



Warszawa, 31.05.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Barbary Cieślik
„ZABURZENIA NASTROJU I FUNKCJI SEKSUALNYCH U MĘŻCZYŹN Z
CHOROBAŃ WIĘCOWĄ PODDANYCH REHABILITACJI
KARDIOLOGICZNEJ”

napisanej pod kierownictwem naukowym dr hab. Joanny Szczepańskiej-Gierachy, prof. AWF (Katedra Terapii Zajęciowej AWF we Wrocławiu) oraz dr hab. Dariusza Kałki (Pracownia Kardioseksuologii Katedry Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu)

Rozprawa doktorska złożona w Akademii Wychowania Fizycznego, Wydział Fizjoterapii

Recenzent: dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz, Prof. CMKP, FECSM

Klinika Psychiatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Autorka rozprawy w swojej pracy badawczej skupiła się na trzech istotnych i powiązanych ze sobą obszarach klinicznych: chorobach układu sercowo naczyniowego, zaburzeniach funkcji seksualnych u mężczyzn i zaburzeniach nastroju. Zagadnienia te są od około 25 lat intensywnie eksplorowane naukowo, co zaowocowało m.in. uznaniem zaburzeń erekcji (ZE) jako znaczącego, wczesnego predyktora choroby sercowo-naczyniowej, zauważeniem wysokiej częstości występowania zaburzeń depresyjnych u pacjentów obciążonych kardiologicznie oraz ich wpływu na dalsze rokowanie i podatność na oddziaływania terapeutyczne. Mniej badań natomiast poświęcono specyficznemu populacji pacjentów rehabilitowanych kardiologicznie oraz powiązaniu zaburzeń

erekcji i zaburzeń nastroju w tej grupie chorych, co można uznać za oryginalny wkład Autorki w ten obszar nauki.

Rozprawa doktorska liczy 138 stron i została podzielona na wprowadzającą część teoretyczną, po której omówiono cel pracy, pytania badawcze i metodologię. W dalszej części rozprawy Autorka zaprezentowała wyniki badań, ich omówienie oraz podsumowanie w formie najważniejszych wniosków. Na końcu pracy zamieszczono bibliografię, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel oraz pełne wersje stosowanych kwestionariuszowych narzędzi badawczych. Taka struktura jest powszechnie stosowana w rozprawach naukowych i zapewnia dużą przejrzystość opracowania tematu badawczego.

Tytuł rozprawy odzwierciedla obszar zainteresowań badawczych doktorantki, jednak wydaje się nieprecyzyjny, bowiem nie badano całego spektrum zaburzeń nastroju, a konkretnie objawy depresyjne oraz nie oceniano wszystkich podstawowych funkcji seksualnych (czyli pożądania, podniecenia, orgazmu i ejakulacji), a jedynie funkcję erekcyjną.

We **Wstępie** rozprawy omówiono epidemiologię chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases, CVD) na świecie i w Polsce, cele, kwalifikację i rozwiązania stosowane w rehabilitacji kardiologicznej oraz jej wpływ na jakość życia pacjentów. Następnie Autorka omawia wzajemne powiązania depresji i CVD, w tym ich współwystępowanie i wspólne aspekty patofizjologiczne; powołuje się przy tym adekwatnie na aktualne pozycje z piśmiennictwa. Dalej jednak odwołując się do badań Gierat-Haponiuk z 2015r. (str.15) niesłusznie pisze: „Przeprowadzenie programu kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej, także wykazuje pozytywny wpływ na nasilenie objawów depresyjnych [...] Wyższe nasilenie objawów depresyjnych w skali Beck’a po zakończeniu programu stwierdzono w grupie nierehabilitowanej...” Porównywane średnie wyniki w grupie poddanej i nie poddawanej rehabilitacji kardiologicznej w tym badaniu w ogóle nie były wysokie (4,8 vs 2,2 pkt) i nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,59$), co zresztą zauważyła sama autorka cytowanej pracy (Patients in the NReh group showed non significantly higher severity of depressive symptoms compared to the Reh group, as evaluated using BDI at 30 days). Pomyłkę traktuję raczej jako nieuważność w analizowaniu literatury przedmiotu a nie jako brak umiejętności rozpoznawania istotności wyników, ponieważ podobne błędy nie występują w dalszych częściach pracy. Na stronie 15 i 16 powtórzono akapit rozpoczynający się od „Doering i wsp. (2016) oceniali nasilenie objawów depresyjnych...” Doktorantka przytacza także badania wskazujące na niższą częstotliwość wykonywania ćwiczeń fizycznych przez osoby z CVD z objawami depresji (Prugger i in., 2017) co może mieć znaczenie dla efektywności rehabilitacji kardiologicznej, a zatem ważne jest podejmowanie diagnostyki zaburzeń nastroju u chorych kwalifikowanych do tej formy leczenia. Dalej omówiono fizjologię erekcji i jej zaburzenia u pacjentów z CVD z uwzględnieniem ZE jako wczesnego objawu subklinicznej choroby sercowo-naczyniowej oraz zestawieniem wspólnych

