

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok
sobkowicz@wp.pl; tel.: 85 831 8 656

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Macieja Bęćkowskiego pt:
**„Ostre zespoły wieńcowe u młodych kobiet w populacji polskiej: analiza
czynników ryzyka oraz przebiegu klinicznego”**

Rozprawa doktorska lek. Macieja Bęćkowskiego powstała na podstawie trzech, monotematycznych publikacji, które ukazały się prestiżowych czasopismach recenzowanych o zasięgu międzynarodowym posiadających Impact Factor:

1. Risk factors predisposing to acute coronary syndromes in young women ≤ 45 years of age. *International Journal of Cardiology* 2018; 264: 165-169.
2. Factors affecting early mortality and 1 year outcomes in young women with ST-segment-elevation myocardial infarction aged less than or equal 45 years. *Current Problems in Cardiology* 2019; Mar 30: doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.03.008.
3. Differences in symptomatology and clinical course of acute coronary syndromes in women ≤ 45 years of age compared to older women. *Current Problems in Cardiology* 2019; Dec 1, doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.100508

Lek. med. Maciej Bęćkowski jest w nich pierwszym autorem, a łączny wskaźnik oddziaływania (IF) wynosi 10,12 punktów. Dodatkowo, zgromadzony materiał pozwolił Doktorantowi na prezentację wyników swoich badań na światowych kongresach kardiologicznych w formie plakatów lub prezentacji ustnych.

W rzeczowym, zwięźle napisanym **wstępie** Autor przedstawia najważniejsze dane epidemiologiczne dotyczące występowania ostrych zespołów wieńcowych (ACS) w populacji młodych kobiet, dane dotyczące odrębności czynników ryzyka i rokowania w tej populacji.

Upoważnia to Doktoranta do sformułowania **hipotez i celów badawczych** pracy dotyczących czynników sprzyjających wystąpieniu ACS, odmienności w symptomatologii i przebiegu klinicznym choroby oraz oceny śmiertelności młodych kobiet z ACS.

Material badawczy liczący 7386 kobiet, pochodził z trzech najważniejszych polskich rejestrów obserwacyjnych dotyczących chorób sercowo-naczyniowych: PL-ACS, WOBASZ I, NATPOL 2011. Grupę badaną stanowiło 1941 młodych kobiet wieku ≤ 45 lat z rejestru PL-ACS. Młode kobiety stanowią niewielki odsetek pacjentów z ACS, dlatego też tak duża grupa badana, świadczy o unikalnej wartości pracy i znakomicie podnosi wiarygodność wyników. Bardzo ciekawym **założeniem metodycznym** Autora było wyodrębnienie dwóch grup kontrolnych. Pierwsza z nich, licząca 1170 kobiet w wieku ≤ 45 lat, bez rozpoznanej choroby wieńcowej, pochodziła z dwóch rejestrów obserwacyjnych WOBASZ I oraz NATPOL 2011. Druga, pochodziła z rejestru PL-ACS i obejmowała 4275 kobiet w szczególnym przedziale wiekowym: 63-64 lata. Miało to niezwykle istotne znaczenie dla wiarygodności porównań ponieważ z jednej strony były to kobiety po okresie zaburzeń hormonalnych związanych z menopauzą, z bardzo niskim prawdopodobieństwem stosowania hormonalnej terapii zastępczej, a jednocześnie przed osiągnięciem wieku starczego.

Analiza statystyczna jest bardzo mocną stroną niniejszej pracy. Autor właściwie wykorzystał najnowocześniejsze metody statystyczne, co bardzo podnosi wartość uzyskanych wyników i bez wątplenia było atutem, który umożliwił publikację wyników. W pierwszej fazie badano relacje pomiędzy parametrami na podstawie analizy jednoczynnikowej, a następnie tworzono zarówno modele regresji logistycznej jak i regresji proporcjonalnej metodą Coxa oraz porównywano przydatność poszczególnych parametrów w oparciu o pole pod krzywą ROC. Jednym z etapów analizy było dobieranie grup pod względem charakterystyki wyjściowej w celu wyrównania różnic pomiędzy nimi. Dzięki dużej liczebności grup obliczenia te są bardzo wiarygodne.

