



dr hab. n. med. Grzegorz Piotrowski
Kierownik Oddziału Kardiologii
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
Centrum Onkologii i Traumatologii
im. M. Kopernika w Łodzi

Kierownik Zakładu Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 26.07.2026

*Konkluzja -
pozytywne wyniki
0 2/10/2026*

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauk Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Tomasza Białoszyńskiego pt.:

„Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych – analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS „

Uwagi wstępne

Ostre zespoły wieńcowe pozostają nadal jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce. W ostatnich dwóch dekadach zaszły dynamiczne zmiany zarówno w diagnostyce (wysokoczułe troponiny, IV a za chwilę w sierpniu V-ta Uniwersalna Definicja Zawału) jak i w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego. Obecnie „złotym standardem” leczenia zawału serca i niestabilnej dusznicy bolesnej jest angioplastyka wieńcowa z implantacją stentu uwalniającego lek antyproliferacyjny. Jednakże samo mechaniczne udrożnienie tętnicy wieńcowej skończyło by się katastrofą gdyby nie wspomagające leczenie farmakologiczne: hypolipemizujące, przeciwkrzepliwie a nade wszystko wielokierunkowe leczenie przeciwplatek (blokada platekowego enzymu COX1, receptora P2Y12, oraz niekiedy receptora gp IIb/IIIa). To właśnie skuteczność hamowania nadmiernie aktywnych płytek krwi w OZW w największym stopniu determinuje ryzyko wczesnych i późnych zdarzeń zakrzepowych, jak ponowny zawał serca czy zakrzepica w stencie. Leczeniu przeciwplatekowemu =antyagregacyjnemu poświęcona jest przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Doktorant dokonał analizy zmian tego leczenia w ostatnich latach w oparciu o jeden z największych w Europie rejestrów ostrego zespołu wieńcowego PL-ACS. Podjęty temat należy uznać za: aktualny, bardzo ważny klinicznie, posiadający istotne znaczenie epidemiologiczne, mający potencjał wpływu na praktykę kliniczną.

Ocena formalna

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ. Obejmuje 88 stron. Składa się z 12 rozdziałów: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie i wnioski, bibliografia, spis tabel i rycin. Zawiera 12 tabel, 13 rycin.

Wstęp

We wstępie na 11 stronach, doktorant w logiczny i uporządkowany sposób przedstawił zagadnienia dotyczące tematyki poruszanej w dysertacji. W rozdziale tym scharakteryzowane zostały następujące zagadnienia: epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych (OZW), patofizjologia, podstawowe informacje na temat inhibitorów P2Y₁₂, historia badań CURE, PLATO, TRITON, iSAR-REACT 5. Opis historycznych już badań jest bardzo szczegółowy i precyzyjny. Przedstawiony został także rejestr PL-ACS prospektywny rejestr OZW w Polsce. Bibliografia do rozdziału została dobrana właściwie. Autor nie ogranicza się do cytowania wytycznych, lecz przedstawia również najważniejsze badania kliniczne dotyczące leczenia przeciwplatekowego.

Cele

Cele zostały przedstawione jasno. Są logiczne, zrozumiałe i możliwe do zrealizowania. Hipotezy badawcze odpowiadają celom. Głównym celem dysertacji jest kompleksowa ocena leczenia inhibitorami receptora P2Y₁₂ pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w Polsce w okresie od początku 2009 roku do końca 2024 w oparciu o dane z rejestru PL-ACS.

Cel główny został zrealizowany w oparciu o 5 celów szczegółowych/cząstkowych.

Cele szczegółowe to:

1. Ocena struktury rozpoznań OZW z podziałem na STEMI, NSTEMI i UA
2. Analiza zmian częstości stosowania inhibitorów P2Y₁₂ 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 OZW
4. Szacowanie wpływu stosowania kłopidogrelu zamiast prasugrelu i tikagreloru na wielkość utraconych korzyści klinicznych u pacjentów z OZW
5. Porównanie prasugrelu i tikagreloru pod kątem szacowanej wielkości korzyści klinicznych u pacjentów z OZW

Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiły dane z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS, dotyczące wieloletniej obserwacji pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW. Dane zebrane prospektywnie w rejestrze zostały przez autora przeanalizowane retrospektywnie. Na wykorzystanie rejestru autor uzyskał zgodę od upoważnionych osób zarządzających danymi. Analiza została podzielona na dwa zasadnicze etapy:

- ocenę zmian epidemiologii OZW i stosowania inhibitorów P2Y12 w latach 2009–2024,
- analizę 12-miesięcznych wyników leczenia u pacjentów z lat 2009–2022.

