



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA NEFROLOGICZNEGO

Warszawa, 04-07-2023 r.

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Nauk o Zdrowiu
Ul. Szpitalna 37
15-295 Białystok

Ocena rozprawy doktorskiej Mgr Agaty Kulikowskiej, pt.

“Stężenie kwasu moczowego u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego”.

Bez wątpienia chorobami cywilizacyjnymi XXI wieku odpowiedzialnymi za największą liczbę zgonów są choroby układu sercowo – naczyniowego, choroby nowotworowe i choroby układu oddechowego.

Wpływ zagrożeń globalnych takich jak zanieczyszczenie i chemizacja środowiska naturalnego jest różny na współistniejące choroby cywilizacyjne. Badania brytyjskie w grupie 835 tys. osób w wieku 40-89 lat wykazały silniejszy związek pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza i umieralnością na choroby układu oddechowego niż na zgony związane z chorobami układu krążenia. Dane GUS z 2020r wskazywały, że choroby układu krążenia w Polsce przewodzą stawce przyczyn umieralności, wyprzedzając choroby nowotworowe i choroby układu oddechowego. W 2019r łącznie odpowiadały one za 73% wszystkich zgonów.

W porównaniu do roku 2019 odsetek zgonów sercowych zmalał w 2020r z 39% do 37,5%. Spadkowy trend obserwowany w Polsce od wielu lat tłumaczony jest obniżeniem stężenia cholesterolu we krwi, ograniczeniem palenia wśród mężczyzn, obniżeniem średnich wartości ciśnienia tętniczego u kobiet oraz rozpowszechnieniem placówek kardiologii interwencyjnej, programy prozdrowotne i profilaktyczne działania medyczne. W 2019r liczba zgonów z powodu choroby sercowo – naczyniowych wyniosła 175 tys.

Z danych Światowej Organizacji Zdrowia opublikowanych w 2018r wynika, że globalna liczba zgonów z powodu chorób krążenia wynosiła 17,5 mln. Zauważyć należy, że obserwowany jest trend spadkowy umieralności w krajach o największych dochodach. Podkreślić należy, że w grupie tej w 2020r była Polska.



WYDZIAŁ NAUK
O ZDROWIU
WUM

ul. Oczki 8
02-007 Warszawa
www.zpn.wum.edu.pl

tel.: +48 22 50 21 874
janusz.wyzgal@wum.edu.pl

Wymienia się szereg czynników indywidualnych ryzyka zachorowania na choroby układu krążenia i serca. Na pierwszym miejscu wymienia się czynniki modyfikowalne, których nasilenie można zmienić poprzez podejmowane działanie. Należą do nich nadciśnienie tętnicze, niezdrowa dieta, wysoki poziom cholesterolu, nadmierne spożycie alkoholu, cukrzyca, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna, stres. Na drugim miejscu znajdują się czynniki niemodyfikowalne, należą do nich wiek, płeć, obciążenia rodzinne oraz inne choroby, których nasilenie nie podlega zmianom, jak też zaburzenia metaboliczne uwarunkowane genetycznie. Czynniki te mogą występować pojedynczo, bądź może być ich kilka mogąc dodatkowo na siebie oddziaływać i być przyczyną powstawania innych czynników ryzyka.

W badaniach Framingham Study zwrócono uwagę na związek kwasu moczowego z chorobami układu krążenia. Liczne badania wskazują na powiązanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Zwrócono również uwagę, że kwas moczowy jest zarówno bardzo silnym antyoksydantem jak i w czasie reakcji chemicznej biorącej udział w jego powstawaniu wytwarza reaktywne formy tlenu.

Powstaje w ten sposób paradoks, w którym kwas moczowy odpowiada za 50% pojemności antyoksydacyjnej krwi, a jednocześnie hiperurykemia jest markerem stresu oksydacyjnego. Jednym z głównych miejsc, w których możemy obserwować antyutleniające właściwości kwasu moczowego jest ośrodkowy układ nerwowy. Dotyczy to stwardnienia rozsianego czy choroby Parkinsona. Rozbieżne są dane dotyczące wpływu kwasu moczowego na występowanie udaru mózgu, podwyższone jego wartości mają wpływ na jego powstanie jak i ochronne działanie przed jego wystąpieniem.

Wobec tych rozbieżności bardzo interesującym jest temat pracy doktorskiej Pani Mgr Agaty Kulikowskiej.

