



II DEPARTMENT OF GYNECOLOGY MEDICAL UNIVERSITY IN LUBLIN

Chairman of Department: *Professor Tomasz Rechberger, M.D, Ph.D.*

20-954 Lublin, 8 Jaczewski St., POLAND, tel. +48/81 72 44 268,
21 44 688, 72 44 686; fax + 48/81 72 44 849

RADA NAUKOWA
INSTYTUT MATKI I DZIECKA

2022 -06- 22

DISRN-440-9/2022.80

podpis

Lublin, 20.06.2022 r.

Dr hab. n. med. Paweł Miotła, prof. UML
II Katedra i Klinika Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

Recenzja dysertacji lek. Marii Krowickiej-Wasył zatytułowanej „Używanie leków uspokajająco-nasennych przez pacjentki z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego – ocena korelacji z nasileniem objawów choroby”

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. overactive bladder- OAB) jest definiowany jako zbiór objawów z dolnego odcinka układu moczowego o charakterze parć nagłych z nietrzymaniem moczu (NM) (postać mokra) lub bez nietrzymania moczu (postać sucha) z towarzyszącym zazwyczaj częstomoczem i/lub nokturią. Z klinicznego punktu widzenia w rozpoznaniu OAB kluczowe jest występowanie parć nagłych, które są niezwykle uciążliwe dla pacjentki i zazwyczaj ich występowanie prowadzi do częstomoczu, któremu towarzyszy zmniejszenie objętości poszczególnych mikcji. Jednocześnie w procesie diagnostycznym należy wykluczyć inne schorzenia, w przebiegu których występują parcia nagłe (np. zakażenia układu moczowego, kamicę pęcherza moczowego, zaburzenie statyki narządów miednicy mniejszej, retencję moczu po mikcji), jak też stan fizjologiczny, jakim jest niewątpliwie ciąża. W przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego może występować również wspomniane powyżej nietrzymanie moczu poprzedzone parciem nagłym. Nietrzymanie moczu u kobiet stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny jak również ekonomiczny. Szacuje się, że blisko 50% kobiet w różnych okresach swojego życia ma problemy z utrzymaniem moczu, a u 1/3 z nich ze względu na nasilenie tych zaburzeń i towarzyszące im objawy konieczne jest wdrożenie adekwatnego leczenia. Należy oczywiście wspomnieć, że częstość występowania nietrzymania moczu wzrasta wraz z wiekiem i liczbą porodów, ale etiologia NTM jest wieloczynnikowa i nie bez znaczenia pozostają takie elementy jak predyspozycje genetyczne czy też charakter wykonywanej pracy.

Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez International Continence Society (ICS) można wyodrębnić trzy główne postacie nietrzymania moczu:

-wysiłkowe nietrzymanie moczu, w którym mimowolny wyciek moczu towarzyszy zazwyczaj aktywności fizycznej lub innej sytuacji, w której dochodzi do wzrostu ciśnienia śródbrzusznego. Jest to związane ze określonymi dla tej grupy pacjentów czynnikami ryzyka, do których zalicza się zmiany anatomiczne struktur miednicy mniejszej, zmiany hormonalne związane z okresem klimakterium oraz uszkodzenia struktur powięziowych przepony moczowo płciowej miednicy, do których może dochodzić podczas porodu drogami natury czy znacznego długotrwałego wysiłku fizycznego.

-nietrzymanie moczu z parą naglających (inaczej nagłace nietrzymanie moczu), w którym wyciek moczu poprzedzony jest nagłym parciem, niemożliwym do powstrzymania i w efekcie dochodzi do skurczu terminalnego wypieracza pęcherza moczowego

-mieszane nietrzymanie moczu, w którym współistnieją opisane powyżej obydwa rodzaje NTM, ale zazwyczaj różnią się stopniem nasilenia określonej komponenty.

Niezależnie od postaci (suchej lub mokrej) szacuje się, że w Polsce objawy OAB dotyczą blisko 40% kobiet powyżej 40 roku życia, przy czym mogą mieć one różny stopień nasilenia dolegliwości. Jednocześnie wyniki badań populacyjnych wskazywały, że jako najbardziej kłopotliwe z punktu widzenia pacjentów były epizody związane z niekontrolowaną ucieczką moczu. Biorąc pod uwagę skalę rozpowszechnienia OAB uważam, że dobór tematu przez **lek. Marię Krowicką-Wasył** jest niezwykle atrakcyjny dla klinicystów. Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska pt. **„Używanie leków uspokajająco-nasennych przez pacjentki z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego – ocena korelacji z nasileniem objawów choroby”** ma układ typowy dla tego typu opracowań i zawarta jest na 111 stronach maszynopisu. W bardzo dobrze napisanym wstępie Autorka omawia w sposób merytoryczny patofizjologię, diagnostykę oraz leczenie OAB, jak również przedstawia szczegółową charakterystykę poszczególnych grup leków o działaniu uspokajająco-nasennym. Powyższe zagadnienia są przedstawione w bardzo przejrzysty i staranny sposób, co pozwala na dokładne zapoznanie się z zagadnieniem będącym wiodącym tematem powyższej dysertacji.

