

Gdańsk, 26.11.2021 r.

Dr hab. n. farm. Agnieszka Zimmermann, prof. uczelni  
Kierownik  
Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej Pani mgr farm. Agnieszki Lisowskiej pt. „Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych wśród młodych pacjentów po zawale serca ”**  
**napisanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Małgorzaty Kozłowskiej-Wojciechowskiej**  
**z promotorstwem pomocniczym Pani dr n. med. Agnieszki Serafin**  
**na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

### Ocena wyboru tematu

Zawał serca najczęściej dotyka kobiet powyżej 65-go i mężczyzn powyżej 55-go roku życia. Pacjenci młodszy, w wieku około 40 lat, stanowią ok. 4 proc. wszystkich doznających zawału. Jednak jest to grupa osób aktywnych zawodowo, społecznie i rodzinie. Przejście zawału serca w młodym wieku jest z reguły zaskoczeniem, bowiem jawi się jako pierwszy objaw choroby. Niestety, w związku z tym często kończy się zgonem. Młode osoby po przebytym zawale negują chorobę oraz jej dalsze konsekwencje dla zdrowia. Dodatkowo, nie uświadamiają sobie korzyści wynikających z leczenia, co może przyczynić się do nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Konsekwencje tego stanu rzeczy mogą mieć znaczenie dla zdrowia i życia młodej osoby.

Wiele młodych osób po zawałe serca jest obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, nadciśnienie, zła dieta, palenie papierosów ale są wśród nich też szczupłe osoby bez niezdrowych nawyków. Do zawału w młodym wieku mogą predysponować niektóre choroby o podłożu autoimmunologicznym, np. toczeń układowy. Dane dotyczące przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów po zawałe serca dotyczą głównie przestrzegania wytycznych farmakologicznych, często zawężając analizę do wybranych grup leków. Kompleksowe ujęcie zagadnienia adherence, wraz z analizą postaw i zachowań pacjentów nie znalazło się do tej pory w polu zainteresowań naukowych. Badania dotychczas przeprowadzone w Polsce, odnoszące się do przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z zawałem serca, nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi na temat wpływu młodego wieku na adherence pacjenta.

Doktorantka w swojej pracy wypełnia zatem napotkana lukę poznawczą. Praca jest nowatorska - tematyka analizowana przez Doktorantkę jest istotna i aktualna a uzyskane w pracy wyniki poza ich charakterem odkrywczym mogą mieć znaczenie aplikacyjne, dla przykładu w praktyce farmaceutycznej. Z wniosków płynących z pracy można korzystać m. in. podczas konsultacji farmaceutycznych i świadczenia opieki farmaceutycznej nad młodymi osobami po zawałe serca. Zauważone różnice regionalne w przestrzeganiu zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology) na etapie hospitalizacji pacjenta powinny zainicjować dyskusję na temat równego dostępu pacjentów w Polsce do świadczeń odpowiadających aktualnej wiedzy medycznej a także zainteresować tym problemem Rzecznika Praw Pacjenta. Dodatkowo Doktorantka zauważyła, że w badanej populacji należy wziąć pod uwagę zastosowanie dopalaczy jako możliwego czynnika wywołującego zawał serca i w związku z tym postępowanie terapeutyczne powinno być odmienne niż w standardowych okolicznościach. Projekt badawczy stanowiący recenzowaną pracę doktorską oceniam jako bardzo ważny zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i jego implikacji praktycznych i społecznych.

## Ocena merytoryczna

Doktorantka przedstawiła rozprawę doktorską w formie broszury stanowiącej kompilację 4 artykułów, które ukazały się w latach 2016-2020 w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych. Doktorantka jest w nich pierwszym autorem. Wartość naukowa pracy doktorskiej została potwierdzona poprzez niezależną procedurę weryfikacyjną.

