



## **Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

### **mgr Agaty Kulikowskiej pt.” Stężenie kwasu moczowego u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego”**

Choroby układu sercowo-naczyniowego, uważa się za choroby cywilizacyjne XXI wieku. Odpowiadają one za największą liczbę zgonów. Ostre zespoły wieńcowe (OZW) obejmujące zawał serca z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST (STEMI i NSTEMI) oraz niestabilną dławicę piersiową stanowią jeden z najbardziej aktualnych i istotnych problemów współczesnej kardiologii. Wg danych z 2019 roku w Polsce odnotowano ponad 100 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych z czego 27 tys. stanowili chorzy z zawałem STEMI a 52 tys. z zawałem NSTEMI.

Początek badań epidemiologicznych dotyczących chorób układu krążenia w Polsce przypada na lata 70-te XX wieku. Zaobserwowano w nich znaczne rozpowszechnienie tak zwanych czynników ryzyka. Mianem tym określa się cechy które w istotny sposób zwiększają prawdopodobieństwa wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Do klasycznych modyfikowalnych czynników należą niewłaściwe odżywianie, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość i hiperlipidemia. Wg danych WHO odpowiadają one za 80% przypadków. Czynniki niemodyfikowalne stanowią: wiek, płeć, obciążenia rodzinne i genetyczne.

Kwas moczowy pełni bardzo ważną rolę w patologii chorób sercowo-naczyniowych stąd wzrost zainteresowania kwasem moczowym jako

czynnikiem biorącym udział w rozwoju chorób cywilizacyjnych. Znaczenie kontroli stężenia kwasu moczowego podkreślają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, zalecając coroczną kontrolę. W farmakoterapii obniżającej stężenie kwasu moczowego wiodącą rolę odgrywa nieselektywny inhibitor oksydazy ksantynowej.

Stężenie kwasu moczowego u chorych z zawałem serca było już przedmiotem badań, ale ich wyniki w tym zakresie są rozbieżne. Dotychczas nie udało się jednoznacznie stwierdzić czy kwas moczowy może być samodzielnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca. W publikowanych doniesieniach kwas moczowy traktuje się jako przyczynę uszkodzeń narządowych, a więc niezależny czynnik chorób sercowo-naczyniowych (s-n) oraz jako skutek już zaawansowanych zespołów chorobowych takich jak: zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze czy cukrzycę.

Przez wiele lat brakowało powszechnie uznanej definicji hiperurykemii stąd różnice w wynikach prowadzonych badań. Grono polskich ekspertów różnych specjalności opracowało w roku 2017 po raz pierwszy w Europie stanowisko dotyczące hiperurykemii i jej leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem s-n. Hiperurykemię na podstawie określenia momentu krystalizacji moczanu jednosodowego w roztworze wodnym zdefiniowano jako stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 6,8 mg/dL Wartość ta nie zależy od płci.

Analiza dużych badań klinicznych jednoznacznie wykazała niekorzystny wpływ podwyższonego stężenia kwasu moczowego we krwi na rozwój chorób (s-n). Klasyczne, wyznaczające kierunki postępowania badanie *Framingham Heart Study* było jednym z pierwszych oceniających wpływ stężenia kwasu moczowego na występowanie zawału serca. Określona też została jego wartość predykcyjna. Badanie początkowo nie wykazało kwasu moczowego jako

czynnika prognostycznego u chorych z zawałem serca. Jednak dalsza obserwacja pozwoliła stwierdzić, że u pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu w surowicy obserwuje się zwiększone ryzyko występowania zawałów

W świetle przedstawionych faktów podjęcie przez mgr Agatę Kulikowską wielokierunkowej oceny roli kwasu moczowego u chorych z zawałem serca jako tematu rozprawy doktorskiej uważam za ważne i celowe. Decydują o tym wartości praktyczne jak i walory poznawcze problemu.

Dokrorantka zajęła się pogłębioną oceną wpływu kwasu moczowego u chorych z zawałem serca. Problemem w literaturze słabiej poznanym i przebadanym.

Szczegółowe cele rozprawy obejmowały: ocenę stężenia kwasu moczowego w zawale typu STEMI i NSTEMI. Powiązanie stężenia kwasu moczowego z występowaniem czynników ryzyka chorób s-n. Analizę zmian w naczyniach wieńcowych w zależności od stężenia kwasu moczowego. Ocenę wpływu stężenia kwasu moczowego na rokowanie wczesne i odległe w grupie pacjentów z zawałem serca.

Realizując wyznaczone cele doktorantka w sposób retrospektywny przeanalizowała dokumentację liczącej 1064 osób grupy badanej, chorych hospitalizowanych z powodu zawału serca w okresie od czerwca 2010 do marca 2014 w Klinice Kardiologii Inwazyjnej USK w Białymstoku. Należy docenić trud Doktorantki, konieczny do opracowania tak dużego materiału. Zawał serca typu STEMI rozpoznano u 458 osób (44%), NSTEMI w 572 przypadkach (55%).

