

Wrocław 07.11.2023 r.

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kałka

Zakład Fizjoterapii w Chorobach Wewnętrznych

Akademii Wychowania Fizycznego

Im. Polskich Olimpijczyków we Wrocławiu

al. J.I. Paderewskiego 35, Pawilon P-4

52-612 Wrocław

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

pt. „Czynniki wpływające na pojawienie się zaburzeń erekcji u mężczyzn w różnych grupach wiekowych”

autorstwa mgr Sylwii Jastrzębskiej

przygotowanej w Zakładzie Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

pod kierunkiem dr hab. n. med. Katarzyny Marchlewskiej

Zaburzenia erekcji (ED; erectile dysfunction) to trwała niezdolność do uzyskania i utrzymania wzwodu prącia, wystarczająca do osiągnięcia satysfakcji seksualnej. Według klasyfikacji DSM-5 zaburzenia erekcji definiowane są jako występowanie we wszystkich lub prawie wszystkich próbach odbycia stosunku seksualnego (75-100%) przez okres 6 miesięcy przynajmniej jednego z trzech objawów: trudności w uzyskaniu erekcji podczas aktywności seksualnej, trudności w utrzymaniu sztywności prącia podczas erekcji lub utrzymania erekcji do momentu zakończenia aktywności seksualnej. Do rozpoznania ED kryterium czasowego nie stosuje się jedynie w przypadku wystąpienia bezpośredniej przyczyny wywołującej te zaburzenia, np. urazowe uszkodzenie miednicy z obustronnym uszkodzeniem włókien nerwu sromowego.

Zaburzenia erekcji stanowią najczęściej występującą dysfunkcję seksualną u mężczyzn prowadzącą do wystąpienia najwyższego poziomu stresu, stanowiącą olbrzymie zagrożenie dla relacji partnerskich i zdrowia psychicznego. Szacuje się, że w skali globalnej problem ten może dotyczyć 150 milionów mężczyzn, występując u 40% mężczyzn w wieku 40-70 lat. Prognozowano także, że liczba ta w związku z postępującym starzeniem społeczeństwa oraz wydłużeniem średniej długości życia zwiększy się w 2025 r. do 322 milionów. Jednak na dzień dzisiejszy wiemy już, że prognoza ta była zbyt optymistyczna. Początkowo główne źródło ED upatrywano w zaburzeniach psychogennych jednak liczne badania ujawniły, że u podłoża 90% ED leżą przyczyny organiczne. Do niezależnych czynników ryzyka ED należą wiek, cukrzyca, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, hypogonadyzm i wiele innych. Wspólna patogeneza naczyniopochodnych zaburzeń erekcji i chorób układu sercowo-naczyniowego, i specyficzna fizjologia gałęzi tętnicy sromowej powoduje, że już uszkodzenie śródbłonna będące primum movens atherotrombozy może istotnie zaburzać przepływ przez ciała jamiste i prowadzić do ED. Dopiero w późniejszym czasie pojawiają się groźne powikłania ze strony naczyń o większej średnicy takich jak naczynia wieńcowe czy naczynia OUN. We wzroście występowania ED niebagatelną rolę odegrała także pandemia COVID-19 negatywnie wpływająca zarówno na zdrowie psychiczne, jak i fizyczne w sposób istotny determinujące zdrowie seksualne.

Praca Pani magister Sylwii Jastrzębskiej dotyczy czynników wpływających na pojawienie się zaburzeń erekcji u mężczyzn w różnych grupach wiekowych. Uzyskane wyniki mają dużą wartość, a wnioski z przeprowadzonego badania powinny być wykorzystywane w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do oceny dysertacja doktorska przedstawiona została na 133 stronach maszynopisu i ma układ typowy dla tego typu prac. Oprócz wyodrębnionych cyframi arabskimi sześciu rozdziałów, zawiera spis treści, wykaz skrótów, spis tabel (24 tabele) i rycin (17 rycin), streszczenie w języku polskim i języku angielskim oraz wykaz piśmiennictwa. Praca posiada układ, który przedstawiony został w spisie treści na stronie 3 i 4. Praca napisana jest poprawnie, jednak zawiera dosyć dużo drobnych nie wpływających na jej wartość merytoryczną błędów.

Wstęp do pracy oznaczony jako rozdział 1 jest teoretyczną częścią rozprawy doktorskiej przybliżającą tematykę badań. Doktorantka przedstawia w nim podstawowe zagadnienia z

fizjologii i patofizjologii. Bardzo szeroko ze szczegółami omówiono procesy fizjologiczne prowadzące do erekcji. Podobnie część dotycząca patofizjologii jest bardzo rozbudowana i wymieniono w niej wiele stanów chorobowych w przebiegu, których jednym z występujących objawów są zaburzenia erekcji. W podrozdziale o nr 1.3.1 zgodnie z tytułem powinny znaleźć się informacje na temat epidemiologii, których tam nie ma, a znajdują się one w różnych innych częściach pracy. Zatem proponuję usunąć podrozdział.

W podrozdziale 1.4 Doktorantka użyła sformułowania „patofizjologia erekcji” Erekcja jest procesem fizjologicznym, zatem użyte wcześniej sformułowanie fizjologia erekcji jest jak najbardziej zasadne. Patofizjologia opisuje zmienione procesy, które doprowadziły do choroby. Natomiast w rozdziale tym znajdują się dane epidemiologiczne, które znakomicie nadają się do przeniesienia do podrozdziału 1.3.1

W podrozdziale 1.4.1.1 Patofizjologia ED Doktorantka przedstawia trzy główne mechanizmy ED. Jednakże niemożność uzyskania wzwodu jest ściśle powiązana z uszkodzeniem mechanizmów wypełnienia ciał jamistych. Zatem w tej części zgodnie zresztą z budową kwestionariuszy diagnostycznych powinny zostać punkt 1 i 3 jako dwa procesy, których uszkodzenie przez wiele chorób prowadzi do zaburzeń erekcji. Nie można się zgodzić także, że jest to podział o niewielkim znaczeniu klinicznym. Dopiero prawidłowe postawienie diagnozy i znalezienie błędu w mechanizmie erekcji warunkuje podjęcie prawidłowej decyzji o rodzaju zastosowanej terapii.

W podrozdziale 1.4.9 przedstawiono patofizjologię zaburzeń orgazmu, chociaż w tytule pracy są jedynie zaburzenia erekcji. W dalszej części pracy zdolność do uzyskania orgazmu jest szczegółowo analizowana zarówno w kontekście ich nasilenia, jak i zależności od różnych czynników. Erekcja i orgazm są to dwa różne zjawiska i bywa, że zupełnie z sobą niezwiązane. Ponadto analizowane są inne parametry należące do funkcjonowania seksualnego, co zdecydowanie wzbogaca treść tej analizy. W związku z tym proponuję rozszerzyć tytuł z zaburzeń erekcji do funkcjonowania seksualnego.

W podrozdziale 1.7 przedstawiono leczenie ED. W tej części zawierającej ciekawe informacje podzieliłbym je na terapie stosowane wg zaleceń różnych towarzystw naukowych, do których zasadniczo należą jedynie inhibitory fosfodiesterazy typu 5, urządzenia

podciśnieniowe (VED), fala uderzeniowa – LESWT (EAU 2015 r.), terapia dojamista lub przezcewkowa lekami rozkurczającymi naczynia (alprostadil, fentolamina, papaweryna) oraz implantacja protez prącia. Wszystkie pozostałe metody leczenia to metody eksperymentalne, których zastosowanie w klinice budzi poważne wątpliwości choćby ze względu na czas publikacji wyżej wymienionych doniesień (>10 lat). W rozdziale tym jest także kilka drobnych błędów takich, jak mechanizm wenookluzywny zamiast wenookluzyjny. Proponuję przed publikacją jeszcze raz starannie przeanalizować znaczenie użytych pojęć. We wstępie umieszczona jest także rycina nr 2 w legendzie, której brak jest informacji na temat grupy 2.

Rozdział 2 zawiera założenia i cel badań. Głównym celem prezentowanych badań była ocena czynników wpływających na występowanie ED w różnych grupach wiekowych ze szczególnym uwzględnieniem samooceny jakości życia seksualnego oraz zdolności do orgazmu. Celami szczegółowymi były:

1. ocena wpływu chorób na ED,
2. ocena skutków stosowania leków na wystąpienie i stopień przebiegu ED,
3. ocena wpływu czynników antropometrycznych i czynników ryzyka miażdżycy na występowanie ED,
4. ocena wpływu stosowanych używek na jakość życia seksualnego.

Poza drugim celem szczegółowym, cele zostały skonstruowane prawidłowo. Sformułowanie „stopień przebiegu” proponuję zamienić na natężenie zaburzeń erekcji.

Rozdział 3 zawiera materiał i metody badań. Przedstawiony projekt badawczy przeprowadzono na szerokiej populacji pacjentów (488 mężczyzn), uzyskując na niego zgodę Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/138/23/KE z dnia 16 maja 2023. Pacjentów podzielono na 5 grup wiekowych: 1) 20-40 lat (16,4%), 2) 41-49 lat (15,3%), 3) 50-59 lat (23,8%), 4) 60-69 lat (20,3%) i 5) 70 lat i więcej (24,2%). Ze względu na znaczną ilość parametrów, które analizowano i liczbę grup tę część należałoby przedstawić w postaci tabeli.

Jako narzędzie badawcze użyto kwestionariusza funkcjonowania seksualnego EMAS-SFQ, który zawiera 16 pozycji. W analizie głównych składowych EMAS-SFQ zidentyfikowano pięć odrębnych kategorii: OSF (ang. Overall sexual Functioning - OSF), zagrożenia związane z

funkcjami seksualnymi (ang. Sexual Function–related Distress SFD), CSF (ang. Change in Sexual Functioning - CSF) w porównaniu z ubiegłym rokiem, częstotliwość masturbacji (M) i ED. Do przeprowadzenia badania dodano jeszcze dodatkowe parametry: ZO i S. Niższe wyniki OSF i wyższe wyniki SFD i CSF oznaczają gorsze funkcjonowanie seksualne. Cztery kategorie odpowiedzi na pytanie o ED zawierały się pomiędzy „zawsze zdolny” do „nigdy nie mogący uzyskać i utrzymać erekcji, która byłaby wystarczająca do odbycia stosunku płciowego”

Do przeprowadzenia badań wybrano ciekawy i wymagający kwestionariusz. Od rzetelności ankietera i osoby ocenianej zależy w tego typu badaniach jakość uzyskanych wyników. W tej części pracy brakuje szczegółowych informacji na temat kwestionariusza. Ile punktów można uzyskać za poszczególne odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu. Poza tym ciekawi mnie, dlaczego Doktorantka nie analizowała masturbacji, jeśli dane na ten temat zostały zebrane.

Na stronie 54 w charakterystyce analizowanych zmiennych w punkcie nr 22 wylistowano w podpunkcie a) nadciśnienie tętnicze, a następnie w kolejnym podpunkcie a) choroby serca. W kolejnym podpunkcie wylistowano choroby sercowo-naczyniowe. Proszę o informację jakie choroby serca nie mieszczące się w kategorii choroby sercowo-naczyniowe i nadciśnienie tętnicze analizowano? Podobnie na stronie 55, w punkcie 25 wymieniono wśród leków hipotensyjnych leki rozluźniające naczynia. Proszę o informację jakie leki do tej kategorii zaliczono.

Rozdział numer 4 wyniki badań w opinii recenzenta stanowią najciekawszą, a zarazem najbardziej wymagającą część pracy. Wiele zmiennych wraz z ich wartościami oraz zależnościami pomiędzy nimi stawia przed czytającym pracę trudne zadanie. Myślę, że choć umieszczenie tabel blisko opisu badań ułatwia analizę, to jest ona bardzo skomplikowana. Także wartość p w niektórych miejscach jest podana, a w innych jej brakuje. Na stronie 61 w podpunkcie 4.3 CSF Doktorantka posługuje się skrótem CSD. Proponuję ujednoczyć skróty przed przygotowaniem pracy do publikacji. Z punktu widzenia lekarza seksuologa codziennie leczącego mężczyzn z dysfunkcjami seksualnymi ciekawe byłoby także przeprowadzenie opisanych analiz nie tylko dla wszystkich mężczyzn, ale także z podziałem ich na poszczególne grupy wiekowe.

Rozdział numer 5 stanowi dyskusję. W pierwszej części dyskusji Doktorantka skupiła się na ocenie wieku na częstość zaburzeń erekcji i ich natężenia w różnych populacjach badanych mężczyzn. Poza tym analizie poddany został związek zaburzeń erekcji z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Do informacji na temat związków patogenetycznych ED i CVD warto włączyć pracę Kaiser i wsp. opublikowaną w JACC w 2004 r. (Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):179–84), która wskazuje na odmienności fizjologiczne łożyska tętnicy sromowej i innych tętnic w tym tętnic wieńcowych, co tłumaczy obecność dysfunkcji erekcyjnej już na wczesnych etapach miażdżycy w innych naczyniach tętniczych.

Na str. 102 Doktorantka stwierdza, że grupa z ciężkim ED, dla której średnia wartość wieku wynosi 73 lata charakteryzuje się najniższym średnim poziomem wszystkich badanych dziedzin życia seksualnego OSF, SFD, CSF i S. Dla grupy tej stwierdzono najwyższą wartość BMI, najniższą wartość SHBG i najwyższą wartość PSA. Pozwala to na stwierdzenie, że czynnikami wpływającymi na ED w grupie mężczyzn ze średnią wieku 73 lata są masa ciała, spadek SHBG i wzrost PSA. Myślę, że użycie słowa wiążącymi się, zwłaszcza w stosunku do stężenia SHBG, zamiast wpływającymi uwiarygodni twierdzenie i nada mu inną jakość.

Na stronie 103 doprecyzowania wymaga akapit dotyczący choroby nowotworowej (15 linia od góry). Poza podaniem rodzaju raka należy doprecyzować, czy chodzi o wystąpienie zaburzeń erekcji, czy o częstość występowania gruczolakoraka prostaty.

W kolejnej części dyskusji Doktorantka przeprowadziła analizę wpływu leków stosowanych przez mężczyzn z grupy badanej na obecność zaburzeń erekcji. W tej części Doktorantka popełniła drobne błędy w nazewnictwie grup leków (azotyny), które wymagają poprawy. Wyjaśnienia wymaga także nazwa leki rozluźniająca naczynia. W tej części pracy Doktorantka omawia negatywny wpływ leków hipotensyjnych na proces erekcji, a następnie analizuje kolejne klasy leków obniżających ciśnienie tętnicze takich jak alfa 1 adrenolityki, b-adrenolityki, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę.

Analiza na temat b-adrenolityków pojawia się w dyskusji dwukrotnie. Raz na stronie 106, a drugi raz na stronie 107. Natomiast blokery kanału wapniowego, umieszczono dopiero

za lekami hypolipemizującymi. Dla pewnego porządku proponuję zmienić układ i wszystkie leki hypotensyjne przedstawić w jednym miejscu.

Na stronie 107 w 10 wersji od dołu powinno być „nie przyjmującej leków” (wówczas treść zdania następującego po tym jest logiczna).

