

dr hab. n. med., prof. UJK  
Waldemar Broła  
Zakład Neurologii, Collegium Medicum  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego  
al. IX Wieków Kielc 19A  
25-317 Kielce

Kielce, 22 grudnia 2023

Recenzja pracy doktorskiej lekarz **Anny Małgorzaty Wiśniewskiej** zatytułowanej:  
**„Ocena wpływu płci na dożylnie leczenie trombolityczne udaru niedokrwiennego mózgu  
w Polsce na podstawie analizy rejestru udarowego SITS-MOST w latach 2003–2013”**

**Promotor:** dr hab. n. med. Małgorzata Wiszniewska, prof. ANS

**Promotor pomocniczy:** dr n. med. Waldemar Fryze

## 1. Ocena merytoryczna pracy

### a. Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność:

Choroby naczyniowe, w tym udary mózgu stanowią obecnie jeden z głównych problemów zdrowotnych XXI wieku. Systematyczne starzenie się społeczeństwa powoduje zwiększenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości oraz zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym – najbardziej istotnych czynników ryzyka, które wpływają na wysoką chorobowość i zapadalność na udar niedokrwienny mózgu (UNM). Wprowadzenie leczenia trombolitycznego znacznie poprawiło rokowanie w udarze mózgu, jednak wciąż niejasna jest rola wielu czynników warunkujących skuteczność terapii. Od wielu lat dyskutowany jest problem wpływu płci w aspekcie czynników ryzyka, etiologii, roli hormonów (ciąża, antykoncepcja hormonalna) na efekty dożylnego leczenia trombolitycznego i rokowania w UNM.

Tymi właśnie zagadnieniami zajęła się w swojej pracy Doktorantka, dlatego uważam, że wybór powyższego tematu jest bardzo ważny, a wyniki pracy przyczynią się do poszerzenia wiedzy o różnicach w przebiegu udaru i odpowiedzi na leczenie trombolityczne w zależności od płci pacjenta.

b. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki:

Doktorantka, na podstawie danych rejestru udarowego SITS-MOST w latach 2003–2013, podjęła się ambitnego zadania analizy polskiej kohorty liczącej 1830 pacjentów leczonych trombolitycznie. Głównym celem pracy była ocena różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie leczenia UNM u kobiet i mężczyzn. Spośród bardzo wielu analizowanych zmiennych znaleziono istotne różnice w czynnikach prowadzących do udaru jak i przebiegu samego udaru u kobiet i mężczyzn.

Kobiety były starsze w momencie zachorowania, częściej obciążone migotaniem przedsionków i nadciśnieniem tętniczym, częściej wyjściowo były mniej sprawne od mężczyzn, doświadczały udaru o cięższym przebiegu klinicznym i miały dłuższy czas dotarcia do szpitala od początku udaru. U kobiet dominującą etiologią UNM okazała się zatorowość kardiogenna, natomiast u mężczyzn miażdżycą naczyń domózgowych.

Surowe wskaźniki śmiertelności po 7 dniach i 3 miesiącach wykazały wyższą śmiertelność u kobiet. Wśród osób, które przeżyły udar istotnie gorsze wyniki leczenia oceniane w skali mRS stwierdzono także u kobiet. W analizie wieloczynnikowej nie potwierdzono większej śmiertelności u kobiet po 3 miesiącach od udaru, nie stwierdzono także aby lepsze wyniki w skali mRS (0-1 pkt. i 0-2 pkt.) uzyskiwali mężczyźni.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań krwotocznych u kobiet i mężczyzn w analizie jedno- i wieloczynnikowej.

Autorka zwraca uwagę na wszystkie różnice w przebiegu udaru u kobiet i mężczyzn, a w dyskusji stara się wyjaśnić ich przyczyny i porównać z wynikami badań innych autorów. Zauważa, że celowe są dalsze badania dotyczące leczenia udarów oceniające porównywalne grupy kobiet i mężczyzn.

Z punktu widzenia praktycznego są to ważne informacje, bowiem, pomimo licznych badań, wciąż nie dysponujemy przekonującymi dowodami o wpływie płci na efekty dożylnego leczenia trombolitycznego i rokowania w UNM.

c. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna:

Rozprawa, napisana jest w języku polskim, w sposób logiczny i zrozumiały. Bardzo staranna, przejrzysta szata graficzna i poprawna polszczyzna podkreślają wartość dysertacji. W obszernym wstępie, w oparciu o liczne pozycje dobrze dobranego piśmiennictwa Doktorantka

przedstawia poglądy dotyczące definicji i klasyfikacji, epidemiologii oraz patofizjologii udarów, charakteryzuje czynniki ryzyka UNM u kobiet i mężczyzn oraz omawia czynniki ryzyka specyficzne dla kobiet. Wstęp uzupełniają wskazania i przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego oraz przegląd badań klinicznych.

Wyniki badań własnych przedstawione są głównie w sposób opisowy. Wydaje się, że z korzyścią dla dysertacji byłoby urozmaicenie często monotonnego opisu wyników tabelami i rycinami (w całej pracy są tylko 4 tabele i 4 ryciny).

Merytoryczna dyskusja porównująca własne wyniki z wynikami badań innych autorów jest bardzo dobrym podsumowaniem dysertacji.

Ogólnie stronę formalną pracy, w tym język i sposób narracji, oceniam pozytywnie.