Tak zgromadzony i przeanalizowany materiał pozwalał na porównania wyników z najbardziej znanymi, światowymi badaniami obserwacyjnymi takimi jak INTERHEART czy WHO MONICA. **Wyniki** mają niezwykłą wartość poznawczą i wnoszą wiele do naszej praktyki lekarskiej w aspekcie populacyjnym. Z punktu widzenia recenzenta, najciekawsze, najbardziej intrygujące są te obserwacje, które odbiegają od powszechnych przekonań, a takich w pracy Macieja Bęćkowskiego jest wiele.

Analiza profilu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych kobiet w naszym kraju, poza spodziewanymi wynikami, wskazała pewne zaskakujące odmienności np., że choć połowa z nich paliła tytoń, to jednak jego wpływ na wystąpienie ACS był

mniejszy w porównaniu z wcześniejszymi badaniami populacyjnymi, a najsilniejszym czynnikiem ryzyka w tej grupie była cukrzyca typu pierwszego.

Analiza rokowania u młodych kobiet z ACS wskazała, że w porównaniu do rówieśników płci męskiej, rzadziej stosowano u nich zabiegi rewaskularyzacji oraz optymalną terapię farmakologiczną, co miało najistotniejszy wpływ na śmiertelność 30-dniową i odległą. Doktorant zwrócił ponadto uwagę na pewien paradoks polegający na tym, że zarówno nadciśnienie tętnicze jak i palenie tytoniu istotnie częściej występowały w grupie kobiet o lepszym rokowaniu.

W trzeciej publikacji cyklu, Doktorant porównał symptomatologię i przebieg kliniczny ACS u młodych kobiet oraz pacjentek w przedziale wieku 63-64 lata. Wyniki są bardzo ciekawe. Wskazują, że młode kobiety mają bardziej klasyczne objawy ACS, szybciej decydują się na wezwanie pomocy niż kobiety starsze. Częściej występuje u nich zawał z uniesieniem odcinka ST, częściej dotyczy on gałęzi przedniej zstępującej, częściej jest to choroba jednonaczyniowa. Autor nie stwierdził różnic między grupami co do leczenia interwencyjnego. Dużym zaskoczeniem, trudnym do wytłumaczenia, jest fakt nieoptymalnego leczenia farmakologicznego młodych kobiet w porównaniu ze starszymi. Z dużą rezerwą podchodzę natomiast do porównań dotyczących rodzaju wszczepianych stentów (DES/BMS). W latach 2007-20014 dokonał się gwałtowny postęp zarówno dotyczący rodzaju implantowanych stentów jak i dostępności do najnowocześniejszych materiałów. Być może występowały różnice w dostępności stentów DES pomiędzy ośrodkami uczestniczącymi w rejestrze, co mogło wpłynąć na wyniki.

Lek Maciej Bęćkowski w dojrzały sposób, świadczący o dogłębnej znajomości tematu, omawia wyniki swoich badań na tle znakomicie dobranego, piśmiennictwa z ostatnich lat. Na podstawie uzyskanych wyników badań Autor formułuje **podsumowania i wnioski**, które są odzwierciedleniem celów badawczych.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Macieja Bęćkowskiego oceniam bardzo wysoko. Poruszana problematyka jest niezwykle aktualna, a zastosowane metody badawcze nowoczesne. Pomimo, że zgromadzony, olbrzymi materiał, pochodzi z wielu polskich ośrodków klinicznych, Autor wykazał się umiejętnością przedstawienia założeń pracy, samodzielnie przeprowadził bardzo szczegółowe analizy, a następnie zinterpretował uzyskane wyniki oraz sformułował wnioski. W gruncie rzeczy, recenzja naukowych osiągnięć Doktoranta została już wcześniej napisana przez komitety redakcyjne czasopism, które zdecydowały się na publikację wszystkich trzech prac.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. Z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U Nr 65, poz. 595, z późn. zm).

Niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek Macieja Bęćkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję ponadto o wyróżnienie pracy ponieważ wszystkie trzy opracowania zostały opublikowane w czasopismach posiadających IF, a Doktorant jest pierwszym autorem każdej z nich.

Białystok, 02.05.2020


Prof. dr hab. med. Bożena Sobkiewicz