

**lek. Michał Peller**  
**Ocena wybranych parametrów funkcji śródbłonna  
w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny**

Promotor: dr hab. n. med. Marcin Grabowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Paweł Balsam

Klinika: I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

---

Śródbłonek stanowi najbardziej wewnętrzną warstwę naczyń krwionośnych, spełniającą funkcję narządu wewnątrzwydzielniczego. Produkuje on i uwalnia substancje o działaniu parakrynnym i autokrynnym. Zaburzenia jego funkcji są czynnikiem poprzedzającym wystąpienie powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego. Wciąż brakuje precyzyjnych wytycznych dotyczących preferowanej techniki oceny funkcji śródbłonka. W ostatnim czasie swoją popularność zyskują automatyczne metody pomiaru zmian przepływu krwi przez naczynia mikrokrążenia, zależnych od śródbłonka oraz oznaczenia biochemiczne markerów, których stężenie w surowicy jest uzależnione od funkcji śródbłonka. Ze względu na łatwość wykonywania tych badań wydają się one atrakcyjną alternatywą dla wciąż szeroko stosowanej metody polegającej na ultrasonograficznym pomiarze średnicy naczynia. Powoduje to wzrost zainteresowania oceną funkcji śródbłonka w badaniach klinicznych.

Liczne wcześniejsze prace wykazały wartość prognostyczną zaburzeń funkcji śródbłonka. Dodatkowo udowodniono, że dysfunkcja śródbłonka jest niezależnym predyktorem zgonu u chorych z już rozpoznaną chorobą wieńcową. Istotny jest fakt, że zaburzenia funkcji śródbłonka mają charakter odwracalny, często zależny od farmakoterapii. Oznacza to, że poprawa funkcji śródbłonka może wiązać się z korzystniejszym rokowaniem pacjentów. Zaburzenia funkcji śródbłonka występują również u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca. Wcześniejsze prace pokazały istotny związek pomiędzy najczęściej występującą arytmia – migotaniem przedsionków a zaburzeniami funkcji śródbłonka.

Celem prezentowanej pracy jest ocena funkcji śródbłonka i jej zmiany w wybranych sytuacjach klinicznych: u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST poddanych rehabilitacji kardiologicznej, u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków leczonych ablacją oraz u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego poddawanych farmakoterapii kardiologicznej.

Pierwsza z przedstawionych prac dotycząca wpływu aktywności fizycznej na funkcję śródbłonka w grupie pacjentów po przebytych niedawno STEMI wykazała pozytywny wpływ rehabilitacji kardiologicznej. W grupie 29 analizowanych pacjentów, których mediana wieku wynosiła 54 (IQR: 51-62) lat i 89,7% stanowili mężczyźni, u 16 (55,2%) wyjściowo występowała dysfunkcja śródbłonka definiowana jako wartość  $\ln RHI \leq 0,51$ . Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z dysfunkcją i bez dysfunkcji śródbłonka w zakresie wieku, płci, chorób współistniejących, stosowanej

farmakoterapii oraz frakcji wyrzutowej lewej komory. Pojawił się jednak trend wskazujący na gorszą wydolność fizyczną wśród pacjentów z dysfunkcją śródbłónka w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją śródbłónka [7,7 (7,0-9,5) vs. 9,4 (8,6-11,8) METs;  $p=0.09$ ]. Przeprowadzono również analizę oceniającą zmianę wartości lnRHI w podgrupie pacjentów bez wyjściowej dysfunkcji śródbłónka i w podgrupie z dysfunkcją śródbłónka. Analiza ta wykazała, że wartość lnRHI istotnie wzrasta po cyklu rehabilitacji kardiologicznej u pacjentów z wyjściową dysfunkcją śródbłónka [zmiana lnRHI: 0,16 (0,09-0,17);  $p<0.001$ ]. Istotnej różnicy w zakresie zmiany wartości lnRHI nie wykazano dla pacjentów bez wyjściowej dysfunkcji śródbłónka.