Doktorantka sformułowała w pracy ambitne cele, które konsekwentnie zrealizowała. Analizowała czynniki ryzyka zawału serca u młodych pacjentów, ustalając czynniki prognostyczne i rokowania w tej grupie pacjentów. Zidentyfikowała nowe czynniki ryzyka zawału serca w grupie młodych pacjentów używających tzw. dopalaczy czyli nowych substancji psychoaktywnych. Dokonała przeglądu oferowanych polskim pacjentom terapii farmakologicznych i ich zgodności z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zawale serca oraz prewencji wtórnej w populacji młodych pacjentów po zawale serca. Wykazała różnice regionalne w ich stosowaniu. Zidentyfikowała czynniki decydujące o podejściu do przestrzegania zaleceń terapeutycznych z perspektywy młodych pacjentów po przebytych zawale serca.

Projekt badawczy będący tematem rozprawy doktorskiej został zrealizowany etapami opisanymi w poszczególnych publikacjach. W pierwszej z nich (pozycja nr 1 – *Risk factors, prognosis, and secondary prevention of myocardial infarction in young adults in Poland*) dokonano przeglądu aktualnych danych dotyczących mechanizmu powstawania zawału serca, czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, rokowań oraz profilaktyki wtórnej wśród młodych dorosłych z zawałem serca. Wykazano, że ważną przyczyną występowania zawałów serca w populacji młodych dorosłych jest stosowanie narkotyków i innych substancji psychoaktywnych. Zauważono, że opisywane są przypadki wystąpienia zawałów serca m. in. po zażyciu tzw. dopalaczy czyli nowych substancji psychoaktywnych.

W kolejnej pracy przeglądowej „*Can "Legal Highs" Trigger Myocardial Infarction? Patients' Characteristics Based on Published Cases*” dążono do zidentyfikowania przypadków wystąpienia zawału serca związanego z zażyciem tzw. dopalaczy oraz stworzenia charakterystyki grupy osób, u których taki incydent wystąpił. Przeprowadzono

przeгляд systematyczny siedmiu wybranych baz literaturowych (Embase, Web of Science, PubMed, Scopus, Medline Complite, Academic Search Complite i MEDLINE). Wykazano, że opisywane w publikacjach przypadki wystąpienia zawału sercu związanego z zażyciem tzw. dopalaczy dotyczyły osób młodych - mężczyzn w wieku do 50 lat. Często jedynym czynnikiem wywołującym zawał było zastosowanie dopalaczy. Zatem szczególnie w tej populacji należy wziąć pod uwagę zastosowanie dopalaczy jako możliwy czynnik wywołujący zawał serca a postępowanie terapeutyczne powinno być odmienne niż w przypadku innych okoliczności wystąpienia zawału, ze szczególnym uwzględnieniem wsparcia psychologicznego oraz odpowiedniej modyfikacji stylu życia w prewencji wtórnej.

W pracy „*Adherence to guidelines for pharmacological treatment of young adults with myocardial infarction in Poland: Data from Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS)*” Doktorantka analizowała farmakoterapię młodych pacjentów po zawale serca oraz odstępstw od zaleceń przedstawionych w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ETK). W badaniach prowadzonych w Polsce wśród młodych osób po zawale serca nie brano dotychczas pod uwagę możliwych różnic, w tym regionalnych, dotyczących farmakoterapii pacjentów. Doktorantka zaś w oparciu o dane pochodzące z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych PL-ACS, w którym wykazywane są przypadki ostrego zespołu wieńcowych z 16 województw wzięła pod uwagę regionalne różnice w ordynowanej farmakoterapii. Analizowano farmakoterapię pacjentów zastosowaną w szpitalu oraz zaordynowaną przy wypisie, zdiagnozowane czynniki ryzyka oraz choroby towarzyszące, a także powikłania podczas hospitalizacji. Badaniem objęto 6367 pacjentów, hospitalizowanych z powodu zawału serca w latach 2010-2014. Młodzi pacjenci stanowili 3,9% spośród wszystkich pacjentów z zawałem serca. Średnia wieku pacjentów w analizowanej populacji wynosiła  $40,4 \pm 4,6$  lat. Przeprowadzone badanie wykazało, iż pomimo rozpowszechnienia wytycznych dotyczących postępowania z pacjentami po zawale serca, widoczne są duże różnice w praktyce klinicznej w różnych województwach. Co więcej, o ile podczas wypisu niemal trzy czwarte pacjentów otrzymało farmakoterapię zgodną z zaleceniami ETK, to w trakcie hospitalizacji w różnych województwach dostęp do rekomendowanej farmakoterapii był istotnie różny. Przekłada się to m.in. na opóźnienie w zastosowaniu niezbędnych leków. Młodzi pacjenci po zawale serca w Polsce nie mają

równego dostępu do rekomendowanej farmakoterapii. Po ostrym zespole wieńcowym zalecenia terapeutyczne nie są przestrzegane w tym samym stopniu w różnych szpitalach. Praca ta w mojej opinii jest niezwykle ważnym wkładem Doktorantki w rozszerzenie naszej wiedzy na temat terapii zawału serca. Analizie poddano nie tylko farmakoterapię zastosowaną w trakcie hospitalizacji, ale również tę zastosowaną przy wypisie. Dodatkowo, jest to pierwsze badanie, które zwraca uwagę na różnice pomiędzy województwami w zastosowanej i zlecaanej terapii. Wykazano zaniechania włączenia wybranych leków na etapie leczenia szpitalnego. Praca zaświadcza o potrzebie prowadzenia dyskusji na ten temat i podjęcia kroków mających na celu wyeliminowanie różnic regionalnych, tak by w pełni respektować prawo pacjenta do świadczeń opieki zdrowotnej odpowiadających wymogom aktualnej wiedzy medycznej.

Ostatnia praca z cyklu „*If I knew that it could help... – factors influencing adherence to treatment after myocardial infarction – results from a qualitative study guided by Health Belief Model*” miała na celu identyfikację czynników mogących wpływać na przestrzeganie zaleceń zarówno farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych przez młodych pacjentów po zawale serca. Wykorzystano metodę ustrukturyzowanego wywiadu przeprowadzonego wśród młodych osób ( $\leq 55$  lat w chwili zawału) hospitalizowanych w szpitalu klinicznym w Warszawie w okresie pięciu lat poprzedzających badanie. Uczestnicy badania przestrzegali poszczególnych zaleceń terapeutycznych, w tym przyjmowania leków, modyfikacji diety i aktywności fizycznej, w zależności od znaczenia, jakie nadawali tym działaniom. Większość pacjentów nie była świadoma korzyści wynikających z modyfikacji diety i podjęcia odpowiedniej aktywności fizycznej, dlatego przestrzeganie zaleceń nefarmakologicznych deklarowane przez pacjentów było bardzo niskie. Publikacja wskazuje na bardzo istotny, dotychczas sporadycznie rozpoznawany, czynnik mający wpływ na przestrzeganie zaleceń, jakim jest brak znajomości znaczenia uznawanych korzyści z terapii, głównie nefarmakologicznej. Udowodniono, iż edukacja pacjenta dotycząca ukazania mu pożytków z wdrożenia terapii, może przyczynić się do poprawy adherence. Ustalenie tej zależności powinno znaleźć zastosowanie w praktyce, zwłaszcza w praktyce farmaceutycznej. Znajomość czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest niezwykle istotna podczas obejmowania opieką farmaceutyczną pacjentów po zawale serca.



Prace składające się na rozprawę doktorską były poddane wcześniejszej ocenie przez redakcje czasopism i niezależnych recenzentów co zaświadcza, że Doktorantka posiada odpowiedni zasób wiedzy i niezbędne umiejętności do formułowania wniosków oraz posługiwania się piśmiennictwem naukowym. Projekt badawczy został rzetelnie zaplanowany i konsekwentnie, systematycznie zrealizowany. Świadczy to o dużej wiedzy Doktorantki oraz o Jej sprawności w stosowaniu odpowiednich metod badawczych.

### Ocena formalno – redakcyjna

Na pracę doktorską składają się 4 tematycznie powiązane artykuły opublikowane w czasopismach: Kardiologia Polska, Substance Use & Misuse, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics oraz Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research w latach 2016-2020 o łącznej wartości IF=4,636; MNiSW=175. Łączna, wysoka punktacja potwierdza odpowiedni poziom naukowy prac.

