Prof. dr hab. med. Tomasz Zdrojewski
Kierownik Zakładu Prewencji i Dydaktyki
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Jana W. Pęksy pt.:
„Kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zachowania prozdrowotne u pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca."

Problemy podjęte w rozprawie doktorskiej przez lekarza Jana Pęksy dotyczą prewencji wtórnej chorób serca i naczyń (CVD), które stanowią główną przyczynę umieralności z powodu chorób niezakaźnych w Polsce, Europie i na świecie. W naszym kraju choroby układu krążenia przed pandemią COVID-19 odpowiadały za 41% wszystkich zgonów, w tym: 36% u mężczyzn i 45% u kobiet. Co ważne, aż 29% zgonów przedwczesnych do 64 roku życia jest spowodowanych właśnie przez tę grupę chorób. Standaryzowane współczynniki umieralności u mężczyzn z powodu chorób serca w wieku produkcyjnym są w naszym kraju prawie 4 razy wyższe niż w Holandii. CVD są też główną przyczyną orzeczeń o całkowitej lub częściowej niezdolności do pracy (co czwarte pierwszorazowe orzeczenie) i najczęstszą przyczyną hospitalizacji. Stanowią zatem bardzo duże obciążenie dla systemu zdrowia nie tylko w aspekcie medycznym, ale również społecznym i ekonomicznym. Analizy ekspertów NIZP PZH-PIB na podstawie danych Eurostatu i OECD wykazały, że oczekiwana długość życia mężczyzn w Polsce (73,8 lat) przed pandemią koronawirusa była prawie 8 lat krótsza niż w Szwecji, a za połowę tej różnicy odpowiadała nadwyżka zgonów właśnie z powodu CVD. Nowe analizy OECD pokazują jak dużą rezerwę ma Polska na rzecz redukcji liczby zgonów kardiologicznych możliwych do uniknięcia. Wnioski te odnoszą się zarówno do obszaru zdrowia publicznego jak i medycyny naprawczej.

Dlatego podjęcie badań w celu oceny jakości prewencji wtórnej CVD, w szczególności choroby wieńcowej (CAD) w kontekście standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) jako „benchmarku" ma w naszych uwarunkowaniach znaczenie nie tylko naukowe, ale także wdrożeniowe dla poprawy organizacji opieki zdrowotnej. Autor uczynił słusznie, że skorzystał z możliwości ośrodka, w którym realizował badania i ocenił jakość kontroli czynników ryzyka i postepowania klinicznego u pacjentów z CAD. Ośrodki kardiologiczne w Krakowie uczestnicząc w serii badań pod patronatem ESC o akronimie EUROASPIRE przyczyniły się do pozyskania szczegółowych danych na temat jakości stanu prewencji wtórnej w naszym kraju, co dało możliwość przeprowadzenia porównań międzynarodowych. Temat jest tym bardziej ważny, że w Polsce udało się w ostatnich dwóch dekadach zbudować system kardiologii interwencyjnej dla terapii ostrego zawału serca (AMI) na wysokim poziomie i dogonić liderów w Europie. Niestety, temu sukcesowi towarzyszył brak zadowalającej poprawy i utrzymywanie się wysokich wskaźników śmiertelności chorych po AMI w skali roku i kilku lat. Przeżywalność chorych leczonych przewlekle po zawale serca należy do niższych w Unii Europejskiej, co wskazuje na duży dystans jaki mamy tu do nadrobienia.

Lekarz Jan Pęksa we wstępie swojej rozprawy odniósł się do wymienionych wyżej problemów przez co dobrze uzasadnił podjęcie wyznaczonych kierunków i celów badań. Słusznie odniósł się najpierw do determinant zdrowia wg klasycznej koncepcji Marca Lalonda, a następnie już na poziomie chorób serca i naczyń podkreślił spójność prewencji pierwotnej i wtórnej. Właściwie przytoczył piśmiennictwo wskazujące na związek stosowania się pacjentów do zaleceń w prewencji pierwotnej i wtórnej z redukcją zapadalności na CVD.