czynników ryzyka, a także stratyfikację grup ryzyka kardiologicznego związanego z aktywnością seksualną i leczeniem ZE. Wskazano także na powiązanie między ZE i tolerancją wysiłku oraz pozytywny wpływ treningów kardiologicznych na oba parametry (na podstawie badań Kałka i in., 2013). Część teoretyczna pracy stanowi spójny przegląd najważniejszych obszarów badań, w których mieści się problematyka poruszana w rozprawie. Autorka pisze na koniec: „W opisywanych doniesieniach nie analizowano niestety roli depresji w procesie rehabilitacji kardiologicznej i jej związku z tolerancją wysiłku oraz powrotem funkcji seksualnych. Niniejsze badania przeprowadzone na polskiej populacji pacjentów z IHD będą stanowiły uzupełnienie istniejącej w tym zakresie, ale wciąż niewystarczającej wiedzy” – co stanowi bezpośrednie przesłanki dla badań podjętych w ramach doktoratu.

Moją wątpliwość wzbudziło sformułowanie **celu pracy**: „Ocena wzajemnych zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń erekcji oraz zaburzeń nastroju u mężczyzn z chorobą wieńcową poddanych rehabilitacji kardiologicznej”. Same zależności między ZE a depresją są już dobrze znane (np. Jeong i in. *Int J Impot Res* 2011; 23,227–234; Liu i in. *J Sex Med* 2018;15:1073–1082), a związek obu zaburzeń z CVD dobrze udokumentowany, co wynika już z teoretycznej części rozprawy. Z kolei sformułowane przez Doktorantkę pytania badawcze nr 2, 3 i 4 wykraczają już zdecydowanie poza sformułowany cel pracy i powinny być w nim uwzględnione. Szczególnie ciekawa i wpływająca na innowacyjność pracy jest ocena związków ZE i objawów depresyjnych z tolerancją wysiłku, wybranymi parametrami klinicznymi, leczeniem inwazyjnym i farmakoterapią mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca.

Materiał i metody badawcze: Na uznanie zasługuje duża próba badawcza (760 mężczyzn) i wielośrodkowy charakter projektu wymagający zapewne nawiązania dobrej współpracy badawczej i wysiłku wynikającego z prowadzenia badania w kilku ośrodkach na tak dużej grupie chorych. Pacjenci byli kwalifikowani do rehabilitacji kardiologicznej wg standardów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2004 roku. Właściwie udokumentowano uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań. Podobnie do uwagi dotyczącej sformułowania tytułu rozprawy, począwszy od charakterystyki badanej grupy, przez prezentację wyników i ich omówienie, Autorka nie powinna mówić o stwierdzanych zaburzeniach nastroju, tylko ściślej o objawach depresyjnych, bo tylko takie poddawano badaniu zgodnie z opisaną metodologią.