Kolejna z przedstawionych prac dotyczyła oceny wpływu czasu trwania epizodu migotania przedsionków na funkcję śródbłónka ocenianą przy pomocy pomiaru stężenia biomarkerów w surowicy krwi żyłnej. W pracy tej analizowano dane pochodzące od 65 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków, zakwalifikowanych do zabiegu przezskórnej izolacji żył płucnych. Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (IQR: 49-61 lat), 84,6% stanowili mężczyźni. Pacjentów podzielono na trzy podgrupy o możliwie najbardziej zbliżonej liczebności, wraz z rosnącym czasem trwania epizodu migotania przedsionków. W grupach tych czas trwania epizodu migotania przedsionków wynosił odpowiednio:  $\leq 7$  miesięcy (24 pacjentów), 7-14 miesięcy (18 pacjentów) oraz  $\geq 14$  miesięcy (23 pacjentów). Przeprowadzona analiza wykazała ujemną korelację pomiędzy czasem trwania epizodu migotania przedsionków a stężeniem endoteliny-1, które wynosiło w kolejnych grupach odpowiednio: 3,3 (2,8-3,7) pg/ml, 3,1 (2,6-3,4) pg/ml i 2,7 (2,3-3,2) pg/ml;  $p=0,019$ . Wykazano również trend w zakresie ujemnej korelacji pomiędzy czasem trwania migotania przedsionków i stężeniem czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego: 584,9 (433,0-676,2) pg/ml, 379,2 (267,0-537,1) pg/ml, 439 (346,4-573,9) pg/ml,  $p=0,077$ . Podobnej zależności nie wykazano dla stężenia trombomoduliny.

Ostatnia z przedstawionych prac jest metaanalizą oceniającą wpływ beta-adrenolityków na funkcję śródbłónka ocenianą za pomocą badania FMD. Spośród wybranych wstępnie 1741 badań do ostatecznej analizy włączono 16 badań prospektywnych, oceniających FMD łącznie u 1273 pacjentów. W 4 analizowanych badaniach (łącznie 360 pacjentów) oceniano zmianę wartości FMD pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących beta-adrenolityk i przyjmujących placebo. Porównując z placebo, wykazano istotny, korzystny wpływ beta-adrenolityków na poprawę funkcji śródbłónka (średnia zmiana FMD: 0,83; 95% CI: 0,11-1,55;  $p=0,02$ ). Ponadto w 7


spośród 16 badań (łącznie 366 pacjentów) porównywano wpływ beta-adrenolityków drugiej generacji i trzeciej generacji na zmianę FMD. Metaanaliza tych badań pokazała korzystniejszy wpływ beta-adrenolityków trzeciej generacji na poprawę funkcji śródbłonna w porównaniu z beta-adrenolitykami drugiej generacji (względna, średnia zmiana FMD: 1,65; 95% CI: 0,17-3,11; p=0,03).

Podsumowując, cykl prezentowanych badań dotyczy wpływu aktywności fizycznej, czasu trwania epizodu migotania przedsionków oraz stosowania beta-adrenolityków na funkcję śródbłonna ocenianą różnymi metodami. Wyniki badań wykazały korzystny wpływ wysiłku fizycznego na funkcję śródbłonna, zwłaszcza w grupie pacjentów z wyjściową jego dysfunkcją. Ponadto określono zależność pomiędzy stężeniami biomarkerów oceniających funkcję śródbłonna, a czasem trwania migotania przedsionków. Przeprowadzone badanie pokazało, że wraz ze wzrostem czasu trwania epizodu migotania przedsionków maleje stężenie endoteliny-1, biomarkera wskazującego na uszkodzenia śródbłonna. Przedstawiona meta-analiza wskazała na korzystne działanie beta-adrenolityków na funkcję śródbłonna w porównaniu z placebo. Wykazała również korzystniejsze działanie beta-adrenolityków trzeciej generacji w porównaniu z beta-adrenolitykami drugiej generacji na poprawę funkcji śródbłonna.


Podpis Autora:

  
Michał Peller  
LEKARZ  
2982751

Podpis Promotora:

  
dr hab. med. Marcin Grabowski  
specjalista chorób wewnętrznych  
kardiolog  
5775048

Podpis Promotora Pomocniczego:

  
dr n. med. Paweł Balsam  
specjalista chorób wewnętrznych  
WZ 2359479