



Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Ul. Skłodowskiej 24a  
15-276 Białystok

Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Ul. Waszyngtona 15b  
15-269 Białystok

*Korbiński* *lep.*  
*poz*  
Z-ca Przewodniczącej  
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne  
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Białystok 14.07.2026

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lek. Tomasza Białoszyńskiego p.t.:

**„Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych – analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu wieńcowego PL-ACS.”**

Promotor prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica

Choroba niedokrwienna serca, a w szczególności ostre zespoły wieńcowe (*Acute Coronary Syndromes ACS*) należą do głównych przyczyn zgonu i niepełnosprawności w Polsce. Pomimo promocji zdrowego stylu życia, poprawie farmakologicznych metod prewencji pierwotnej, nadal mamy do czynienia z wysoką zapadalnością. XXI wiek przyniósł ogromny postęp w diagnostyce i leczeniu zawału mięśnia sercowego, szczególnie w zakresie leczenia interwencyjnego oraz przeciwplatekowego. Jednakże fakt dużej dostępności nowoczesnych metod leczenia nie oznacza że są one powszechnie stosowane zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych. Kluczowym elementem w monitorowaniu adopcji nowych metod i ocenie jakości leczenia są powszechne rejestry. Należy do nich Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS, który należy do największych tego typu przedsięwzięć w Europie i pozwala na długoterminową prospektywną obserwację trendów w zapadalności i skuteczności leczenia ACS. Doktorant nie tylko podjął niezwykle ważną tematykę z punktu widzenia klinicznego, jaką jest analiza zmian w leczeniu przeciwplatekowym w ACS w ostatnich dziesięcioleciach, ale do weryfikacji swoich hipotez użył optymalnego narzędzia, jakim jest rejestr PL-ACS. Zrobił to pod opieką niekwestionowanego autorytetu w zakresie badań nad leczeniem ACS, jakim jest prof. Jacek Kubica.

Przedstawiona praca jest przygotowana bardzo starannie, niemal nie ma błędów redakcyjnych, ma przejrzysty, czytelny układ i jest odpowiednio zilustrowana rycinami. Dysertacja ma typowy układ monografii doktorskiej. Mieści się na 88 stronach maszynopisu, zawiera 113 pozycji piśmiennictwa, 12 tabel i 13 rycin oraz kopię oświadczenia promotora dotyczącego braku wymogu zgody Komisji Bioetycznej w przypadkach tego typu badań. Praca obejmuje następujące części: streszczenia w języku polskim i angielskim, spis treści, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie i wnioski, bibliografia, spis tabel, spis rycin.

Wstęp jest niezbędną dawką informacji opisującą obecny stan wiedzy, historię badań oraz wprowadzania nowych leków antyagregacyjnych do praktyki klinicznej. W klarowny sposób przedstawia mocne i słabsze strony poszczególnych substancji czynnych, a także dostępną literaturę opisującą ich porównanie. Jasno wskazuje na wynikającą z twardych danych klinicznych przewagę nowych leków przeciwplatek, opisując jednocześnie pewne ograniczenia ich stosowania, jakimi przede wszystkim jest zwiększone ryzyko krwawienia. W tym momencie warto wspomnieć o pewnych ograniczeniach stosowania tikagreloru, wynikających z jego metabolizmu do związków wpływających na szlak adenozyiny i zwiększających ryzyko zaburzeń automatyzmu i przewodnictwa. Bradykardia i bloki przedsionkowo-komorowe były przeciwwskazaniem do włączenia chorych do badania PLATO, a w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego do środków ostrożności zaliczono jedynie bradykardię  $<60/\text{min}$ . Przedstawione we wstępie piśmiennictwo dobrze podsumowuje aktualny stan wiedzy na temat leczenia przeciwplatekowego w ACS analizowanego w pracy doktorskiej, a umiejętne prowadzenie czytelnika przez kolejne badania świadczy o dobrym zrozumieniu zakresu badań przez doktoranta.

Następnie Doktorant przedstawia główny cel badania: „Kompleksowa ocena leczenia inhibitorami receptora P2Y<sub>12</sub> pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w Polsce w okresie od początku 2009 roku do końca 2024 w oparciu o dane z rejestru PL-ACS.” A także cele cząstkowe:

„1. Ocena struktury rozpoznań ACS z podziałem na STEMI, NSTEMI i UA

2. Analiza zmian częstości stosowania inhibitorów P2Y<sub>12</sub> w odniesieniu do zmian wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

3. Porównanie odległej skuteczności, bezpieczeństwa oraz wyniku klinicznego netto stosowania kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru u pacjentów z ACS
4. Szacowanie wpływu stosowania kłopidogrelu zamiast prasugrelu i tikagreloru na wielkość utraconych korzyści klinicznych u pacjentów z ACS
5. Porównanie prasugrelu i tikagreloru pod kątem szacowanej wielkości korzyści klinicznych u pacjentów z ACSW dalszej części dysertacji umieszczono informacje bibliograficzne oraz kopie opublikowanych prac.”