Uwagę zwraca dość niski odsetek pacjentów w grupie badawczej, u których stwierdzono objawy wskazujące na współwystępowanie zaburzeń depresyjnych (10,13%), wyraźnie niższy od większości innych przytaczanych prac (np. Celano i in., 2018; Moryś i in., 2016; Palacios i in., 2018). W rzeczywistości jednak wynik ten może być mylący i nie powinien być używany do oceny rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów poddawanych rehabilitacji kardiologicznej, bowiem stwierdzone leczenie psychiatryczne, w tym przeciwdepresyjne, stanowiły kryteria wyłączenia z badania (str. 31). Oznacza to, że przytoczone częstości oznaczają występowanie

nieleczonych, prawdopodobnych zaburzeń depresyjnych. Ustalenie, ile osób zdyskwalifikowano z udziału w badaniu z powodu bycia poddawanych leczeniu przeciwdepresyjnemu, pozwoliłoby oszacować bardziej realnie całkowity odsetek pacjentów rehabilitowanych kardiologicznie z współistniejącą depresją. W ocenie zaburzeń depresyjnych skalą Becka'a Autorka zadbała o uniknięcie zawyżenia odsetka chorujących przez uwzględnienie samego obszaru psychologicznego bez objawów somatycznych typowych dla depresji (jak zmęczenie, zaburzenia snu, dolegliwości somatyczne), tu jednak mogących wynikać z choroby podstawowej (CVD). To, skądinąd słuszne metodologicznie podejście, również mogło mieć wpływ na niższą częstość uprawdopodobnionych rozpoznań depresji niż w badaniach autorów, którzy nie uwzględnili fałszywego zawyżenia wyników przez „składową somatyczną”.

Warto natomiast zauważyć, że wśród kryteriów wyłączenia nie znalazło się stosowanie leków poprawiających erekcję. Powstaje pytanie, czy pacjenci skutecznie leczeni farmakologicznie z powodu ZE mogli uzyskiwać w kwestionariuszu IIEF-5 wyniki nie wskazujące na występowanie objawów ZE (wyrównane farmakoterapią) i czy było to uwzględnione przez Autorkę w ocenie proporcji pacjentów z ZE? Pytanie o stosowanie leków proerekcyjnych pojawia się w ankiecie autorskiej (Załącznik 4 do rozprawy), jednak dane na ten temat nie zostały zaprezentowane w rozprawie.

Autorka stosownie dobrała do celów swojej pracy zwalidowane narzędzia badawcze. Kwestionariusze IIEF-5 i Becka są powszechnie stosowane w badaniach naukowych i traktowane jako „złoty standard” w samoocenie zaburzeń erekcji i objawów depresyjnych w różnych grupach klinicznych. Autorka właściwie opisała własności psychometryczne obu narzędzi choć niepotrzebnie umieściła ten opis dopiero w Dyskusji wyników badania.

W badaniu zastosowano także kwestionariusz Framingham, często używany w badaniu retrospektywnym aktywności ruchowej pacjentów. Zestaw narzędzi uzupełnia „Ankieta własna” przedstawiona przez Doktorantkę w Załączniku 4 i omówioną w części poświęconej metodologii (str 34-35). Zawiera ona pytania dotyczące wybranych czynników ryzyka CVD i historii medycznej weryfikowanych z dokumentacją medyczną, nałogów, stosowanych leków i oceny stanu zdrowia. Pytania 48-57 zostały przeniesione z kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, czego, niestety, Autorka nie odnotowała w rozprawie. Część metodologiczną pracy kończy opis stosowanych metod statystycznych, adekwatnie dobranych do zaplanowanych analiz.

Wyniki badania zaprezentowano czytelnie z użyciem metod opisowych, tabel (łącznie 11 w całej rozprawie) i rycin (łącznie 53). Częstość zaburzeń erekcji na podstawie kwestionariusza IIEF-5 oceniono na 75,39% całej grupy badanych (wymagające wyjaśnienia wątpliwości dotyczące tej oceny opisano wcześniej), najczęściej w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego (łącznie 64%) – co oznacza też, że u większości badanych można przewidywać szybki i dobry efekt oddziaływań terapeutycznych. Autorka wykazała istotny związek ZE z wiekiem, obecnością

cukrzycy, parametrami anatomicznymi i hemodynamicznymi, stężeniem hemoglobiny, a także rodzajem wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych i grupami stosowanych leków.

