

Katowice /12.11.2024

Ocena

**rozprawy doktorskiej lekarza Kamila Trambowicza z Kliniki
Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry
Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w
Łodzi**

**zatytułowanej: „Zaburzenia funkcji seksualnych i snu u pacjentów
leczonych przewlekle statynami”**

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
cwf@uck.katowice.pl

Rozprawa składa się ze 113 stron i posiada typowy układ. Zawiera wstęp, wyodrębnione założenia i cel pracy, opis grupy badanej oraz metodyki badawczej. Prezentację wyników w dysertacji wzbogacono tabelami i rycinami ułatwiającymi zapoznanie się z uzyskanymi danymi. Następnie Doktorant przeprowadza umiejętną dyskusję i formułuje wnioski odpowiadające celom pracy. Rozprawa posiada także wysoko oceniany przez recenzenta fragment prezentujący ograniczenia pracy.

Kandydat w treści dysertacji powołuje się na 205 pozycji celnie dobranego aktualnego piśmiennictwa. Dla lepszej orientacji czytelnika zamieszczono indeks skrótów, wykaz rycin i tabel oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dysertację dostarczono do recenzowania zarówno w formie wydrukowanej, bez nośnika elektronicznego.

Dociekania naukowe lekarza Kamila Trambowicza koncentrują się na ustaleniu czy i jakie zaburzenia jakości snu wywołują statyny. Badacz stara się wyeliminować czynniki wywierające wpływ na tę zależność. Wreszcie planuje zróżnicować efekty niepożądane w aspekcie właściwości fizykochemicznych statyn, dawki leków, jak i czasu trwania leczenia.



Doktorant na 30-tu stronach wstępu wyczerpująco przedstawia farmakokinetykę i farmakodynamikę statyn kładąc duży nacisk na ich działanie niepożądane. Stąd przechodzi do przedstawienia aktualnego stanu wiedzy w obszarze zaburzeń snu i erekcji. Dokładnie przedstawia skale służące do oceny tych odchyleń.

Interesujące jest wyprowadzenie ze wstępu założeń pracy uwzględniających zarówno zastosowaną terapię, jak i oceniane patologie. Następnie Autor werbalizuje cele szczegółowe oraz hipotezy dysertacji.

Podano numer i datę pozytywnej decyzji Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badanie zostało podzielone na dwie niezależne części.

Badacz ustalił kryteria włączenia i wyłączenia z badania klinicznego. Opisano zasady postępowania z chorymi włączonymi do badania zarówno w grupie leczonej, jak i w grupie odniesienia. Krew do oznaczeń pobierano jednorazowo.

Pan Kamil Trambowicz wyczerpująco przedstawia wykorzystane kwestionariusze snu i oceny życia płciowego.

W analizie statystycznej sprawdzono rodzaj rozkładu danych, a następnie wykonano odpowiednie dla uzyskanego rozkładu testy. Podano także nazwę programu komputerowego, z którego wykorzystaniem analizy zostały przeprowadzone.

Jak już wspomniałem badanie składa się z dwóch niezależnych części. O ile pierwsza część badania dotyczyła zaburzeń jakości snu, to druga związana jest z zaburzeniami erekcji. Populacja badana w zakresie zaburzeń jakości snu to odpowiednio 175 mężczyzn i 175 kobiet w wieku 55-75 lat. Natomiast zaburzenia erekcji Kandydat ocenił u 100 mężczyzn w wieku 30-50 lat. Schemat przeprowadzenia badania w jego drugiej części nie różni się od schematu zaplanowanego w części pierwszej.

Rozdział wyniki liczy trzydzieści stron, a rozpoczyna go wnikliwa analiza populacyjna grup badanych. Pojawiają się w niej schorzenia współistniejące, jak i stosowane u chorych leki. Autor podaje rozkład procentowy chorych przyjmujących określone dawki statyn oraz analizuje czas ich podawania. Następnie uzyskuje zależności punktacji w kwestionariuszach z danymi dotyczącymi terapii. Efektywność leczenia potwierdzają wyniki lipidogramu. W analizie korelacji pojawiają się również dane demograficzne. Dla scharakteryzowania wpływu poszczególnych zmiennych przeprowadza analizę wieloczynnikową. Dużym ułatwieniem dla recenzenta są przejrzyste tabele i ryciny dobrze umiejscowione w części opisowej.

Przeprowadzona przez lekarza Kamila Trambowicza dyskusja jest obszerna i precyzyjna. Autor sprawnie odnosi uzyskane dane do dobrze dobranego najnowszego piśmiennictwa. Krytycznie ocenia wyniki i wnioski z innych eksperymentów medycznych. Trafnie komentuje najczęstsze działania niepożądane statyn. Zwraca uwagę na wykluczający charakter obturacyjnego bezdechu sennego na możliwość oceny zaburzeń snu.

Ciekawym fragmentem dyskusji jest odniesienie aktyigrafii i polisomnografii jako metod obiektywnych do subiektywnie wypełnionych przez chorego kwestionariuszy jakości snu. Dalej Autor porządkuje zależność zaburzeń jakości snu od dawki statyny. Podkreśla, że istnieją sprzeczne doniesienia co do wpływu lipofilności bądź hydrofilności statyn na rozwój bezsenności. Z kolei w szeroko zakrojonym badaniu JUPITER nie stwierdzono wpływu rosuwastatyny na bezsenność.

Kandydat przeprowadza też trudną dyskusję zależności pomiędzy chorobą niedokrwienną serca a zaburzeniami jakości snu. Rozważa rolę czynnika pochodzenia mięśniowego, iryzyny, na funkcjonowanie mózgu. Nie unika skomplikowanych rozważań dotyczących wpływu statyn na czynność śródbłonna z jednej strony, a zarazem obniżenia stężenia testosteronu w trakcie terapii statynami. Mechanizmy te rzutują na zaburzenia erekcji opisywane w drugiej części eksperymentu. Doktorant przytacza istotne fakty z piśmiennictwa odnosząc je do uzyskanych przez siebie wyników. Wartość dyskusji bezsprzecznie podnosi analiza wielu leków krążeniowych w aspekcie zaburzeń erekcji, a zwłaszcza umiejętne porównanie betaadrenolityków. Całość analizy świetnie dopełniają pozycje literaturowe dostarczające danych z immunohistochemii białek oraz RT-q PCR genów tkanki ciał jamistych prącia pobranych podczas zabiegów urologicznych.

Praca stanowi cenną kontynuację badań Promotora Pani Profesor Marleny Broncel nad wpływem statyn na zaburzenia jakości snu. Pani Profesor włączyła do metaanalizy badania dotyczące trzech statyn czyniąc ciekawą obserwację, że terapia nimi nie wpływa na czas trwania snu, ale skraca czas wybudzania i zwiększa liczbę przebudzeń w nocy (Arch. Med. Sci. 2015, 11, 915).

Sformułowane wnioski odpowiadają założonym celom badań i są oparte o uzyskane wyniki.

Następnie Autor rzetelnie komentuje ograniczenia przeprowadzonego badania co jest wartościowym uzupełnieniem dyskusji uzyskanych wyników. Kandydat wymienia małą

liczebność grupy badanej w drugiej części eksperymentu, niejednorodność rozkładu dawek statyn w grupach badanych, brak zastosowania obiektywnych metod badania zaburzeń snu i ubogą metodologię oceny zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn.

W tej bardzo dobrze opracowanej rozprawie trudno znaleźć niedociągnięcia. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na kilka drobiazgów w niczym nie umniejszających wartości pracy. Doktorant zdaje sobie sprawę z niedoskonałości planu badawczego w aspekcie braku oceny kinazy kreatyny (CK) oraz nie odnotowania dolegliwości mięśniowych w ankietach. Autor rozprawy zamieścił tabelę nr 12 z analizą wieloczynnikową, ale w opisie wyników poświęcił jej nader ubogi komentarz. W tabeli 9 średni czas trwania terapii przedstawiono jako 3 lata, a w analizie korelacji na rycinie 22 jako 10 czy 8 lat – proszę o komentarz. Podobnie niezgodności czasu terapii w tabeli 3 i rycinie 8. Sugeruję aby te uwagi rozważyć przy opracowaniu manuskryptów do druku.

Ostatecznie stwierdzam, że przedstawiona do oceny dysertacja doktorska została dobrze i solidnie wykonana. Wnosi ona nowe i ważne dla nauk medycznych informacje na temat potencjalnych działań niepożądanych statyn. Doktorant podjął się istotnego społecznie problemu, bowiem leki te są dzisiaj powszechnie stosowane w prewencji i leczeniu miażdżycy oraz jej sercowo-naczyniowych powikłań.

Z drugiej strony pojawiają się głosy o często wyolbrzymianych negatywnych efektach terapii statynami, z brakiem oparcia w wiarygodnych badaniach naukowych. Dlatego wysoko cenię rzetelne przeprowadzenie, interpretację i opracowanie badań wykonanych przez Kandydata.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

Zatem mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pana Kamila Trambowicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