Przedstawienie hipotez roboczych, które są podstawą późniejszej analizy statystycznej dobrze świadczy o profesjonalizmie i przygotowaniu doktoranta do pracy naukowej.

W części Materiał i Metody Autor uzasadnia dobór metodologii – zaczynając od rejestru PL-ACS, przez dobre zdefiniowanie grupy badanej oraz okresu badania. Oparto się na grupie pacjentów, z pełną dostępnością danych, którzy byli stabilnie leczeni w okresie, kiedy był dostępny już więcej niż jeden inhibitor receptora P2Y12. Następnie, Doktorant przedstawił metody analizy statystycznej, zarówno w odniesieniu do zmian częstości stosowania w czasie, jak też porównania skuteczności leczenia poszczególnymi preparatami. Trzeba docenić użycie zaawansowanych metod analitycznych, w tym propensity score matching do kontroli zmiennych zaburzających. W tej analizie brakuje mi jednak jednej ważnej zmiennej – roku wystąpienia ACS. Z czasem doskonalono techniki zabiegowe, dojście udowe zastąpiono dojściem promieniowym, poprawiła się organizacja oddziałów, wprowadzono opiekę koordynowaną po zawale, pojawiły się nowsze, lepsze stenty, zwiększyła się częstość skutecznego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego. Z tego względu można przypuszczać, że w tak długim okresie czasu efekty leczenia mogą się poprawiać niezależnie od zmian leczenia antyagregacyjnego i należałoby to uwzględnić w analizie propensity score matching. W aspekcie obserwacji trajektorii czasowych autor wybrał punkty przełomowe – 2017, 2019 i 2020. Dobrze byłoby aby właśnie już w tym miejscu autor umieścił wyjaśnienie dlaczego wybrał takie a nie inne punkty czasowe. Dobór grupy badanej, sposoby pozyskania danych klinicznych a także metody analizy statystycznej pozwalają na wiarygodną odpowiedź na zadane pytania badawcze.



W rozdziale Wyniki Doktorant przedstawił charakterystykę badanej populacji. Następnie szczegółowo opisał trendy w czasie w częstości rozpoznań oraz w częstości stosowania kłopidogrelu, prasugrelu i tikagreloru w poszczególnych grupach pacjentów. Olbrzymią wartość pracy stanowią analizy przeżycia porównujące zarówno śmiertelność całkowitą, jak też zdarzenia niedokrwienne, jak też krwotoczne. Brakuje mi przedstawienia rokowania całej populacji ACS w kolejnych latach, bez podziału na stosowanie poszczególnych leków. Wyniki jednoznacznie wskazują na przewagę skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków: prasugrelu i tikagreloru. Zastanawia mnie ta znaczna nadwyżka krwawień u pacjentów leczonych kłopidogrelem na rycinie 12 – zjawisko nie było powszechnie obserwowane (szczególnie w porównaniu z prasugrelem) w badaniach klinicznych. Z czego to może wynikać? Ze zmian w technice zabiegowej i opiece okołozabiegowej w latach gdy dominował kłopidogrel i w latach gdy większą popularność zdobyły nowe leki? Chciałbym, aby Doktorant odniósł się do tego pytania w czasie publicznej dyskusji.

Ważnym elementem rozdziału opisującego wyniki jest ocena efektu klinicznego netto oraz oszacowanie utraconej korzyści wynikającej z zastosowania kłopidogrelu. Podobnie jak przy poprzednich analizach mam wątpliwości, czy słuszne było uwzględnienie w tej analizie pacjentów od 2009 roku (tak wynika z ryciny 2), podczas gdy aż do 2015 roku kłopidogrel był używany u ponad 98% pacjentów, co powoduje, iż na jego efekt kliniczny w dużej mierze mogą wpływać inne czynniki niż sama skuteczność antyagregacyjna.