Objęci badaniem pacjenci zakwalifikowani zostali do 2 grup: 34 leczonych wcześniej inhibitorem oksydazy ksantynowej, oraz 1030, którzy nie otrzymywali leku.

Analizowano następujące czynniki: dane demograficzne, elementy charakterystyki klinicznej, wybrane parametry biochemiczne, ocenę echokardiograficzną, czynniki ryzyka zawału serca i chorób współistniejących oraz wyniki badania koronarograficznego.

Rozpoznanie zawału serca oraz kwalifikację do wykonania angioplastyki stawiano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi europejskimi. Zabiegi wykonywano z Pracowni Hemodynamiki Kliniki Kardiologii Inwazyjnej.

Uwzględniając krystalizację moczanu jednosodowego wyodrębniono grupę pacjentów ze stężeniem kwasu moczowego  $<6,8$  mg/dL i  $\geq 6,8$  mg/dL.

Z kolei w oparciu o rozkład kwartyłowy stężenia kwasu moczowego wyodrębniono następujące grupy:  $\leq 3$  mg/dL,  $> 3$  mg/dL  $\leq 5$  mg/dL,  $> 5$  mg/dL  $< 7$  mg/dL,  $\geq 7$ , mg/dL. Stężenie kwasu moczowego w surowicy oznaczone było metodą enzymatyczną w laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Śmiertelność określano w oparciu o dane Ministerstwa Cyfryzacji w Warszawie na podstawie numeru PESEL. Oceniano śmiertelność całkowitą w całej badanej grupie na dzień 14.11.2018. W przypadku czasu od wystąpienia zawału - pierwszego dnia hospitalizacji do zgonu, średni czas wyniósł 855,16 dni (SD=788,8) czy zakończenia obserwacji, czas ten wyniósł 1843,4 dni (SD=860.98). Najdłuższy czas obserwacji to 3082 dni, w przypadku chorych zmarłych, najdłuższy czas do wystąpienia zawału do dnia zgonu wyniósł 2795 dni. W grupie pacjentów z zawałem STEMI średni czas obserwacji wyniósł 1825,28 dni, a z NSTEMI 1866,48 dni.

Uzyskane wyniki poddano wnikliwej analizie statystycznej wykorzystując program STATISTICA 9.0 dla Windows.

Projekt badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku

Praca została logicznie i precyzyjnie zaplanowana, a jej cele jasno określone. Stanowi ona jednośrodkowe badanie obserwacyjne o charakterze retrospektywnym przeprowadzone w Klinice Kardiologii Inwazyjnej UMB w Białymstoku.

Doktorantka charakteryzując badaną grupę pacjentów z zawałem serca stwierdziła że średni wiek wynosił 69 lat ( $\pm 7,8$ ). Średni wiek chorych z zawałem NSTEMI był istotnie wyższy niż pacjentów z zawałem STEMI. Kobiety stanowiły 31,3%, mężczyźni 68,7%. Średni wiek badanych kobiet wyniósł 72 lata i był wyższy od wieku mężczyzn. Średnia wartość ciśnienia skurczowego wynosiła 138 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego 80,50 mmHg. Średnia wartość tętna wynosiła 78,0 min.

Z czynników ryzyka zawałowi serca najczęściej towarzyszyło nadciśnienie tętnicze (72%) , hiperlipemia (57%), przewlekła choroba nerek (25%) cukrzyca (21%). Średnia wartość BMI wynosiła 28 kg/m<sup>2</sup>. Nieprawidłowe BMI, według norm WHO miało 70% pacjentów, a prawie co 3 chory był otyły. Swoją charakterystyką chorzy odpowiadali przeciętnej grupie pacjentów z zawałem serca leczonym inwazyjnie.

Na występowanie chorób serca, leczenie i rokowanie prócz wielu dobrze poznanych czynników wpływać może kwas moczowy. Badanie A. Kulikowskiej wykazało, że w grupie chorych nie leczonych dotychczas inhibitorem oksydazy ksantynowej w trzecim kwartylu było najwięcej bo 425 badanych (41,3%), 367 osób (36,5%) znalazło się w drugim kwartylu, czwarty kwartył, miało 201 badanych (19,5%) a w pierwszym kwartylu, ze stężeniem kwasu moczowego  $\leq 3$  mg/dL znalazło się 28 badanych (2,7%).