Autorka w wynikach wskazuje na istotny związek występowania zaburzeń nastroju (właściwie: zaburzeń depresyjnych) z wykształceniem, sytuacją ekonomiczną, paleniem papierosów i wywołaną treningiem poprawą tolerancji wysiłku. Jednym z najważniejszych wyników w kontekście celu badań jest stwierdzona istotna statystycznie, ujemna korelacja między wynikami całkowitymi BDI a IIEF-5, niestety Autorka nie podała wartości współczynnika korelacji ani istotności statystycznej (str. 60-61); podano je jedynie dla podskal emocjonalnej i somatycznej BDI (str. 63 i 64). Zauważono także mieszczące się w granicach istotności statystycznej różnice w wywołanej przez trening zmianie tolerancji wysiłku fizycznego między pacjentami z ZE bez objawów depresji a pacjentami z ZE i objawami depresji, na korzyść tej pierwszej grupy.

Moją uwagę zwróciło, że spośród wyników badania zabrakło wielu pozycji, które zostały ujęte w ankiecie zaprezentowanej w Załączniku 4, m.in. stosowana dieta, ocena jakości życia, informacje o stosowaniu preparatów poprawiających erekcję oraz chęć podjęcia takiego leczenia. Ich uwzględnienie dostarczyło by wielu cennych informacji i stworzyło możliwość dokonania dodatkowych analiz, co w efekcie w znacznym stopniu wzbogaciłoby rozprawę.

Uwaga ogólna do sekcji Wyniki: prezentacja wyników mogłaby być bardziej czytelna, gdyby pod każdą tabelą i ryciną określono, jaką metodę statystyczną stosowano i wypisano odpowiednie współczynniki oraz poziom istotności.

W **Dyskusji**, Doktorantka odniosła wyniki własnych badań do danych z opublikowanych badań innych autorów wskazując na ewentualne podobieństwa i różnice.

W literaturze przedmiotu brakuje prac, w których analizowane są równoległe zaburzenia erekcji i objawy depresyjne u chorych poddawanych rehabilitacji kardiologicznej. Przedstawiono efekty funkcjonalne rehabilitacji (tolerancja wysiłku) w zależności od występowania tych czynników. Szkoda jedynie, że Autorka nie poddała ponownej ocenie funkcji seksualnych i nastroju po zakończeniu programu rehabilitacji – cytowane wcześniej polskie doniesienia (Kałka i in.) wykazywały bowiem na poprawę parametrów funkcji erekcyjnej, a pojawiające się prace innych autorów, na razie na niewielkich grupach (Tirgari i in. *J Sex Marital Ther* 2019, 632-42) wskazują na możliwość poprawy funkcjonowania seksualnego i nastroju po odbyciu rehabilitacji seksualnej mogącej stanowić integralną część programu rehabilitacji kardiologicznej.

W badaniu będącym podstawą przedstawionej rozprawy potwierdzono powszechnie uznawaną wysoką częstość ZE wśród pacjentów obciążonych CVD i ich związek z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka. Różnice występowania ZE w zależności od przebytego zabiegu rewaskularyzacyjnego tłumaczono odmienną charakterystyką pacjentów podlegających tym zabiegom. Co interesujące, nie wykazano związku między występowaniem/nasileniem ZE a stosowaniem beta-adrenolityków, które są często przytaczane w literaturze jako mające

niekorzystny wpływ na funkcje seksualne. Autorka tłumaczy, że negatywny wpływ na erekcję mogą mieć szczególnie leki należące do pierwszej i drugiej generacji beta-adrenolityków, w odróżnieniu od leków trzeciej generacji charakteryzujących się działaniem naczyniorozkurczowym (np. nebiwolol). Biorąc pod uwagę, że łącznie aż 717 (94,34%) pacjentów stosowało różne beta-adrenolityki, bardzo interesujące mogłyby być wyniki analizy związku rodzaju stosowanego beta-adrenolityku z występowaniem/nasileniem ZE. Z kolei, stwierdzony brak zależności między występowaniem ZE i zaburzeń nastroju może wynikać z ogólnie wysokiej częstości ZE w całej grupie badawczej i ich związku z licznymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, które mogą przesłaniać związek z depresją. Doktorantka słusznie sugeruje, że brak bezpośredniego związku między występowaniem ZE i zaburzeń nastroju może wiązać się również z tym, że na rozwój zaburzeń nastroju wśród pacjentów może mieć wpływ choroba podstawowa, a prace innych autorów potwierdzają częstsze występowanie depresji u osób z CVD lub sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka.