W Dyskusji Doktorant przedstawia wyniki swoich analiz w porównaniu z literaturą światową. Ponownie i bardziej szczegółowo przedstawia wyniki badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków przeciwplatek. Chciałbym tylko zwrócić uwagę, że warto byłoby bardziej szczegółowo omówić badanie PRAGUE-18, gdyż jego wynik – brak różnic skuteczności pomiędzy tikagrelorem a prasugrelem jest niezwykle istotny. I nie mogę się zgodzić z twierdzeniem zawartym na stronie 65, gdyż przedwczesne zakończenie badania nie spowodowało braku różnic, to brak różnic w trakcie zaplanowanej analizy śródkresowej spowodował wcześniejsze zakończenie badania, gdyż jego kontynuacja dużym prawdopodobieństwem nie zmieniłaby wyników. Oczywiście przedwczesne zakończenie tego badania wpływa na jego znaczenie przy meta-analizach, jednak skupienie się wyłącznie na badaniach wykazujących istotne różnice może prowadzić do zafałszowanego obrazu rzeczywistości. Przy analizie rokowania pacjentów z ostrymi zespołami

wieńcowymi należałoby się wspomnieć o innych aspektach leczenia tych chorych, takich jak zmiany w technice zabiegowej, wprowadzenie opieki koordynowanej czy też zmiany w leczeniu farmakologicznym innym niż leki przeciwplatekcyjne. To jedynie drobne uwagi, które nie wpływają istotnie na moją wysoką ocenę dyskusji, która została poprowadzona wprawnie, z dużą swobodą i znajomością tematu.

Ważnym elementem dyskusji jest rozdział poświęcony ograniczeniom przeprowadzonych analiz. Takie krytyczne podejście do swoich wyników dobrze świadczy o przygotowaniu doktoranta do pracy naukowej. Jednakże również w tej części dysertacji Doktorant nie odniósł się do innych aspektów leczenia ACS, które nie były bezpośrednio związane z tematyką pracy, ale mogły istotnie wpłynąć na jej wyniki.

W kolejnym rozdziale - krótkim podsumowaniu Doktorant przedstawia wnioski wypływające z uzyskanych wyników, które dobrze korespondują z założonymi celami szczegółowymi.

Na zakończenie chciałbym zauważyć, że dorobek naukowy doktoranta, na podstawie publicznie dostępnej bazy danych PubMed, obejmuje 12 publikacji, w tym 7 pełnotekstowych oryginalnych prac naukowych, co pozwala na stwierdzenie spełnienia ustawowego wymogu do nadania stopnia doktora nauk.

Z obowiązku recenzenta chciałbym odnieść się do niektórych aspektów pracy doktorskiej.

- Pojedyncze literówki powinny zostać poprawione:
  - Na stronie 19 „Uniwersytetu Mikołaja Kopernia” zamiast „Kopernika”
  - Na stronie 24 „w Ilcoxona” zamiast „Wilcoxona” i „ICD-10” zamiast „ICD-10”..
  - W wielu miejscach doszło do usunięcia spacji i połączenia słów z liczbami.
- Pojedyncze niefortunne skróty myślowe powinny być rozwinięte:
  - W streszczeniu napisano „skuteczność niedokrwienna” w odniesieniu do leków antyagregacyjnych, co prawdopodobnie było rozumiane jako skuteczność zapobiegania zdarzeniom niedokrwiennym.
- Większość wykresów została przygotowana w języku angielskim, podczas gdy monografia została napisana po polsku. Język pracy powinien zostać ujednolicony.



- Praca doktorska w formie monografii sugeruje w pełni samodzielną pracę doktoranta, jednakże w naukach medycznych realnie trudno oczekiwać aby doktorant był w stanie całkowicie przeprowadzić tak duży projekt. Wskazuje też na to publikacja dr Julii Umińskiej *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2026) 59:1179–1189 doi.org/10.1007/s11239-026-03256-w, w której Doktorant jest współautorem. Autor dysertacji otwarcie to przyznaje w rozdziale materiał i metody. Bardzo proszę o przedstawienie podczas obrony wkładu doktoranta w powstanie monografii oraz wzmiankowanej publikacji.

Te drobne niedociągnięcia nie wpływają istotnie na moją wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy doktorskiej lek Tomasza Białoszyńskiego. Przedstawiona monografia jest spójnym tematycznie i metodologicznie rozwiązaniem problemu naukowego, wskazuje na oryginalność podejścia do badań naukowych i jest świadectwem wysokiego poziomu wiedzy teoretycznej oraz umiejętności praktycznych Doktoranta w zakresie nauk medycznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Tomasza Białoszyńskiego „Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych – analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu wieńcowego PL-ACS.” jest, moim zdaniem, oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego, świadczy o wysokim poziomie wiedzy Doktoranta w zakresie nauk medycznych oraz Jego umiejętnościach w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Nie mam wątpliwości, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Mam zatem zaszczyt wystąpić do Rady Dyscypliny Nauk Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z wnioskiem o dopuszczenie lek Tomasza Białoszyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński