

Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska, prof. UMP
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Tel. 61 84 91 478
Tel. kom. 605 558 292
Poznań 25.10.2020

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycz.
Szpital Kliniczny im. K. Jonschera
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
tel. 061 849 1 478, fax 061 849 1 488

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	26-07-2021
L. dz. RN-BM/	1375/2021

Ocena rozprawy doktorskiej lek. **Anny Kubicy-Cielińskiej**
pod tytułem:

**„Zastosowanie nalbufiny w leczeniu bólu u dzieci z chorobami onkologicznymi
i hematologicznymi”**

Promotor dr hab. n. med. Marzena Zielińska

Ból związany jest z działaniem rzeczywistego lub potencjalnego bodźca uszkodzającego, wywołanego głównie urazami i stanami zapalnymi, ale również procesami nowotworzenia. Aktualna definicja określa ból jako silne i nieprzyjemne doznanie zmysłowe i emocjonalne. Z tego powodu WHO uznała ból za piąty parametr życiowy, obok tętna, ciśnienia, oddechu i temperatury ciała.

Ból powszechnie dzielimy na ostry i przewlekły. Pierwszy rodzaj dotyczy najczęściej bólu pooperacyjnego jak i pourazowego, i jest domeną medycyny okołoperacyjnej czy urazowej, natomiast drugi, jeśli trwa powyżej 3 miesięcy lub nie ustępuje pomimo wygojenia tkanek, rozpoznawany jest jako ból przewlekły. Do tego drugiego rodzaju dość często zalicza się ból tzw. nowotworowy.

Leczenie bólu jest i powinno być priorytetem dla lekarzy wszystkich specjalności, począwszy od lekarzy rodzinnych, specjalistów medycyny ratunkowej, jak specjalistów pediatrii czy specjalistów anestezjologii i intensywnej terapii. Dotyczy w takim samym stopniu populacji pediatrycznej jak i dorosłej, choć pewne istotne różnice decydują o odmiennych metodach monitorowania bólu, jego leczeniu jak i rokowaniu. Z tego powodu w szpitalach dziecięcych tak bardzo istotna jest współpraca interdyscyplinarna i tworzenie zespołów leczenia bólu, w skład których wchodzi lekarzy pediatry, anestezjologów, a także pielęgniarki,

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Halaf

psycholodzy, rehabilitanci i fizjoterapeuci. Dużą rolę odgrywają również rodzice, których opinie, zdania i sugestie należy brać pod uwagę w planowaniu i realizowaniu kompleksowej opieki przeciwbólowej.

Ból w chorobie nowotworowej ma bardzo złożoną naturę, wynikającą głównie z wielu patomechanizmów jego powstawania. Istotne w genezie tego bólu jest uszkodzenie wynikające z samego procesu wzrostu guza czy guzów. Nie mniej, jednak, liczne działania jatrogenne takie jak nakłucia lędźwiowe, zakładanie dostępów naczyniowych, biopsje lub zabiegi operacyjne, a także bolesne czynności pielęgnacyjne stanowią istotny czynnik źródła bólu u dzieci, potęgowany przez lęk, niepewność czy innego rodzaju cierpienie psychiczne. W badanej grupie pacjentów podkreślono jeszcze inny ważny czynnik będący źródłem znacznych odczuć bólowych u dzieci jakim jest zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego – mucosists. Te wszystkie przyczyny wskazały wyraźnie potrzebę bardzo wnikliwego oceniania bólu, jego monitorowania i oczywiście leczenia.

Aktualnie obowiązujące zalecenia leczenia bólu u dzieci powstały dość dawno, bo 2012 roku z inicjatywy WHO. Istotne, w kontekście pracy przedstawionej do recenzji, jest pominięcie w tych zaleceniach środkowego szczebla drabiny analgetycznej, obejmującego stosowanie słabych opioidów. Z tego względu autorka w bardzo wnikliwy sposób scharakteryzowała poszczególne leki, które mogłyby i które stanowią alternatywny sposób w zwalczaniu bólu przewlekłego nowotworowego w tej grupie pacjentów.

W pracy poruszono z jednej strony problem bólu nowotworowego u dzieci, jego patofizjologię, rozpoznawanie i monitorowanie. Z drugiej, przedstawiono sposoby leczenia tego rodzaju bólu w wybranym oddziale pediatrycznym w oparciu o stosowane i zaakceptowane metody, wypracowane indywidualnie przez zespół leczący. Autorka wyczerpująco przedstawiła metody farmakologiczne leczenia bólu nowotworowego u dzieci, uwzględniając w sposób szczególny dwa główne leki opioidowe, będące przedmiotem Jej badań, a mianowicie morfina i nalbufinę. Ta część dostarcza cennych, skondensowanych wiadomości na temat właściwości farmakodynamiczno-farmakokinetycznych badanych leków.

Ponieważ aktualne zalecenia WHO pominęły tę grupę leków w drabinie analgetycznej u dzieci, nie uwzględniając postępu w farmakoterapii, dysertacja Doktorantki stanowi tym bardziej ciekawe doniesienie na temat nowoczesnych praktyk leczniczych w wybranym ośrodku medycznym w Polsce.

Oceniana rozprawa doktorska jest opracowaniem składającym się ze 143 stron maszynopisu. Praca ma układ klasyczny i zawiera 7 głównych rozdziałów oraz 4 dodatkowe, w tym streszczenie, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin. W jej skład wchodzi wstęp, opis projektu, analiza wyników, wnioski oraz dyskusja. Wnioski recenzowanej dysertacji zostały zaprezentowane w 6 punktach. Praca zawiera 153 pozycji piśmiennictwa, z czego tylko kilka z nich pochodzi sprzed roku 2010, a pozostałe zostały opublikowane w drugiej dekadzie XXI wieku, odzwierciedlając w ten sposób najbardziej aktualną wiedzę z zakresu leczenia bólu nowotworowego u dzieci. Wiedza Autorki w tym zakresie zasługuje na słowa uznania i wyróżnienia.

Praca w części wstępnej porusza wiele aspektów, od definicji bólu, poprzez jego mechanizmy, metody monitorowania bólu w populacji pediatrycznej i leczenie, a wszystko to razem decyduje o różnorodności i interesującym charakterze pracy doktorskiej.

W części pierwszej Autorka przedstawia współczesną i aktualną definicję bólu, patomechanizm bólu nowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem czynników charakterystycznych dla tej populacji pacjentów. W kolejnej części opisuje szczegółowo leki tzn. morfinę i nalbufinę, które poddane zostały wnikliwej ocenie w recenzowanej pracy. Podrozdział dotyczący nalbufiny może być niezwykle przydatny w pogłębieniu wiedzy na temat tego leku, którego powszechne stosowanie w leczeniu bólu u dzieci w Polsce przypadło na ostatnią dekadę, czyli czas po wprowadzeniu ostatnich wytycznych WHO. Skutkuje to brakiem pozycji w piśmiennictwie, zwłaszcza w zakresie leczenia bólu nowotworowego u dzieci z rozpoznaną chorobą nowotworową. Wyniki tej pracy mogą przyczynić się do zwiększenia wiedzy na temat tych leków.

Kolejny rozdział prezentuje najbardziej aktualne dane statystyczne dotyczące częstości występowania powikłania jakim jest mucositis u dzieci, podkreślając konieczność uwzględnienia tego powikłania podczas planowania leczenia przeciwbólowego.

Realizując cele Doktorantka zaprojektowała badania kohortowe, obserwacyjne.

Praca posiada główny cel badawczy, jakim była ocena przydatności nalbufiny w leczeniu bólu u dzieci z chorobami onkologicznymi i hematologicznymi. Dodatkowo Autorka dysertacji przedstawiła 5 celów dodatkowych dotyczących oceny efektywności i bezpieczeństwa stosowania nalbufiny, morfiny, a także oceny występowania działań niepożądanych podczas leczenia w/w lekami.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr 517/2018.