Takie rozdzielenie analiz jest uzasadnione metodologicznie, ponieważ pełna obserwacja roczna nie mogła zostać przeprowadzona dla pacjentów z ostatnich lat.

Na szczególne podkreślenie zasługuje liczebność materiału. Autor przeanalizował populację przekraczającą 450 tys. chorych, a sam rejestr PL-ACS obejmuje ponad 867 tys. przypadków zgromadzonych od 2003 r. do 2024 r.. Tak duża baza danych zwiększa precyzję estymacji i umożliwia analizę zjawisk rzadkich. Liczebność populacji i rzetelność danych jest w mojej opinii najsilniejszą stroną projektu.

Analizowano strukturę rozpoznań OZW (STEMI, NSTEMI, niestabilna dławica piersiowa (UA)), częstość stosowania inhibitorów P2Y12 w poszczególnych typach OZW oraz wyniki leczenia OZW w obserwacji 12-miesięcznej w zależności od stosowanego inhibitora P2Y12. Wyniki leczenia mierzono z wykorzystaniem tzw. twardych klinicznych punktów końcowych: śmiertelność z dowolnej przyczyny po 12 miesiącach, występowanie udarów, zawałów oraz krwawień. Analizowano także składające się z pierwotnych zdarzeń tzw. złożone punkty końcowe oraz wynik kliniczny netto, który składał się zarówno ze zdarzeń klinicznych jaki i krwawień.

Dane na temat śmiertelności były dostępne dla całej polskiej populacji natomiast pozostałe punkty końcowe tylko dla populacji województwa śląskiego.

Materiał badawczy należy uznać za wyjątkowo wartościowy i w pełni adekwatny do realizacji celu pracy.

Metody statystyczne zostały dobrane i wykorzystane prawidłowo. Między innymi Doktorant wykorzystał: hazard ratio, confidence intervals, ARR (Absolute Risk Reduction) – wskaźnik bezwzględnej redukcja ryzyka; NNT (Number Needed to Treat) – wskaźnik liczby pacjentów, których trzeba leczyć danym lekiem lekiem, aby zapobiec jednemu zdarzeniu, PAF (Population Attributable Fraction) – odsetek zdarzeń potencjalnie przypisywanych stosowaniu kłopidogrelu, propensity score matching (dopasowanie metodą wskaźnika skłonności).

To świadczy o dobrej znajomości współczesnej biostatystyki. Szczególnie pozytywnie oceniam odejście od prostego raportowania wartości p . Autor przedstawia również miary efektu, które są znacznie bardziej użyteczne klinicznie.

Wyniki

Otrzymane wyniki dotyczą najogólniej trzech różnych zagadnień: (1) analizy zmian epidemiologii OZW; (2) zmian w stosowaniu leków przeciwplatekcyjnych w Polsce w analizowanych okresach w zależności od typu OZW oraz (3) porównania wyników leczenia pacjentów otrzymujących kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor.

W ciągu ostatnich 15 lat doszło do wyraźnych zmian w strukturze rozpoznań ACS: po 2018 roku znacząco wzrosła liczba rozpoznań NSTEMI, jednocześnie zmniejszyła się liczba przypadków niestabilnej dławicy piersiowej (UA). Według autora zmiany te wynikają przede wszystkim z wprowadzenia IV Uniwersalnej Definicji Zawału Serca i powszechnego stosowaniem wysokoczułych oznaczeń troponin, dzięki czemu część chorych wcześniej klasyfikowanych jako UA przeszło do grupy NSTEMI.