W dalszej części wstępu Doktorant dobrze zidentyfikował jeden z głównych problemów kardiologii w Polsce, którą jest nadmierna liczba zgonów po wypisie ze szpitala z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Autor zgodnie z aktualnymi poglądami wymienił kluczowe czynniki podwyższonego ryzyka s.-n. w tym zakresie, takie jak: niedostateczna kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka, brak lub zbyt późno wdrożona rehabilitacja kardiologiczna, stosowanie suboptymalnej farmakoterapii (np. leków w zbyt małych dawkach), opóźnienie pełnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, obecność chorób współistniejących, czy też brak specjalistycznych konsultacji kardiologicznych w okresie po wypisie ze szpitala. Przytaczając te informacje dobrze uzasadnił podjęcie ośmiu celów rozprawy i realizację badań w spójnej serii trzech publikacji. Główny materiał dla analiz stanowili chorzy z CAD, którzy charakteryzują się wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem nawrotu niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych.

W pierwszej pracy lekarz Jan Pęksa wykonał przegląd systematyczny badań, by porównać śmiertelność chorych po przebytym AMI leczonych ambulatoryjnie przez kardiologów, oraz leczonych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W drugiej publikacji ocenił jakość kontroli czynników ryzyka s.-n. u chorych z CAD pozostających w przewlekłej opiece ambulatoryjnej, a w trzeciej przeanalizował jakość postępowania klinicznego u chorych w trakcie hospitalizacji.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską pt.: „Kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zachowania prozdrowotne u pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca" stanowi zatem spójny cykl trzech artykułów naukowych powiązanych ze sobą tematycznie. Wszystkie zostały opublikowane w międzynarodowych recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się na listach MNiSW, indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na Liście Filadelfijskiej (Journal Citation Reports). Są to następujące prace:

1. Jan W. Pęksa, Dawid Storman, Piotr Jankowski, Wojciech Staśkiewicz, Katarzyna W. Jasińska, Danuta Czarnecka, Małgorzata M. Bała. Mortality in patients after acute myocardial infarction managed by cardiologists and primary care physicians: a systematic review. Polish Archives of Internal Medicine 2020: Vol. 130, nr 10, ss. 860-867. doi: 10.20452/pamw.15542. IF = 5.218, MEiN = 140, IC = 180.27.

Wkład merytoryczny lek. Jana Pęksy polegał na wykonaniu przeglądu systematycznego literatury, opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu bazy danych i interpretacji wyników, oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

2. Jan W. Pęksa, Piotr Jankowski, Paweł Kozieł, Piotr Bogacki, Piotr Gomuła, Ewa Mirek-Bryniarska, Jadwiga Nessler, Piotr Podolec, Andrzej Wiśniewski, Marek Rajzer, Danuta Czarnecka, Andrzej Pająk. Changes over time in the prevention of recurrent coronary artery disease in everyday practice. Polish Archives of Internal Medicine 2021: Vol. 131, nr 7-8, ss. 673-678. doi: 10.20452/pamw.16001. IF = 5.218, MEiN = 140, IC = 180.27.
Wkład merytoryczny lek. Jana Pęksy polegał na opracowaniu i interpretacji wyników, oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Co warto podkreślić, Doktorant dużą część konsultacji lekarskich w zakresie tej publikacji wykonał osobiście.

3. Jan W. Pęksa, Dawid Storman, Piotr Jankowski, Danuta Czarnecka, Marek Rajzer. Characteristics of hospitalized patients with established coronary artery disease and trends in their management: Comparing 2013 and 2020. Kardiologia Polska. 2022: Vol. 80, nr 7-8, ss. 842-845. doi: 10.33963/KP.a2022.0164. IF = 3.710, MEiN = 100, IC = 166.24.
Wkład merytoryczny lek. Jana Pęksy polegał na opracowaniu hipotezy badawczej, zebraniu danych do badań, opracowaniu koncepcji badań, bazy danych i interpretacji wyników, oraz przygotowaniu manuskryptu pracy.

Łączny wskaźnik oddziaływania tych trzech publikacji wynosi 14,146, liczba punktów MEiN 380, IC 526,78. Zgodnie z wymaganiami art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce przedmiotem rozprawy doktorskiej lekarza Jana Pęksy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który, co warto podkreślić, jest aktualny zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i oceny potrzeb organizacyjnych dla poprawy prewencji wtórnej u chorych z CAD. Dlatego prezentowane wyniki mają też znaczenie aplikacyjne dla programów polityki zdrowotnej, co traktuję jako ważny i potrzebny element prac naukowych w naszym kraju.