Dysertacja doktorska przedstawiona do recenzji ma układ typowy. Jest napisana na 97 stronach. Zawiera 39 tabel i 6 rycin. Napisana jest bardzo jasno i starannie pod względem redakcyjnym.

Wstęp napisany jest bardzo dobrze, a po jego przeczytaniu nie mam wątpliwości, że Autorka posiada szeroką wiedzę z zakresu omawianego tematu. Przedstawia zwięźle epidemiologię chorób sercowo – naczyniowych, omawiając czołowe badania międzynarodowe przedstawiające modyfikowalne czynniki ryzyka wpływające na rozwój powikłań patologii sercowo – naczyniowej. Znaczącą część wstępu zajmuje opis roli i patomechanizmu kwasu moczowego w powstawaniu chorób układu krążenia, ale również w innych schorzeniach metabolicznych. Doktorantka podkreśla w oparciu o dane światowe, iż kwas moczowy jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo – naczyniowych, bądź pozostaje pośrednim markerem niekorzystnego przebiegu choroby powiązanej z innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.



W swojej pracy Pani Mgr Agata Kulikowska zaplanowała realizację 4 głównych celów:

1. Ocena stężenia kwasu moczowego w zawale serca STEMI i NSTEMI.
2. Analiza stężenia kwasu moczowego w zależności od występowania czynników ryzyka chorób sercowo – naczyniowych,
3. Analiza zmian w tętnicach wieńcowych w zależności od stężenia kwasu moczowego,
4. Ocena wpływu stężenia kwasu moczowego na rokowanie wczesne i odległe w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI.

Cele pracy sformułowane są jasno i bardzo ambitnie.

Opis części metodycznej jest szczegółowy.

Grupa badana została wyodrębniona po retrospektywnej analizie dokumentacji lekarskiej pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Dane pochodziły z wewnętrznej bazy danych Kliniki Kardiologii Inwazyjnej "Kardmed" oraz tradycyjnej dokumentacji medycznej.

Do badania włączono 1064 chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem zawału mięśnia sercowego: z uniesieniem odcinka ST – STEMI – 458 pacjentów oraz bez przetrwałego uniesienia odcinka ST – NSTEMI – 572 pacjentów, od czerwca 2010 roku do marca 2014.

Na podstawie wyników badań pacjenci byli klasyfikowani do dwóch grup, leczonych inhibitorami oksydazy ksantynowej – 34 oraz nie leczonych inhibitorami oksydazy ksantynowej – 1030.

W zbiorze zmiennych poddanych interpretacji znalazły się dane demograficzne, elementy charakterystyki klinicznej, wybrane parametry biochemiczne, charakterystyka echokardiograficzna, występowanie wybranych czynników ryzyka zawału serca i chorób współistniejących, badania koronarograficzne.

Badania echokardiograficzne były wykonywane metodą przezklatkową przy pomocy aparatu iE33 Ultrasound System (Philips, Bothel, USA). Do oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) stosowano zmodyfikowaną dwupłaszczyznową metodę Simpsona, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Echokardiograficznego.

Rozpoznawanie zawału mięśnia sercowego oraz kwalifikację do wykonania angioplastyki stawiano zgodnie z obowiązującymi europejskimi wytycznymi. Angiografię tętnic wieńcowych oraz zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowych wykonano w Pracowni Hemodynamicznej Kliniki Kardiologii Inwazyjnej USK. Używano dwóch angiografów: RTG Infinix CC-i INFFX-8000C/G1 (Canon, Otawara, Japonia) oraz Artis ZEE FLOOR (Siemens, Erlangen, Niemcy). Kryterium obecności istotnego zwężenia tętnicy



wieńcowej definiowano jako zwężenie >50 % średnicy lub >75 % pola przekroju światła tętnicy za wyjątkiem pnia LTW, w którym za istotne zwężenie uważano >50% redukcji przekroju światła naczyń w obrębie następujących tętnic wieńcowych:

- pień lewej tętnicy wieńcowej,
- gałąź przednia zstępująca lewej tętnicy wieńcowej
- gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej
- prawa tętnica wieńcowa
- gałąź marginalna lewej tętnicy wieńcowej
- gałąź diagonalna lewej tętnicy wieńcowej
- gałąź pośrednia lewej tętnicy wieńcowej.