Analiza wykazała wyraźną ewolucję leczenia przeciwplatekowego: kłopidogrel był stopniowo wypierany przez tikagrelor i prasugrel, proces ten przebiegał najszybciej u chorych ze STEMI, u pacjentów z NSTEMI wdrażanie nowych leków było wolniejsze, w grupie z niestabilną dławicą piersiową nadal dominował kłopidogrel. Tikagrelor i prasugrel łącznie przekroczyły 50% udziału w leczeniu OZW dopiero po 2022 roku. Według doktoranta dominacja liczbowa kłopidogrelu wynika z niepełnego wdrażania do praktyki klinicznej zaleceń ESC.

Pacjenci leczeni tikagrelorem lub prasugrelem osiągnęli lepsze wyniki kliniczne niż chorzy otrzymujący kłopidogrel. Wyrażało się to: mniejszą liczbą zgonów i zawałów, korzystniejszymi złożonymi punktami końcowymi oraz lepszym wynikiem klinicznym netto. Nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności pomiędzy prasugrelem i tikagrelorem. Natomiast tikagrelor wykazał najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa, przede wszystkim pod względem częstości krwawień oraz w zakresie całkowitego wyniku klinicznego netto. Doktorant słusznie podkreśla, że wyniki te różnią się od badania iSAR-REACT 5 (w którym prasugrel wykazał wyższość nad tikagrelorem w OZW i powodował mniej krwawień), dlatego należy interpretować je ostrożnie.

Zaskakującym rezultatem było to, że krwawienia najrzadziej występowały u pacjentów leczonych tikagrelorem. Częściej obserwowano je w grupie prasugrelu a najczęściej w grupie leczonej kłopidogrelem. Jednakże, interpretację wyników dotyczących krwawień należy

traktować ostrożnie ze względu na mało precyzyjny i niewystandaryzowany sposób raportowania krwawień w bazie PL-ACS.

Najbardziej oryginalnym elementem pracy była próba oszacowania, jakie konsekwencje miało zbyt częste stosowanie kłopidogrelu. Do tego celu Doktorant wykorzystał trzy wskaźniki: ARR (Absolute Risk Reduction) – wskaźnik bezwzględnej redukcja ryzyka; NNT (Number Needed to Treat) – wskaźnik liczby pacjentów, których trzeba leczyć danym lekiem, aby zapobiec jednemu zdarzeniu, PAF (Population Attributable Fraction) – odsetek zdarzeń potencjalnie przypisywanych stosowaniu kłopidogrelu.

Stosowanie kłopidogrelu wiązało się z istotnie większą liczbą zgonów niż stosowanie tikagreloru i prasugrelu. Po uwzględnieniu dopasowania metodą propensity score matching efekt ten uległ osłabieniu w następstwie większego ujednolicenia porównywanych grup ale nadal korzyść kliniczna związana z zastosowaniem nowych inhibitorów P2Y12 pozostała wyraźna i klinicznie istotna. Część przewagi nowoczesnych inhibitorów P2Y12 wynikała z różnic w charakterystyce pacjentów oraz zamierzonej selekcji leczenia, niemniej kłopidogrel wiązał się z istotnym nadmiarem zdarzeń niedokrwiennych, krwawień oraz gorszym wynikiem klinicznym netto.

Przedstawione wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale również istotne znaczenie praktyczne, ponieważ wskazują obszary, w których wdrażanie obowiązujących wytycznych klinicznych nadal pozostaje niewystarczające.

Dyskusja

Omówienie wyników – dyskusja zajęło 19 stron. Dyskusja została podzielona na pięć logicznych części: omówienie zmian epidemiologii OZW, analizę wdrażania inhibitorów P2Y12, porównanie wyników z badaniami randomizowanymi, analizę utraconych korzyści klinicznych w następstwie leczenia kłopidogrelem, przedstawienie ograniczeń badania. Taki układ jest bardzo przejrzysty i odpowiada klasycznej strukturze rozpraw doktorskich. Autor prowadzi dyskusję konsekwentnie. Najpierw przypomina własne wyniki. Następnie zestawia je z: wytycznymi ESC, badaniami randomizowanymi, metaanalizami, rejestrami światowymi. Autor nie cytuje literatury bezrefleksyjnie. Szczególnie dobrze wypada analiza badania **iSAR-REACT 5**. Doktorant zwraca uwagę m.in. na: analizę intention-to-treat, dużą liczbę pacjentów nieotrzymujących przypisanego leczenia w tym badaniu, różnice pomiędzy analizą ITT i on-treatment, problemy metodologiczne analizy bezpieczeństwa. Nie jest to typowe

streszczenie publikacji. Autor próbuje ocenić jakość dowodów. To świadczy o dojrzałości naukowej.