Pierwsza praca stanowi dobre wprowadzenie dla całej rozprawy skoncentrowanej w dwóch kolejnych oryginalnych publikacjach na analizach jakości i efektach leczenia chorych z rozpoznaną CAD. Wykonany w pierwszej pracy przegląd systematyczny piśmiennictwa wskazuje na szerokie spojrzenie Autora na problem opieki kardiologicznej. Odnosi się bowiem do systemu organizacji opieki nad chorymi z CAD. Autor przeanalizował dostępną literaturę pod względem: - wpływu specjalności lekarza prowadzącego pacjenta po wypisie ze szpitala na śmiertelność i inne punkty końcowe, - porównania efektów ambulatoryjnej opieki prowadzonej przez kardiologów i lekarzy rodzinnych, - oraz oceny, czy optymalny mógłby być model współpracy kardiologów z lekarzami rodzinnymi.

Aby zrealizować postawione trzy cele Doktorant wykonał przegląd systematyczny pracując zgodnie z zaleceniami formułowanymi przez Cochrane Collaboration. Wyszukiwanie przeprowadził w trzech elektronicznych bazach danych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nie stosował żadnych ograniczeń co do dat lub języka i przedstawił pełną strategię wyszukiwania w międzynarodowym rejestrze przeglądów systematycznych Uniwersytetu York – PROSPERO45. Analizy poprzedził dwoma rundami kalibracyjnymi z kontrolą poprawności włączania do przeglądu za pomocą narzędzi: Rayyan QCRI46, oraz Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions (ROBINS-I)47.

W mojej ocenie takie wzorowe przeprowadzenie przeglądu systematycznego stanowi największą wartość tej publikacji i dobrze odzwierciedla kompetencje Doktoranta w tym zakresie. Co do efektów przeprowadzonych poszukiwań mam dwa komentarze. Z jednej strony doceniam oryginalne pytanie postawione przez doktoranta. Jednak z drugiej strony, to czy chorym zajmuje się kardiolog czy lekarz rodzinny jest tylko wierzchołkiem góry lodowej całej opieki kardiologicznej. Składa się bowiem na nią wiele innych ważnych czynników z zakresu organizacji i zarządzania, w tym rodzaju systemu ubezpieczeniowego, wysokości środków dedykowanych na poszczególne etapy diagnostyki i leczenia chorego. Z pewnością znaczenie będzie też mieć okres badań w relacji do rozwoju kardiologii w ostatnich kilku dekadach.

Dlatego nie zaskoczył mnie fakt, że na postawione pytanie Autor nie uzyskał w pełni satysfakcjonującej odpowiedzi. Tylko dwa badania nierandomizowane spełniły kryteria włączenia do analizy, w dodatku były one obciążone umiarkowanym ryzykiem występowania błędu systematycznego, a z powodu znaczącej heterogenności nie można było ich wyników połączyć. W konkretnych uwarunkowaniach jednej z wyszukanych prac pacjenci po AMI konsultowani ambulatoryjnie łącznie przez kardiologa i lekarza pierwszego kontaktu byli obciążeni mniejszym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn niż pacjenci pozostający tylko pod opieką kardiologa, lub tylko lekarza rodzinnego (ryzyko względne 0,92, 95% CI 0,85-0,99). Nie wykazano takiego związku między specjalizacją lekarza a ryzykiem zgonu z przyczyn s.-n., udaru mózgu lub zawału serca. Autor właściwie podsumował wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Za duży walor tej publikacji należy uznać rzetelne i wnikliwe omówienie ograniczeń wykonanych analiz, takich jak różnice w systemach opieki w różnych krajach, czy trudności w porównaniu opieki kardiologicznej na różnych etapach rozwoju kardiologii w ostatnich trzech dekadach. Można jednak dyskutować, czy postulowane we wniosku pracy nowe badania z dość wąskim celem oceny wpływu specjalności lekarskiej na jakość terapii w obecnej dobie rozwoju opieki kardiologicznej byłoby możliwe do ustanowienia. Najpewniej łatwiej byłoby analizować wpływ nowych kompleksowych systemów organizacji opieki takich jak np. opieka koordynowana. Ciekaw jestem opinii Doktoranta na ten temat podczas obrony rozprawy.