## 2. Ocena metodologiczna pracy

### a. Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł:

Piśmiennictwo zawiera 353 pozycje, w tym 39% (138 pozycji) opublikowane w ostatnich 10-ciu latach (po 2013 roku), będących materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji. Dobór literatury jest prawidłowy, autorka wykorzystuje najważniejsze dostępne publikacje na omawiany temat z ostatnich lat. Literatura w tekście cytowana jest według ogólnie obowiązujących standardów dla rozpraw doktorskich.

### b. Poprawność formułowania problemów i hipotez badawczych:

Głównym celem pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa dożylnego leczenia trombolitycznego UNM u kobiet i mężczyzn na podstawie analizy rejestru SITS-MOST w latach 2003 – 2013. Dodatkowo Doktorantka podjęła się oceny różnic między wynikami leczenia w skali mRS i śmiertelności po 3 miesiącach od udaru oraz analizy częstotliwości objawowego krwawienia wewnątrzczaszkowego w zależności od płci. Analizowała również różnice demograficzne, logistyczne, czynniki ryzyka i stan kliniczny w zależności od płci.

Cele badawcze, jakie postawiła sobie Doktorantka są jasno sprecyzowane i wynikają logicznie z przedstawionego we wstępie pracy problemu klinicznego. Uważam je za interesujące i dobrze przemyślane.

c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania:

Badaniem miało charakter analizy retrospektywnej 1830 polskich pacjentów z UNM leczonych za pomocą rt-PA zgłoszonych kolejno przez polskie ośrodki do rejestru SITS - MOST w okresie od 1.10.2003 roku do 31.12.2013 roku. Rejestr był źródłem informacji o danych demograficznych, chorobach współistniejących, czynnikach ryzyka, dotychczasowym leczeniu i stopniu niepełnosprawności przed zachorowaniem. Stan neurologiczny oceniano w skali NIHSS przed leczeniem, 2 godziny po jego zakończeniu, po 24 godzinach oraz w 7 dobie. Każdy pacjent miał wykonane badanie TK lub MRI bezpośrednio po przyjęciu do szpitala oraz w okresie 22-36 godzin od rozpoczęcia wlewu rt-PA. Po 90 dniach oceniano stopień niesprawności wg skali mRS.

Zastosowane metody badań nie budzą zastrzeżeń, a analiza wyników oparta jest o współczesne metody statystyczne, które opisane są bardzo przejrzystie i pozwalają na rzetelne porównanie ocenianych parametrów.

d. Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści:

Układ pracy jest standardowy: wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski i spis literatury. Jest to sprawdzony i najczęściej stosowany układ tego typu prac. Całość pracy liczy 126 stron maszynopisu, w tym 4 tabele i 4 ryciny. Poszczególne części rozprawy zostały kompleksowo opracowane (także pod względem edytorskim). Zwraca jednak uwagę zachwianie proporcji między poszczególnymi rozdziałami, zwłaszcza niepotrzebnie rozbudowany „Wstęp”, który stanowi prawie połowę objętości pracy, podczas gdy wyniki przedstawiono na 20 stronach manuskryptu. We Wstępie należało się raczej skoncentrować na omówieniu odmienności przebiegu oraz specyficznych dla kobiet czynnikach ryzyka udaru mózgu niż szeroko omawiać różnorodne aspekty dotyczące patofizjologii, epidemiologii czy klasyfikacji udarów. W rozdziale „Materiał i metody” zbędna jest szeroka prezentacja formularza badania pacjenta w skali NIHSS opisana w języku angielskim, tym bardziej, że praca jest w języku polskim, a pacjentami były osoby polskojęzyczne.

Natomiast na uwagę i szczególną pochwałę zasługuje sekcja „Dyskusja”, w której Doktorantka omówiła uzyskane wyniki, wyjaśniła ich znaczenie i porównała z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Autorka odniosła się do każdej hipotezy, którą podjęła się weryfikować i poddała ją gruntownej analizie. Interpretacja wyników jest wyważona, a piśmiennictwo pozwala porównać dane uzyskane we własnym badaniu z innymi tego typu analizami.

Efektom końcowym przeprowadzonych badań oraz ciekawie przeprowadzonej dyskusji są 4 wnioski. Jednak wniosek nr 4 nie jest w zasadzie wnioskiem, tylko uwagą dotyczącą zaleceń metodologii przyszłych badań. Zresztą w streszczeniu Doktorantka wymienia tylko 3 wnioski. Pozostałe wnioski odnoszą się do ważnych problemów i mają istotne implikacje kliniczne, stanowiąc cenne wskazówki dotyczące profilaktyki, leczenia i różnic w przebiegu niedokrwienych udarów mózgu u kobiet i mężczyzn.

### 3. Podsumowanie

Rozprawa lekarza Anny Małgorzaty Wiśniewskiej przygotowana pod opieką Promotora dr hab. n. med., prof. ANS Małgorzaty Wiszniewskiej i promotora pomocniczego dr n. med. Waldemara Fryze napisana została na bardzo dobrym poziomie merytorycznym, zawiera wyraźną myśl przewodnią popartą rzetelną analizą wyników. Praca dotyczy aktualnych zagadnień o dużym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy klinicznej neurologa zajmującego się problematyką profilaktyki i leczenia udaru mózgu. W jej realizacji autorka wykazała się dużą inwencją i umiejętnością samodzielnej pracy naukowej.

### 4. Wniosek końcowy

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) i dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Waldemar Broła, prof. UJK