W mojej ocenie, Autorka mało krytycznie oceniła analizy korelacji, w podobny sposób komentując istotne statystycznie wyniki, nie uwzględniając wielkości współczynnika korelacji. Z większości analiz korelacji uzyskano R poniżej $\pm 0,2$, co oznacza słabą korelację. Najbardziej znacząca była ujemna korelacja nasilenia ZE z wiekiem ($R = -0,43$) Natomiast, Doktorantka jako najistotniejszą obserwację z badania wskazuje wykazanie ujemnej korelacji między punktacją w kwestionariuszu IIEF-5 a wynikiem BDI (punktacja całkowita i podskala somatyczna), przy czym współczynniki korelacji wynoszą odpowiednio $R = -0,1345$ i $R = -0,1711$, są zatem bardzo mało znaczące. Na podstawie uzyskanych wyników trudno tym samym traktować obecność i natężenie ZE jako predyktor zaburzeń nastroju (wbrew temu co Autorka pisze w podsumowaniu na stronie 91). Uzasadnione jest natomiast podsumowujące stwierdzenie, że ocena funkcji seksualnych (tu można dodać także „zaburzeń nastroju”, bowiem wykrycie niezdiagnozowanych wcześniej zaburzeń depresyjnych u co dziesiątego chorego poddawanego rehabilitacji kardiologicznej ma bardzo istotne znaczenie ze względu na możliwość zapewnienia im odpowiedniej terapii, poprawy wyników rehabilitacji i dalszego rokowania) powinna stanowić element rutynowej diagnostyki w ramach kwalifikacji do rehabilitacji kardiologicznej pacjentów z chorobą wieńcową.

Wnioski postawione przez Autorkę rozprawy na podstawie analizy przeprowadzonych badań i mój komentarz do nich są następujące:

- 1. Znacząca większość mężczyzn z chorobą wieńcową poddanych rehabilitacji kardiologicznej dotknięta jest zaburzeniami erekcji, natomiast częstość występowania zaburzeń nastroju dotyczy relatywnie niewielkiego odsetka badanych mężczyzn. – pierwsza część wniosku nie budzi zastrzeżeń, natomiast metodologia badania wyklucza możliwość adekwatnej oceny rozpowszechnienia zaburzeń nastroju/depresyjnych.*

2. *Obecność nasilonych zaburzeń nastroju wiąże się z większym natężeniem zaburzeń erekcji u badanych pacjentów.* – powinno być „zaburzeń depresyjnych” oraz należy wspomnieć, że korelacja była słaba.
3. *Obecność i natężenie zaburzeń erekcji wiąże się z wiekiem obecnością czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wybranymi parametrami klinicznymi rodzajem leczenia inwazyjnego i leczeniem farmakologicznym.* – nie budzi zastrzeżeń
4. *Tolerancja wysiłku jest istotnie związana z obecnością i natężeniem zaburzeń erekcji, jak i z obecnością i natężeniem zaburzeń nastroju, pacjenci z zaburzeniami nastroju cechują się mniejszą skutecznością rehabilitacji kardiologicznej w poprawie ich tolerancji wysiłku.* – powinno być „pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi i ZE”, ponadto korelacja tolerancji wysiłku z natężeniem (lepiej „nasileniem”) zaburzeń depresyjnych jest nieznaczna.
5. *Czynniki socjoekonomiczne (średni dochód na osobę, wykształcenie) istotnie wpływają na obecność zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami erekcji.*

W rozprawie doktorantka odniosła się do 159 pozycji piśmiennictwa, których dobór nie budzi zastrzeżeń, wszystkie zostały wymienione w porządku alfabetycznym w VIII rozdziale pracy.

Podsumowanie recenzji:

Choć praca nie jest wolna od zastrzeżeń metodologicznych i dotyczących sposobu wnioskowania z przeprowadzonych analiz, Doktorantka zrealizowała wytyczony cel projektu i odpowiedziała na postawione sobie pytania badawcze. Błędy mogą zostać skorygowane na etapie przygotowywania artykułów do recenzowanych czasopism naukowych, co zwiększy ich szansę publikacji w periodykach z większym współczynnikiem wpływu. Można uznać, że praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w zakresie problematyki związanej z kardioseksuologią. Spełnione zostały zatem warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (j.t. Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.), w związku z czym wnioskuję o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Kierownik Kliniki Psychiatrii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz, prof. CMKP