Analizując wpływ subiektywnej oceny stanu zdrowia na ED recenzent chciałby jako lekarz seksuolog i mężczyzna z całą mocą podkreślić, że erekcja lub jej brak nie jest jedynym parametrem wpływającym na jakość życia i faktycznie może w różnym wieku być czynnikiem bardziej lub mniej determinującym ocenę stanu zdrowia. Chociaż opublikowana w 2020 r. na grupie 731 polskich mężczyzn, seniorów, w grupie których częstość zaburzeń erekcji wyniosła 93% analiza dostarczyła zaskakujących z punktu stereotypowego podejścia do seksualności osób starszych, informacji że aż 73,5% pacjentów deklaruje, że dobra sprawność seksualna jest dla nich bardzo ważna lub ważna z istotnym wzrostem tego zainteresowania właśnie w roku, w którym na rynku farmaceutycznym pojawił się pierwszy sildenafil jako lek OTC (*Sexual health in Polish elderly men with coronary artery disease: importance, expectations, and reality, Asian Journal of Andrology (2020) 22, 526–531*).

Recenzent zgadza się z twierdzeniem Doktorantki „wyzwaniem związanym z ED, jakie dostrzega autor niniejszej rozprawy jest powszechny dostęp do środków farmakologicznych poprawiających zdolność do erekcji wydawanych bez zalecenia lekarza. Ryzykiem, jakie niesie za sobą dostęp do leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem jest brak właściwej diagnozy oraz leczenia choroby podstawowej” Jednakże analizując rozwój wiedzy pacjentów na temat zaburzeń erekcji, który miał miejsce po wprowadzeniu inhibitorów PDE5 jako leków OTC, nie do końca należy potępiać szeroką dostępność tych leków, a raczej skupić się na tym w jaki jeszcze lepszy sposób budować wiedzę szerokich grup pacjentów na temat ich seksualności. Co więcej należy mieć na uwadze także zaniedbania lekarzy nie zwracających zupełnie uwagi na seksualność ich pacjentów w codziennej praktyce lekarskiej. Należy pamiętać, że jedynie mniej niż 4% kardiologów w tym kraju pyta swoich pacjentów o ich seksualność przy 80% częstości występowania zaburzeń erekcji u pacjentów kardiologicznych (*Sexual health of male cardiac patients – present status and expectations of patients with coronary heart disease, Arch Med Sci 2, March/2017, s. 302-310*). Recenzent postuluje, żeby z tekstu całej dyskusji usunąć

„stwierdzenie o pojawianiu się dodatkowego czynnika” co zdecydowanie ułatwi analizę i zrozumienie tekstu.

Rozdział 6 zawiera pięć wniosków, które są sformułowane prawidłowo. We wnioskach występują drobne błędy już omawiane w niniejszej recenzji. Zatem także w tej części pracy należy je skorygować.

Rozdział 7 zawiera spis tabel i rycin, a rozdziały 8 i 9 zawierają streszczenia w języku polskim i angielskim. W streszczeniu w języku polskim należy zmienić nazwę lipoprotein ze stężenia na gęstość. W abstrakcie w języku angielskim także należy skorygować nazwy lipoprotein.

Rozdział 10 przedstawia piśmiennictwo, obejmujące 128 pozycji z czego 32 pozycje opublikowane w ostatnich 5 latach (25%). Jednak pozostałe, starsze prace w większości stanowią nadal aktualne pozycje o znacznej liczbie cytowań. W opinii recenzenta jedynie pozycja nr 128 ze względu na czas publikacji nie niesie już najbardziej aktualnej wiedzy, do której należy odnosić się w niniejszej pracy.

Podsumowując niniejszą rozprawę chciałbym podkreślić mocne strony tej pracy, do których należy duża grupa badanych mężczyzn, analiza obejmująca całościowo funkcjonowanie seksualne badanych mężczyzn oraz liczne parametry laboratoryjne wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej.

Na podstawie analizy przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13.ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.). W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani magister Sylwii Jastrzębskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

5178226 Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kałka
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
SEKSUOLOG ANDROLOG
tel. 601 918 883