Do badania włączono 96 dzieci, które zostały podzielone na dwie podgrupy. W grupie pierwszej podawano nalbufinę, natomiast w drugiej – morfinę. W podrozdziale „Wyniki” Autorka użyła określenia - 96 przypadków, chociaż opisano w akapicie drugim, że łączna liczba dzieci wyniosła 93. Wymaga to wyjaśnienia, czy któreś z badanych dzieci otrzymywało leki więcej niż jeden raz, biorąc udział w badaniu. Nie jest to znacząca różnica jednakże wymaga doprecyzowania.

Autorka w wyczerpujący sposób przeprowadziła swoje badania i obserwacje dokonując wielu szczegółowych i wielokierunkowych analiz min. pomiędzy podażą leków przeciwbólowych a zastosowanymi skalami, rodzajem leku a oceną natężenia bólu, pomiędzy rodzajem leku a rodzajem i ilością działań niepożądanych, czy wreszcie wyborem leku przeciwbólowego i drogą jego podania a efektywnością leczenia przeciwbólowego. Wszystkie te analizy składają się na wysoki poziom pracy, świadczą o dużej umiejętności i zaangażowaniu doktorantki w opracowanie wyników badań, choć sposób graficzny tabel wymaga edytorskich poprawek. Całość decyduje o przejrzystości pracy i niewątpliwie o jej walorach merytorycznych.

W wynikach pracy przedstawiono wyższe natężenie bólu u dzieci otrzymujących nalbufinę, jednakże Autorka zwraca uwagę na zbyt niskie dawkowanie tego leku tj. średnio 0,08 mg/kg/h, podczas gdy zalecana dawka według ChPL wynosi 0,1 nawet do 0,2 mg/kg/h. Takie dawkowanie tłumaczone jest aktualną praktyką w oddziale pediatrycznym, na którym leczone były dzieci (i na co nie miała wpływu Doktorantka). Ma to jednak o tyle istotne znaczenie, że w grupie nastolatków obserwowano wyraźnie tendencje wzrostu poziomu dolegliwości wraz z wiekiem badanych. Można to tłumaczyć obiektywną oceną badanych dzieci, wyeliminowaniem błędów w ocenie bólu przez Rodziców i/lub zespół terapeutyczny, ale także zbyt niskim dawkowaniem leków, głównie nalbufiny, w tej grupie pacjentów.

Obszerna część pracy dotyczy działań niepożądanych obu leków, które mogą być bardzo uciążliwe podczas długotrwałych terapii przeciwbólowych, a do takich należy zaliczyć leczenie w chorobach nowotworowych. Często pomimo dobrego efektu analgetycznego konieczna jest konwersja do innego leku ze względu na znaczne obniżenie komfortu leczonych pacjentów wynikający z uciążliwości działań ubocznych. Wyniki tej części z całą pewnością podkreślają wyższość nalbufiny jako leku o niższym potencjale takich działań niepożądanych jak świąd skóry, zaburzenia dysforyczne, pobudzenie, zespół odstawienia, a także zaburzenia w oddawaniu moczu, zaparcia, nudności i wymioty. Ta część pracy stanowi bardzo ważne źródło aktualnych i sprawdzonych informacji, które z całą pewnością będą przydatne w codziennej praktyce lekarskiej.

poziom bólu oceniono powyżej 7,5, a które nie otrzymały żadnego leku przeciwbólowego, ani morfiny ani nalbufiny.

Wyższy poziom bólu obserwowano u starszych dzieci, które same raportowały swoje odczucia bólowe na poziomie 5,5, podczas gdy oceny rodziców czy terapeutów wynosiły odpowiednio 4,8 i nawet 3,2. Konieczne zatem jest jak najszerzej rozumiana samoocena bólu, co zresztą podkreśla Autorka w definicji bólu na początku dysertacji, definiując ból jako odczucie pacjenta, który, jeśli je zgłasza na taki poziomie, to za takie należy je uznać.

Wnioski zebrano w 5 głównych punktach, starając się odpowiedzieć na cele postawione podczas planowania badania. Pozwoliło to, pomimo kilku niejasności w wynikach, na wysunięcie precyzyjnych wniosków, że najbardziej skuteczną metodą podaży leku jest ciągły wlew dożylny, z uwzględnieniem korekty dawkowania opartego na rekomendowanych górnych granicach. Działanie niepożądane nalbufiny, choć nieistotne statystycznie, to jednak były niższe w grupie dzieci leczonych tym lekiem, co globalnie jest może mniej istotne, jednakże dla każdego indywidualnego pacjenta może mieć znaczenie decydujące o akceptacji tej metody leczenia, zwłaszcza gdy objawem współistniejącym jest mucositis.