Do recenzji przedstawiono rozprawę obejmującą 80 stron z całościowym streszczeniem projektu w języku polskim i angielskim, wstępem, celem pracy i streszczeniami poszczególnych elementów pracy doktorskiej oraz wnioskami wraz ze spisem zastosowanego piśmiennictwa. Opracowanie jest systematyczne i przejrzyste. W broszurze zawarto kserokopie powiązanych tematycznie publikacji. Artykuły składające się na cykl publikacji mają charakter współautorski. Do opracowania dołączono oświadczenia innych twórców publikacji o ich udziale w pracach. Wkład Doktorantki w poszczególnych pracach wyniósł:

- 80% (Kardiol Pol. 2016;74(10):1148-1153),
- 70% (Subst Use Misuse. 2017;52(13):1712-1720),
- 65% (J Clin Pharm Ther. 2019;44(3):471-478) i
- 70% (Acta Pol Pharm. 2020;77(6):963-969).

Jak wynika z oświadczeń o kontrybucji Doktorantka uczestniczyła w fazach zarówno projektowania, realizacji analiz jak i przygotowywania prac do publikacji.

We wstępie Doktorantka omówiła pojęcie przestrzegania zaleceń terapeutycznych i problem z ich nie przestrzeganiem przez młode osoby po zawale serca. Definiuje także zawał serca i sposób postępowania farmakologicznego u osób, u których zawał nastąpił. Odniosła

się do celów szczegółowych i streściła każdą z publikacji dodając swój komentarz. Zamieściła także wnioski odnoszące się do całego cyklu publikacyjnego. Nie zawarła dyskusji odnoszącej się do całej pracy doktorskiej, co jednak ze względu na brak jednolitego wzorca rozprawy będącej cyklem publikacji nie może być traktowane jako wada. Część dotycząca zastosowanego piśmiennictwa charakteryzuje się spójnością i jednolitością zapisów.

### Uwagi i sugestie

Podczas recenzji przedstawionej dysertacji nasunęły się pewne uwagi i sugestie. Stwierdzam, że tytuł pracy pokrywa się tematycznie z 2 ostatnimi pracami w cyklu. Dwie pierwsze prace, są powiązane z sobą nawzajem, jednak ich główny nurt odbiega od zagadnienia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Może bardziej adekwatnie brzmiałby tytuł: *Czynniki ryzyka oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych wśród młodych pacjentów po zawale serca*. Etap pracy opisany w pracy nr 4 opierał się na metodzie ustrukturyzowanego wywiadu przeprowadzonego wśród młodych osób hospitalizowanych w szpitalu klinicznym w Warszawie. Niezrozumiałe dla mnie jest wprowadzenie wieku granicznego  $\leq 55$  lat w chwili zawału badanych, skoro we wcześniejszej pracy wykorzystującej dane pochodzące z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS wykazano, że średnia wieku pacjentów z zawałem serca wynosi  $40,4 \pm 4,6$  lat. Wywiad powinien być skierowany głównie do 40-latków a jak wynika z pracy, wiek średni badanych wynosił około 50 lat.

### Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Wymienione w recenzji uwagi nie dotyczą merytorycznej wartości pracy. Przedstawiona rozprawa doktorska Pani Agnieszki Lisowskiej wskazuje, że Doktorantka posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Nowatorski charakter badań, kompetencje Doktorantki, umiejętność planowania projektu badawczego i formułowania wniosków oraz znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju nauki i praktyki zaświadcza o Jej dojrzałości naukowej. Zawarty w rozprawie cykl

publikacji jest spójny tematycznie, uzupełnia bieżący stan wiedzy i przyczynia się do lepszego poznania czynników ryzyka oraz praktyki dotyczącej przestrzegania zaleceń terapeutycznych wśród młodych pacjentów po zawale serca.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr farm. Agnieszki Lisowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego

**dr hab. Agnieszka Zimmermann prof. uczelni**

*Agnieszka  
Zimmermann*