Parametry laboratoryjne

Ponadto, poddano ocenie parametry biochemiczne:

- stężenie hemoglobiny (g/dL)
- liczba płytek krwi (tys./mm³)
- stężenie glukozy we krwi (mg/dL)
- stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dL)
- eGFR (mL/min./1,73m²) - wg wzoru Cockcroft-Gaulta
- stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy (mg/dL)
- stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w surowicy (mg/dL)
- stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) w surowicy (mg/dL)
- stężenie trójglicerydów w surowicy (mg/dl).

Kwas moczowy - podział w zależności od stężenia.

Celem dokładnego prześledzenia zmian dotyczących zależności stężenia kwasu moczowego, a występowania zawału serca badanych pacjentów podzielono na następujące grupy:

- ze stężeniem kwasu moczowego <6,8 mg/dL i ≥ 6,8 mg/dL wynikający z krystalizacji moczanu jednosodowego oraz w oparciu o rozkład kwartylowy stężenia kwasu moczowego w analizowanej grupie: ≤ 3 mg/dL, >3 mg/dL, ≤ 5mg/dL, >5 mg/dL, < 7mg/dL, ≥ 7 mg/dL.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy oznaczane było metodą enzymatyczną.

Śmiertelność określono w oparciu o dane uzyskane z Ministerstwa Cyfryzacji w Warszawie na podstawie numeru PESEL. Oceniano śmiertelność całkowitą w całej badanej grupie na dzień 14. 11. 2018r. W przypadku czasu od wystąpienia zawału serca



– pierwszego dnia hospitalizacji do zgonu, średni czas wyniósł 855,16 dni (SD=788,8) c zy 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 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.

Wyniki zostały starannie opracowane i szczegółowo ilustrowane w 39 tabelach i 6 rycinach.

W badanej grupie 1030 pacjentów z zawałem serca średni wiek wynosił 69 lat przy odchyleniu standardowym $\pm 7,8$ lat, kobiety stanowiły 31,3 %, mężczyźni zaś 68,7 %.

Z czynników ryzyka najczęściej występowało nadciśnienie tętnicze (72%), hiperlipemia (57%), przewlekła choroba nerek (25%), cukrzyca (21%), średnia wartość BMI wynosiła 28 kg/m². Nieprawidłowe BMI, według norm WHO, miało 70% pacjentów, a prawie co 3 chory był otyły.

W grupie chorych nieleczonych inhibitorem oksydazy ksantynowej w trzecim kwartylu z wartościami kwasu moczowego >5 mg/dL ≤ 7 mg/dL było 425 badanych (41,3%), 367 osób (36,5%) znalazło się w drugim kwartylu z wartościami kwasu moczowego > 3 mg/dL ≤ 5 mg/dL. Kwas moczowy ≥ 7 mg/dL, czwarty kwartyl, miało 201 badanych (19,5%), a q pierwszym kwartylu, ze stężeniem kwasu moczowego ≤ 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 21% chorych z zawałem STEMI i u 24% z zawałem NSTEMI. Niezależnie od rodzaju zawału w grupie mężczyzn stężenie kwasu moczowego było wyższe i wynosiło 5,85 mg/dL. Osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze miały wyższe stężenie kwasu moczowego niezależnie od rodzaju zawału. Wśród badanych obserwowano, iż wraz ze wzrostem BMI zwiększa się stężenie kwasu moczowego - różnice pomiędzy grupami klasyfikacji wg BMI są istotnie statystycznie zarówno dla zawału STEMI jak i NSTEMI. W całej badanej grupie wyższe stężenie kwasu moczowego widoczne było u osób z niższym stężeniem cholesterolu. To samo odnosiło się do pacjentów z zawałem o skrajnie niskich i wysokich stężeniach HDL. Nie obserwowano tej zależności w stężeniu LDL, a stężeniem kwasu moczowego. W grupie pacjentów z wyższym stężeniem TG (>165 mg/dL) obserwowano wyższe wartości kwasu moczowego (6.09 mg/dL).