Średnie stężenie kwasu moczowego w badanej grupie wyniosło 5,75 mg/dL. Wartości kwasu moczowego  $\geq 6,8$ mg/dL obserwowano u 232 badanych 22,5%. Dotyczyło to 24% mężczyzn i 21% kobiet 21% chorych z zawałem

STEMI i u 24% z zawałem NSTEMI. Badanie doktorantki wykazało, iż hiperurykemia obserwowana w materiale ponad 1000 chorych z zawałem serca jest zjawiskiem częstym. Dotyczyła 1 z 5 pacjentów i nie zależała od obecności lub braku uniesienia odcinka ST.

Wiek okazał się w badaniu A Kulikowskiej czynnikiem różnicującym stężenie kwasu moczowego w całej badanej grupie (5,79mg/dL) i w grupie NSTEMI (5,94mg/dL). Niezależnie od rodzaju zawału stężenie kwasu moczowego w grupie mężczyzn było wyższe i wynosiło 5,85mg/dL. Osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze miały wyższe stężenia kwasu moczowego niezależnie od rodzaju zawału. Nie obserwowano natomiast istotności statystycznej między stężeniem glukozy przy przyjęciu a stężeniem kwasu moczowego. Wśród badanych obserwowano, iż wraz ze wzrostem BMI zwiększa się stężenie kwasu moczowego – różnice pomiędzy grupami klasyfikacji wg BMI okazały się istotne statystycznie zarówno dla zawału STEMI jak i NSTEMI.

W zakresie gospodarki lipidowej w całej badanej grupie wyższe stężenie kwasu moczowego stwierdzano u osób z niższym stężeniem cholesterolu.

Nie obserwowano tych różnic przy podziale na STEMI i NSTEMI. Stwierdzono, że wyższe stężenie kwasu moczowego występuje w grupie pacjentów z zawałem serca o skrajnych – niskich lub wysokich – stężeniach HDL. Nie obserwowano statystycznej istotności między stężeniem LDL a stężeniem kwasu moczowego. W grupie pacjentów z wyższym stężeniem TG (>165mg/dL) obserwowano wyższe wartości kwasu moczowego (6,09mg/dL).

Podsumowując doktorantka stwierdziła istotne statystycznie różnice w korelacji czynników ryzyka ze stężeniem kwasu moczowego. Dotyczyły one wieku (ale tylko w grupie NSTEMI), BMI, wartości tryglicerydów oraz frakcji cholesterolu HDL.

W badanej grupie znalazło się 34 chorych leczonych allopurynolem, w tym z zawałem mięśnia sercowego STEMI 32% i z zawałem NSTEMI 68%.

Byli to częściej mężczyźni, średnio w wieku około 76 lat, ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, ale z niższymi wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W tej grupie obserwowano także wyższą wartość częstości rytmu serca przy przyjęciu. Grupa chorych z leczonych inhibitorem oksydazy ksantynowej prawie dwukrotnie częściej miała także rozpoznaną cukrzycę. Czynnikiem ryzyka w tej grupie osób było także nadciśnienie tętnicze, nadwaga i otyłość oraz obciążający wywiad rodzinny. Zgony odległe w dużym odsetku dotyczyły chorych leczonych inhibitorem oksydazy ksantynowej.

Średnia wartość kwasu moczowego w tej grupie chorych wynosiła 7,9 mg/dL. Przy podziale w zależności od stężenia kwasu moczowego na kwartyle najwięcej, bo aż 65%, znalazło się w grupie z wartościami kwasu moczowego powyżej 7mg/dL mimo deklarowanego leczenia inhibitorem oksydazy ksantynowej. Doktorantka stwierdziła, że w tej niewielkiej wprawdzie grupie chorych z leczoną hiperurykemią u 3 na 5 nie osiągnięto docelowych wartości.

Ważnym elementem recenzowanej pracy była ocena grupy zmarłych liczącej 321 osób (31%). Czas od wystąpienia zawału do zakończenia obserwacji lub zgonu średnio wyniósł 1865 dni (SD=846) a mediana 2073 dni.

W analizowanym materiale śmiertelność hospitalizowanych w pierwszym miesiącu wyniosła 3,8%, roczna 7,6%. 5-letnie przeżycie dotyczyło 69% badanych. Średnia przeżycia osób zmarłych wynosiła 28,6 miesiąca. Zmarli chorzy byli starsi, o wyższej średniej wieku (73,28 vs 64,17). Zmarłych kobiet było 115, przy czym stanowiły one 36% wszystkich hospitalizowanych kobiet. Mężczyzn zmarło 206, co stanowiło 29% wszystkich hospitalizowanych. Większa liczba zgonów wystąpiła w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano wcześniej cukrzycę w porównaniu do chorych bez cukrzycy, przewlekłą chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze oraz po przebytych zawałach

serca. Pacjenci żyjący częściej palili papierosy (54,5% vs 41,4%) i mieli rozpoznaną hiperlipidemię (62,3% vs 44,8%) niż chorzy zmarli.