Następnie Doktorantka przedstawia główne cele badania oraz postawione hipotezy badawcze. W mojej ocenie, zarówno cel pracy, jak też hipotezy badawcze są jasno sformułowane i pozostają w ciągu logicznym z zaproponowanymi korzyściami naukowymi i klinicznymi płynącymi z prowadzonych badań.

Metodyka badań obejmuje szczegółowy wywiad i badanie fizykalne uzupełnione szeregiem kwestionariuszy dedykowanych ocenie funkcji dolnego odcinka układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem objawów OAB, jak też ukierunkowanych na rozpoznawanie schorzeń psychiatrycznych, depresji, bezsenności oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych (w tym również alkoholu oraz nikotyny). Warto zaznaczyć, że badaniem została objęta duża grupa pacjentek w grupie badanej oraz kontrolnej, co podnosi wartość uzyskanych przez Doktorantkę wyników.

Pacjentki były przydzielane do obu analizowanych grup badawczych w oparciu o wywiad uroginekologiczny wskazujący na obecność (grupa badana) lub brak (grupa kontrolna) objawów nadreaktywności pęcherza moczowego. Doktorantka bardzo szczegółowo przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia do poszczególnych grup, jak również przebieg typowej wizyty związanej z udziałem w

badaniu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka dokonała również walidację kwestionariusza IUSS i szczegółowo opisała ten proces w rozdziale poświęconym metodom badawczym.

Analiza statystyczna i zastosowane testy nie budzą moich żadnych zastrzeżeń. Wyniki zostały przedstawione w bardzo czytelny sposób przy pomocy tabel oraz rycin, które pozwalają zapoznać się ze znaczną ilością prezentowanych danych.

W prezentowanych wynikach moją uwagę zwrócił fakt, że pacjentki z OAB częściej spożywały napoje zawierające kofeinę, a rzadziej alkohol w porównaniu z grupą kontrolną. Przy czym interpretacja tych dwóch faktów przez Doktorantkę jest nieco odmienna, tzn. w przypadku dużego spożycia kofeiny jest to wyjaśnione, że stanowi to czynnik ryzyka OAB, zaś ograniczanie spożycia alkoholu ma służyć prewencji OAB. Logiczne byłoby ograniczanie zarówno kofeiny, jak też alkoholu, czy można zatem w jakiś sposób wyjaśnić tę rozbieżność w postępowaniu pacjentek? Dyskusja przeprowadzona została w sposób niezwykle merytoryczny, świadczący o dojrzałości naukowej Doktorantki, która konfrontuje uzyskane wyniki własne z dostępnymi danymi bibliograficznymi. Doktorantka przedstawiła kilka własnych przemyśleń z codziennej pracy zawodowej z pacjentkami uroginekologicznymi, które wskazują na praktyczną znajomość zagadnienia będącego tematem prowadzonych przez nią badań. Autorka słusznie zauważa, że objawy nadreaktywności pęcherza moczowego, zwłaszcza gdy występują od dłuższego czasu i nie poddają się skutecznej terapii, mogą być powiązane z ogólnym stanem zdrowia somatycznego oraz psychicznego. Występowanie schorzeń współistniejących u pacjentek z OAB często stanowi wyzwanie dla lekarza zlecającego farmakoterapię ze względu na możliwość występowania zarówno działań niepożądanych, jak też interakcji międzylekowych. Doktorantka wskazuje również na słabe strony swojego projektu, co potwierdza jej dojrzałość w zakresie prowadzenia badań naukowych.

Wnioski wysnute są prawidłowo i jednoznacznie wynikają z uzyskanych wyników. Autorka słusznie zauważa, że występowanie objawów OAB może predysponować do częstszego zażywania przez pacjentkę leków o działaniu uspokajająco-nasennym, jak również częstszego występowania uzależnień od benzodiazepin oraz leków z grupy „Z”. Biorąc pod uwagę fakt, że mogą być one wypisywane przez różnych lekarzy, którzy opiekują się daną pacjentką (np. ginekolog, urolog, lekarz rodzinny, psychiatra), to może warto byłoby się zastanowić nad rutynowym badaniem przesiewowym w kierunku uzależnień?