Druga publikacja stanowi klasyczne doniesienie oryginalne. Autor wraz z wsp. porównał kontrolę głównych czynników ryzyka oraz stopnia realizacji wytycznych ESC u pacjentów z rozpoznaną CAD w 6–18 miesięcy po hospitalizacji w 5 krakowskich szpitalach w okresach 2011-2013 oraz 2016–2017. Przesłanki do podjęcia celów drugiej pracy należy uznać za ważne. Wcześniejsze badania pokazały bowiem, że w Polsce między latami 1997–1998 a 2011–2013 kontrola czynników ryzyka u chorych z CAD poprawiała się w niedostatecznym stopniu. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: wiek < 80 lat, brak zgody na udział w badaniu, brak stawienia się na zaplanowaną wizytę kontrolną lub zgon w czasie hospitalizacji. Na podstawie danych demograficznych, wywiadu dotyczącego CAD, parametrów ciśnienia tętniczego krwi, glukozy na czczo, poziomu lipidów we krwi i statusu palenia tytoniu (weryfikowanego smokolyzerem) porównano kontrolę ww. czynników ryzyka w latach 2016–2017 oraz 2011–2013. Obliczono odsetki chorych, którzy spełniali docelowe wartości ww. czynników ryzyka wg aktualnych dla danej fali badań zaleceń ESC.

Chorzy w drugiej fali badań (n=388) byli średnio o dwa lata starsi niż w pierwszej (n=616). Po korekcji na wiek i płeć tylko odsetek pacjentów ze zbyt wysokim ciśnieniem i odsetek ze zbyt wysokim poziomem cholesterolu frakcji LDL uległy redukcji o ok. 9%. Nie stwierdzono zmian dotyczących kontroli pozostałych czynników ryzyka. Wzrósł natomiast odsetek pacjentów, którym przepisywano leki kardioprotekcyjne. Autor we wnioskach słusznie wskazał na potrzebę znaczącej poprawy współpracy lekarz-pacjent u chorych z CAD oraz lepsze przestrzeganie przez tych pacjentów zaleceń niefarmakologicznych. Przedstawił też, w opracowaniu podsumowującym całą rozprawę, drugi wniosek w odniesieniu do tej pracy, że wprowadzanie zmian stylu życia będzie szczególnie wpływało na utrzymanie prawidłowej masy ciała u pacjentów z CAD, odpowiedniej glikemii i zaprzestanie palenia papierosów. Mamy na to oczywiście mocne dowody w piśmiennictwie, ale ponieważ obszar ten nie stanowił bezpośrednio przedmiotu badań, stwierdzenie to uznałbym za bardziej zasadne jako ogólny komentarz niż wniosek z tej konkretnej pracy.

W trzeciej publikacji, Autor przeprowadził retrospektywną analizę na podstawie danych z elektronicznej bazy wszystkich pacjentów z CAD hospitalizowanych w wybranej klinice Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przez cały rok 2013 i przez cały rok 2020. Autor wyznaczył trzy cele tej publikacji. Były to ocena i porównanie między rokiem 2013 a rokiem 2020: - kontroli głównych czynników ryzyka u chorych z CAD hospitalizowanych z rozpoznaniem głównym w klasyfikacji ICD-10: I25.0-I25.9, - zlecanych u tych chorych inwazyjnych i nieinwazyjnych procedur oraz badań laboratoryjnych, - a także preskrypcji leków kardioprotekcyjnych. Ocenę kontroli czynników ryzyka, wykonanych procedur i badań przeprowadzono na podstawie danych uzyskanych po przyjęciu do szpitala, zaś zaleceń farmakologicznych na podstawie kart wypisowych.

W 2013 roku ocenie poddano 142 chorych, zaś w 2020 r. - 103. Pacjenci hospitalizowani w 2020 roku byli średnio o 4 lata starsi. Nie stwierdzono różnic w rozpowszechnieniu czynników ryzyka między 2013 r. a 2020 r. Po korekcji ze względu na wiek i płeć pacjenci hospitalizowani w 2020 roku istotnie częściej mieli w wywiadzie migotanie lub trzepotanie przedsionków, operację nie sercowo-naczyniową, oraz częściej palili ≥10 paczkolat papierosów. Dużo częściej zlecano w 2020 r. badania stężenia kwasu moczowego i NT-proBNP, dwa razy częściej wykonywano echokardiografię przezklatkową, trzy razy częściej USG tętnic szyjnych. Z kolei kontrola czynników ryzyka s.-n. wykazała, że tylko LDL-C w 2020 r. był istotnie statystycznie niższy. Nie stwierdzono innych pozytywnych zmian w zakresie czynników ryzyka. Chorym z 2020 roku częściej niż pacjentom z 2013 roku przepisywano przy wypisie tikagrelor, ezetymib, allopurynol, preparaty z grupy NOAC i rywaroksaban w dawce naczyniowej, co z kolei wskazuje na dużą zmianę przez 7 lat i poprawę dostępu do nowszych terapii. Autor słusznie w głównym wniosku stwierdził, że konieczna jest zdecydowana poprawa kontroli czynników ryzyka u chorych z CAD.

