co udało się dowieść Doktorantce na przykładzie badania jednośrodkowego i omówić na podstawie dostępnego piśmiennictwa dotyczącego chorych z nadciśnieniem tętniczym bez rozpoznanej choroby nerek. Autorka omówiła również metody pośrednie oceny adherencji na podstawie skali MGLS i wykazała, że wyniki uzyskane w tym teście nie są dobrym wskaźnikiem oceny stopnia przestrzegania zaleceń, ponieważ nie doszacowuje skali problemu. Wśród zmiennych badanych na szczególną uwagę zasługuje nałóg palenia papierosów, który w badanej populacji był istotnym czynnikiem niezadowalającej adherencji. Autorka w sposób rzetelny przedstawiła uzyskane wyniki odnosząc się do metaanalizy dotyczącej wpływu palenia papierosów na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych dializowanych oraz badań kohortowych dotyczących palenia papierosów i kontroli ciśnienia tętniczego. Kandydatka omówiła metody

Katarzyna Krawczyk

poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych na tle danych literaturowych oraz podkreśliła fakt konieczności opracowania długotrwałej zindywidualizowanej interwencji w tej grupie pacjentów.

Doktorantka zwracając uwagę na zalety i ograniczenia badania w rozdziale dotyczącym krytycznej analizy materiału i metodyki wynikające z ograniczonej liczebności grupy badanej dotyczących danych z jednego ośrodka, uniemożliwiająca porównanie populacji pacjentów leczonych nerkozastępczo w różnych oddziałach wskazuje na dojrzałość naukowca umiającego w sposób krytyczny podejść do własnych procesów badawczych i zasługuje na uznanie. Ponadto Kandydatka podkreśliła ograniczenia rozprawy wynikające z czasu trwania interwencji i co za tym idzie uniemożliwienie oceny długoterminowych efektów podjętych działań i ich trwałości. Ponadto brak oceny wszystkich metabolitów leków hipotensyjnych, w tym ramiprylatu metodą spektrometrii mas mógł wpłynąć na wyniki adherencji nie mniej jednak Autorka rzetelnie przedstawiła dane dotyczące ograniczeń wynikających z możliwości badań spektrometrycznych. Brak uwzględnienia czasu dializoterapii, który nie został zawarty w kwestionariuszu ankiety co Autorka podkreśliła, wydaje się być niezmiernie istotny w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, nie mniej jednak dane te można uzyskać i opracować statystycznie w trakcie przygotowania publikacji.

Pracę kończy 6 starannie przedstawionych wniosków, podsumowujących rozprawę i odpowiadających na postawione cele pracy. Niezwykle cenne jest udowodnienie przez Kandydatkę niedostatecznego przestrzegania zaleceń terapeutycznych w zakresie terapii nadciśnienia tętniczego stwierdzonego na podstawie metody bezpośredniego oznaczania metabolitów leków hipotensyjnych spektrometrią mas. Wart podkreślenia jest wniosek 2 dotyczący braku oczekiwanej poprawy w zakresie adherencji dotyczącej leczenia hipotensyjnego a co za tym idzie wartości okołodializacyjnego ciśnienia tętniczego.

Z roli recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na konieczność przeprowadzania dalszych analiz z uwzględnieniem zindywidualizowanych interwencji dostosowanych do pacjenta w celu ustalenia kierunku działań dotyczących metod poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych co byłoby cenne dla przygotowania publikacji. Niedosyt budzi również liczba chorych zakwalifikowanych do badania z jednego ośrodka. Wydaje się także, że 48-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego oceniany jako „złoty standard” dla rozpoznania i monitorowania nadciśnienia tętniczego wpłynąłby na wyniki i zakres informacji uzyskanych w grupie badawczej. Przedstawione uwagi nie umniejszają jednak pracy badawczej i wnioskom płynącym z uzyskanych wyników.

Katarzyna Krausowska

Praca doktorska Pani mgr Izabelli Barbary Dudek ma bardzo staranną szatę edycyjną, jest napisana czytelnym językiem. Opisy tabel i rycin ułatwiają orientację w analizowanych wynikach. Ułatwieniem jest zamieszczenie wykazu skrótów, które zostały zamieszczone na stronach 7-8. Zestawienie piśmiennictwa i cytacje są poprawne.

Wielce Szanowni Państwo

Przewodniczący Rady Nauk o Zdrowiu

Rozprawa doktorska Pani mgr Izabelli Barbary Dudek jest przykładem kompleksowego, dobrze zaplanowanego badania, o ważnych implikacjach praktycznych. Wnioski wynikające z pracy potwierdzają, że przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego w grupie chorych przewlekle hemodializowanych jest niezadowolająca. Niezmiernie ważne jest podkreślenie przez Kandydatkę konieczności wdrożenia zindywidualizowanych dobrze zaplanowanych i długoterminowych interwencji w tej grupie chorych tym bardziej, że przeprowadzone w grupie badanej działania nie wpłynęły na stopień *adherence* w zakresie farmakoterapii i kontroli ciśnienia tętniczego.

Mając powyższe na uwadze, wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Izabelli Barbary Dudek do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim, gdyż przedstawiona przez Nią rozprawa spełnia warunki określone w art. 179 Ustawy 1 z dnia 03 lipca 2018r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (dz.U. z 2018roku poz.1669 z późn. zm.) w związku z art.13 ust. 1. Ustawy z dnia 15 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tj. Dz.U. z 2017 r., poz. 1789).

Ze względu na jakość i kompleksowość przeprowadzonych badań, niezmierną staranność samej pracy jak i uzyskane wyniki mogące posłużyć każdemu lekarzowi mającemu w opiece chorych dializowanych w codziennej praktyce – wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n.med., prof. UJ Katarzyna Krzanowska
Katedra i Klinika Nefrologii i Transplantologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Katarzyna Krzanowska