Na koniec doktorant sam otwarcie przedstawia ograniczenia swojej analizy: brak pełnych danych dla całej Polski, brak przyczyn zgonów, co uniemożliwiło analizę śmiertelności sercowo-naczyniowej, brak standaryzowanej klasyfikacji krwawień, brak danych o przestrzeganiu leczenia (adherencji), ograniczenia wynikające z charakteru rejestru.

Piśmiennictwo

Piśmiennictwo zawiera 113 pozycji prac. Dobór piśmiennictwa jest staranny i trafny. Pozycje piśmiennictwa są aktualne, wszystkie dotyczą zagadnień, których dotyczy dysertacja. Wszystkie pozycje piśmiennictwa są cytowane.

Wnioski

Wnioski są krótkie, logiczne, spójne z wynikami. W pełni pokrywają się ze zdefiniowanymi celami.

Wykazano, że:

- epidemiologia OZW uległa zmianie,
- wdrażanie wytycznych ESC jest nadal niepełne,
- prasugrel i tikagrelor wiążą się z korzystniejszym rokowaniem niż kłopidogrel,
- tikagrelor może oferować korzystniejszy bilans kliniczny netto.

Podsumowanie końcowe

Uważam, że praca jest napisana poprawnie i starannie. Jedyną moją uwagą do pracy jest brak podkreślenia ograniczenia metody statystycznej jaką jest propensity score. Oczywiście zastosowanie „propensity score matching” (dopasowanie metodą wskaźnika skłonności) stanowi bardzo mocną stronę pracy. Metoda ta jednak nie eliminuje całkowicie wpływu niezmiierzonych czynników zakłócających (residual confounding). Z tego względu wnioski dotyczące przewagi poszczególnych inhibitorów P2Y12 powinny być interpretowane jako wykazujące związek z rokowaniem, a nie jako jednoznaczną zależność przyczynowo-skutkową. Poza tym w pracy nie znalazłem istotnych błędów językowych i stylistycznych. Drobne błędy interpunkcyjne nie mają merytorycznego znaczenia i zostały przekazane Doktorantowi.

Moim zdaniem praca ma charakter bardzo praktyczny, podjęła bardzo aktualny i ważny temat z zakresu kardiologii. Jednocześnie prezentuje niezwykle wysoki poziom naukowy. Stanowi wartościowy, oryginalny dorobek Doktoranta i wskazuje, że Pan lekarz Tomasz Białoszyński jest doświadczonym badaczem, posiada umiejętności poprawnego planowania i prowadzenia badań naukowych, obiektywnej oceny uzyskanych wyników oraz właściwego wnioskowania. Pracę oceniam wysoce pozytywnie. Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Tomasza Białoszyńskiego pt. „Ewolucja leczenia antyagregacyjnego w ostrych zespołach wieńcowych – analiza na podstawie Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu wieńcowego PL-ACS „, spełnia wymagania wyszczególnione w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r., poz. 1571 ze zm.) i może być skierowana do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Za najbardziej oryginalny element rozprawy uważam próbę ilościowego oszacowania utraconych korzyści klinicznych wynikających z niedostatecznego stosowania nowoczesnych inhibitorów receptora P2Y₁₂. Takie ujęcie problemu wykracza poza klasyczną analizę wyników leczenia i zwiększa praktyczną wartość przedstawionej pracy.

Jednocześnie ze względu na oryginalność opracowania, bardzo precyzyjne zaplanowanie i przeprowadzenie analiz rejestru PL-ACS, bardzo wysoki poziom naukowy, olbrzymią przydatność praktyczną i poznawczą pracy, aktualność kliniczną analizowanych zagadnień uważam, że recenzowana przeze mnie dysertacja zasługuje na szczególne wyróżnienie, o co wnioskuję.

Z poważaniem,



dr hab.n.med. Grzegorz Piotrowski