Wartość stężenia kwasu moczowego w grupie osób, które zmarły, była wyższa niż wśród żyjących pacjentów. Stężenie kwasu moczowego 6,8 mg/dL stanowiło czynnik zwiększający ryzyko zgonu w grupie NSTEMI. Stwierdzono także znamienne statystycznie różnice w rozkładzie LDL, HDL czy TG pomiędzy osobami, u których leczenie zakończyło się zgonem.

W grupie osób ze stężeniem kwasu moczowego na poziomie co najmniej 7 mg/dL przeżywalność roczna wynosiła 77,2% vs 90,1% dla osób ze stężeniem w przedziale 3-5 mg/dL, przeżywalność 5-letnia wynosiła 59,7% vs 78%, zaś 7-letnia – 50,8% vs 72,3%. Co interesujące, nie odnotowano ochronnego efektu wyraźnie niskich wartości stężenia kwasu moczowego. Przeżywalność 7-letnia była podobna jak w grupie chorych ze stężeniem kwasu moczowego poniżej 3 mg/dL (50,5%). Nie było różnic w rokowaniu średnioterminowym pomiędzy pacjentami hospitalizowanymi z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego z i bez uniesienia odcinka ST.

Podwyższone stężenie kwasu moczowego wiązało się z większą śmiertelnością w obserwacji średnioterminowej chorych z zawałem STEMI. Pozostałymi czynnikami wpływającymi na rokowanie były wiek, frakcja wyrzutowa lewej komory oraz stężenie hemoglobiny. Ciekawy, godny dalszych badań jest brak związku pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicy dozawałowej.

Uzyskane przez mgr A. Kulikowską wyniki wskazują na konieczność intensyfikacji profilaktyki wtórnej u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. W szczególności dotyczy to chorych w zaawansowanym wieku oraz z niską frakcją wyrzutową lewej komory.

Układ liczącej 97 stron druku komputerowego pracy jest typowy. Składa się z 6 rozdziałów oraz polskiego i angielskiego streszczenia, wykazu skrótów i piśmiennictwa.



We wstępie, doktorantka szczegółowo omawia epidemiologię oraz czynniki ryzyka chorób s-n. Specjalną uwagę poświęca roli kwasu moczowego, jako czynnika ryzyka. Przedstawia jego miejsce w stanach fizjologii i patologii. Zwraca uwagę na znaczenie niskiego stężenia kwasu moczowego. Wstęp kończy rozdział omawiający leczenie hiperurykემii. Należy podkreślić że rozdziały wstępu stanowią źródło szczegółowych danych dotyczących omawianej tematyki.

W dyskusji mgr A. Kulikowska uzasadnia potrzebę podjętych badań, omawia uzyskane przez siebie wyniki porównując je z doniesieniami innych autorów.

Na koniec krótko charakteryzuje ograniczenia prowadzonych przez siebie badań. Z pracy wynikają logiczne wnioski odpowiadające na postawione w celach pytania. Całość rozprawy dowodzi dobrej znajomości przez doktorantkę omawianej problematyki. Uważam, że prowadzona na poziomie dyskusja jest rzeczowa. Z pracy logicznie wynikają 4 wnioski. Praca została wykonana starannie, napisana zwięźle poprawnie językowo. Uzyskane wyniki doktorantka zilustrowała w postaci 39 tabel i 6 rycin

Piśmiennictwo zawiera 169 pozycji aktualnych, prawidłowo dobranych i wykorzystanych.

W podsumowaniu uważam, że praca doktorska mgr Agaty Kulikowskiej dotyczy ciekawej i aktualnej, choć mniej znanej problematyki. Tematyki o istotnym znaczeniu praktycznym. Stanowi interesujące studium kliniczne i pogłębia naszą wiedzę na temat kwasu moczowego. Doktorantka wyczerpująco omawia i analizuje jego wpływ na współistniejące czynniki ryzyka oraz rozwój powikłań sercowo – naczyniowych i śmiertelność chorych hospitalizowanych z zawałem mięśnia sercowego leczonych inwazyjnie. Walorem pracy prócz oryginalnego pomysłu jest objęcie badaniem stosunkowo dużej, bo liczącą ponad 1000 chorych populacji.

Oceniam, że autorka w pełni wywiązała się ze swego zadania. Recenzowana praca jest samodzielnym rozwiązaniem problemu badawczego, świadczy o znajomości tematu oraz umiejętności prowadzenia badań naukowych. Praca stanowi samodzielny dorobek Kandydatki do tytułu doktora i świadczy o znajomości tematu oraz umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy z dnia 14 marca 2003 r “O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz.U. nr 65, poz. 595).

Mam przyjemność przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Agaty Kulikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr med. Włodzimierz Musiał

Białystok 10.07.2023