Zaletą tej i pozostałych prac cyklu rozprawy doktorskiej jest wnikliwe przedstawienie i przedyskutowanie potencjalnych ograniczeń wykonanych badań. W pełnie zgadzam się z pięcioma tezami Autora w drugiej i taką samą liczbą wskazanych potencjalnych ograniczeń w trzeciej pracy. W przypadku drugiego artykułu dodałbym jeszcze jedno ograniczenie.

Otóż z powodu ustalonego protokołu badań nie można było ustalić parametrów „wejściowych" do analiz, tj. na samym początku obserwacji, z okresu jeszcze przed incydentem s.-n. Możliwy jest np. różny „wyjściowy" poziom cholesterolu LDL w kohortach z pierwszej i drugiej fali badania. Na taką możliwość wskazały ogólnopolskie badania przekrojowe wykonane w różnych okresach czasu w polskiej populacji np. w serii NATPOL czy WOBASZ.

Dyskusja każdej z prac jest napisana rzeczowo i jest spójna z wstępem, wyznaczonymi celami pracy oraz uzyskanymi wynikami. Jak napisałem wcześniej bardzo pozytywnie oceniam krytyczne odniesienie się do uzyskanych wyników każdej z prac poprzez pogłębione i ciekawe omówienie ich ograniczeń.
Autor właściwie wykorzystał dane z **piśmiennictwa**. Piśmiennictwo w każdej z prac jest trafnie dobrane i właściwie przytoczone. Doktorant cytuje najważniejsze i najbardziej aktualne publikacje z zakresu współczesnej epidemiologii i nowoczesnej prewencji kardiologicznej, w tym najnowsze, np. 17 spośród 27 pozycji piśmiennictwa (63%) drugiej publikacji z 2021 r. pochodziło z ostatnich trzech lat tj. 2018-2020.
Metody statystyczne w każdej publikacji są precyzyjnie przedstawione i prawidłowo użyte. Szczególnie wyróżniłbym bardzo starannie opisane i prawidłowo zastosowane metody w przeglądzie systematycznym.

Rozprawę doktorską Autor przedstawił w formie oddzielnego opracowania stanowiącego jej podsumowanie. Podsumowanie to na 95 stronach zawiera syntetyczny wstęp dobrze uzasadniający celowość badań, zbiorcze dla trzech prac określenie ośmiu celów podjętych badań, wykaz i kopie oryginalnych artykułów stanowiących monotematyczny cykl publikacji, syntetyczne podsumowanie uzyskanych w cyklu publikacji wyników, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Ponadto w zbiorczym podsumowaniu rozprawy Autor wskazał 60 głównych pozycji piśmiennictwa oraz zawarł oświadczenia współautorów prac co do ich udziału w badaniach i publikacjach. Było to wymagane z uwagi na fakt, że każda z prac cyklu ma pięciu lub więcej autorów. Dlatego doktorant przedłożył oświadczenia określające jego indywidualny wkład w powstanie każdej z publikacji, oraz stosowne oświadczenia co najmniej czterech spośród pozostałych współautorów. Opisane wyżej zbiorcze opracowanie podsumowujące i prezentujące cykl publikacji jest napisane bardzo dobrze w sposób przejrzysty i syntetyczny. Mogłoby jeszcze zawierać wykaz użytych skrótów.

W mojej ocenie cały projekt trzech badań i cała rozprawa doktorska lekarza Jana Pęksy stanowią spójną i zamkniętą całość. Kompleksowo odnoszą się do prewencji wtórnej CAD. Cykl publikacji stanowi ciekawą analizę omawianych zagadnień i pogłębia dostępną wiedzę w tej dziedzinie. Pozwala to stwierdzić, że zgodnie z wymaganiami art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który jest bardzo aktualny dla praktyki klinicznej w Polsce i który charakteryzujące się ważnym celem i znaczeniem aplikacyjnym.

Rozprawa i wyniki przeprowadzonych badań z pewnością stanowią oryginalny dorobek Doktoranta oraz reprezentowanego przez niego Ośrodka i zawiera istotne wskazania dla rozwoju nowoczesnej prewencji wtórnej w naszym kraju. W oparciu o powyższą recenzję uważam, że rozprawa doktorska lekarza Jana Pęksy spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o tytule i stopniach naukowych i **wnoszę do Wysokiej Rady o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

T. Zdrojewski

Prof. dr hab. med. Tomasz Zdrojewski *Gdańsk, 8 września 2023 r.*