Całość pracy uzupełniają 193, umiejętnie dobranych, aktualne i jednolicie cytowane, pozycji literaturowe oraz streszczenia w językach polskim i angielskim doskonale oddające *meritum* sprawy. Praca zawiera również wykaz zastosowanych skrótów oraz kwestionariuszy, co oczywiście znacznie ułatwia jej czytanie i zrozumienie.

Uwagi szczegółowe.

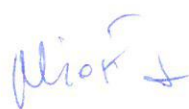
1. Doktorantka we wstępie bardzo szczegółowo przedstawiła zarówno definicję, jak też unerwienie i patofizjologię OAB. Na str. 10 pojawił się w moim odczuciu pewien błąd, cyt.

- Receptor M3 bierze udział w skurczu **mięśnia wypieracza cewki moczowej (...)**” Czy chodziło w tym miejscu o „mięsień wypieracz pęcherza moczowego”?
2. Proponuję również przeredagowanie zdania ze strony 16. Cyt. „Niedobór estrogenów po menopauzie może prowadzić do rozwoju objawów OAB. W tym przypadku **korzyści może odnieść** terapia 17-beta-estradiolem podawanym dopochwowo (...)” Proponuję zmienić na: „korzyści może przynieść”.
 3. W tekście pojawiają się pojedyncze drobne błędy edytorskie, np. str. 26, 27 po wartości liczbowej odnoszącej się do roku np. „2013” czy „2009” warto byłoby dodać „r.”
 4. Tabela XIII (str. 57), w pierwszej kolumnie tabeli pojawia się nazwa „bstazolam”- zakładam, że chodzi o „estazolam”.
 5. W opisie metod badawczych wielokrotnie pojawia się tematyka wysiłkowego nietrzymania moczu, pomimo, że praca z założenia koncentruje się na problemie nadreaktywności pęcherza moczowego. Celowo we wstępie mojej recenzji pozwoliłem sobie przedstawić klasyfikację nietrzymania moczu zaproponowaną przez ICS. Oczywiście mam pełną świadomość, że pacjentki, u których występują objawy wysiłkowego nietrzymania moczu, mogą mieć parcia naglące czy też częstomocz. Z tego względu pojawia się możliwość zaklasyfikowania objawów do tzw. „mieszanego nietrzymania moczu”, czego Doktorantka konsekwentnie unikała aż do 86. strony manuskryptu, cyt. „Kobiety w grupie badanej najczęściej zgłaszały mieszane nietrzymanie moczu”. Świadczy to o znajomości tematyki przez Doktorantkę, ale jednocześnie utrudnia zrozumienie, dlaczego termin ten w kontekście uzyskanych wyników pojawił się dopiero na ostatniej stronie dyskusji?
 6. Doktorantka na 78. Stronie przedstawia tezę, że cyt.”(...) natomiast trzecia możliwość jest taka, że kobiety z grupy przyjmującej leki uspokajająco-nasenne miały mniej objawów OAB, a przyjmowanie leków uspokajająco-nasennych zwiększyło objawy OAB.” Chciałbym zapytać, czy Doktorantka planuje kontynuować dalsze badania w tym zakresie? Z własnych obserwacji klinicznych zauważam, że część pacjentek wiąże wystąpienie objawów OAB z włączeniem leczenia psychiatrycznego, zazwyczaj przeciwdepresyjnego, co poniekąd stoi w sprzeczności z wynikami niektórych prób przedklinicznych, cytowanych zresztą przez Doktorantkę. Biorąc pod uwagę wpływ pandemii COVID-19 na wzrost częstości zaburzeń depresyjnych może warto byłoby przeprowadzić prospektywne badanie obserwacyjne w tej grupie pacjentów, co stanowiłoby logiczną kontynuację badań zaprezentowanych w załączonej dysertacji?

Moje drobne uwagi, głównie natury redakcyjnej, nie wpływają oczywiście na generalnie wysoce pozytywną opinię o przedstawionej mi do recenzji pracy zatytułowanej „**Używanie leków uspokajająco-nasennych przez pacjentki z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego – ocena korelacji z nasileniem objawów choroby**”.



Dlatego też uważam, że recenzowana przeze mnie powyższa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm. i dlatego wnoszę do **Rady Naukowej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie** o dopuszczenie **lek. Marii Krowickiej-Wasyl** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n med. Paweł Miotła, prof. UML