Wśród chorych leczonych inhibitorami oksydazy ksantynowej (34 osoby) w pierwszym kwartylu ze stężeniem kwasu moczowego ≤ 3 mg/dL nie było badanych. W grupie chorych ze stężeniem kwasu moczowego w przedziale > 3 mg/dL ≤ 5 mg/dL



znalazło się 6% badanych. W grupie ze stężeniem kwasu moczowego $> 5 \text{ mg/dL} \leq 7 \text{ mg/dL}$ 29% badanych. Najwięcej, bo aż 65% chorych to badani z wartościami kwasu moczowego powyżej 7 mg/dL. Średnia wartość kwasu moczowego w tej grupie chorych wynosiła 7,9 mg/dL.

Czas od wystąpienia zawału do zakończenia obserwacji lub zgonu średnio wyniósł 1865 dni (SD=846), a mediana 2073 dni. W badanej grupie zmarło 321 osób, co stanowiło 31%. Średnia przeżycia osób zmarłych wynosiła 28,6 miesiąca.

Średnia wieku była wyższa w grupie osób zmarłych (73,28 vs 64,17). Zmarłych kobiet było 115, przy czym stanowiły one 36% wszystkich hospitalizowanych kobiet. Mężczyzn zmarło 206, co stanowiło 29% z wszystkich hospitalizowanych mężczyzn.

Większa liczba zgonów wystąpiła w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano wcześniej cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek i nadciśnienie tętnicze oraz po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Pacjenci żyjący częściej palili papierosy i mieli rozpoznaną hiperlipamię niż chorzy zmarli.

Wartość stężenia kwasu moczowego w grupie osób, które zmarły, była wyższa niż wśród żyjących pacjentów. Stwierdzono także znamienne statystyczne różnice w rozkładzie LDL, HDL czy TG pomiędzy grupami osób, u których leczenie zakończyło się zgonem.

W grupie osób ze stężeniem kwasu moczowego na poziomie co najmniej 7 mg/dL przeżywalność roczna wynosi 77,2% vs 90,1% dla osób ze stężeniem w przedziale 3 – 5 mg/dL, przeżywalność 5 letnia wynosi 59,7% vs 78%, zaś 7 letnia – 50,8% vs 72,3%. Przeżywalność 7-letnia była też podobna w grupie chorych ze stężeniem kwasu moczowego poniżej 3 mg/dL (50,5%).

Wyniki badań są interesujące i oryginalne. Interesujące jest stwierdzenie wyższych stężeń kwasu moczowego w grupie leczonej inhibitorami oksydazy ksantynowej w porównaniu z chorymi nie leczonymi tymi lekami. Może należy brać pod uwagę brak compliance pacjentów w stosowanej terapii.

Rozdział “ Dyskusja” jest wartościowym elementem rozprawy doktorskiej. Magister Agata Kulikowska w sposób przekonujący prezentuje w nim wyniki swoich badań porównując je z doniesieniami innych badaczy. Dyskusja jest rzeczowa i wskazuje na dobrą znajomość problematyki poruszonej w dyzertacji. Uzyskane wyniki Doktorantka przedyskutowała ponadto w oparciu o prawidłowo dobrane i aktualne piśmiennictwo liczące 169 pozycji.

Rozprawę doktorską kończy 4 wnioski, które realizują w pełni założone cele pracy.

Ciekawym jest stwierdzenie o braku związku pomiędzy stężeniem kwasu moczowego, a stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych oraz tętnicy dozwawłowej



Uważam, że praca doktorska Mgr Agaty Kulikowskiej stanowi interesujące i nowatorskie studium i pogłębia naszą wiedzę w zakresie wpływu stężenia kwasu moczowego na współistniejące czynniki ryzyka rozwoju powikłań sercowo – naczyniowych i większą śmiertelność u chorych hospitalizowanych z zawałem mięśnia sercowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.

Praca została wykonana starannie, napisana zwięźle poprawnie językowo. Praca ma ważne implikacje kliniczne, wykazując konieczność korekcji stężenia kwasu moczowego w walce z powikłaniami sercowo – naczyniowymi.

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. nr65, poz. 595).

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

Zważywszy na bardzo ważne implikacje kliniczne przeprowadzonych badań i ich rolę w rozwoju wiedzy na temat roli kwasu moczowego w patogenezie chorób sercowo – naczyniowych wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab., n. med. Janusz Wyzgał





WYDZIAŁ NAUK
O ZDROWIU
WUM

ul. Oczki 8
02-007 Warszawa
www.zpn.wum.edu.pl

tel.: +48 22 50 21 874
janusz.wyzgal@wum.edu.pl