Jednym z najczęściej poruszanych przez anestezjologów aspektem jest ryzyko depresji oddechowej podczas leczenia opioidami. Tego zjawiska nie obserwowano w żadnym przypadku, podnosząc tym samym próg bezpieczeństwa dla obu leków.

Praca jest wyraźnie wielowątkowa. Jedna z części dotyczy oceny efektywności leczenia przeciwbólowego w poszczególnych grupach badanych. Inna z kolei ocenia zależności pomiędzy wiekiem dzieci a oceną poziomu bólu. W kolejnej Doktorantka bardzo szeroko analizuje działania niepożądane poszczególnych leków. Według mojej wiedzy liczba doniesień w tym zakresie jest niewystarczająca, tak więc każda nowa publikacja może przyczynić się do udoskonalenia i poprawy postępowania praktycznego w tym zakresie.

Po zapoznaniu się z pracą chcę skierować dodatkowe pytania i komentarze do Doktorantki:

1. Pewnym ograniczeniem pracy było to, że nie była to praca prospektywna, randomizowana. Jednakże trzeba przyznać, że jest rzetelnym opisem schematów postępowania, metod leczenia, które być może wymagałyby pewnego uaktualnienia i zmodyfikowania.
2. Czy stosowanie morfiny w większym zakresie w badanym oddziale pediatrycznym wynikało bardziej z przyjętych schematów i przyzwyczajzeń, czy może braku dostępności lub doświadczenia w stosowaniu nalbufiny?

Interesującym i koniecznym to wytłumaczenia jest pojawienie się zespołu abstynencji u dzieci leczonych morfiną, które oceniły poziom bólu na 5,38 w porównaniu z dziećmi oceniającymi poziom bólu na 3,35, skoro u jednych i drugich stosowano takie same dawki tego samego leku. Jaki zatem czynnik zdecydował o takim wyniku? Czy wiek badanych? Czy rodzaj i sposób oceny odczuć bólowych? Czy jeszcze inne czynniki?

Ciekawym dodatkowym elementem pracy jest zwrócenie uwagi na zmianę leku z morfiny na nalbufinę i odwrotnie w kontekście polepszenia wskazań terapeutycznych opartych na wyjaśnieniu aspektu farmakodynamicznego, czego niestety zabrakło w pracy. Najprawdopodobniej wynikało to z przyjętych w oddziale schematów i przekonań czy doświadczeń personelu medycznego. Zwłaszcza, że podobne obserwacje poczyniono w aspekcie leczenia przeciwwymiotnego. Pierwszego dnia terapii nalbufiną tylko jedno dziecko prezentowało wymioty, ale pięcioro z tej grupy otrzymało leki przeciwwymiotne, podczas gdy w grupie leczonych morfiną liczba ta była taka sama tj. dwoje zgłaszało wymioty i dwoje otrzymało leki przeciwwymiotne. Powszechne jest przekonanie o działaniu emetycznym morfiny i być może stąd wynikało takie postępowanie. Z drugiej strony włączenie leków przeciwwymiotnych w grupie z nalbufiną podyktowane była pojawieniem się tej dolegliwości niezależnie od leczenia przeciwbólowego a raczej wynikało z choroby podstawowej. Nie mniej zostało oceniane w kontekście działań niepożądanych, zatem wymaga z mojej strony takie komentarza.

Uwagę zwraca bardzo dobrze opracowana i wyczerpująca dyskusja, przedstawiona na kolejnych 25 stronach maszynopisu, świadcząca o dużej wiedzy Doktorantki w tematyce dotyczącej leczenia bólu u dzieci, Jej umiejętnościach literackich, nie budzących żadnych wątpliwości. Niektóre elementy dyskusji podnoszą pewne aspekty kontrowersyjne, jak chociażby miejsce tramadolu w leczeniu przeciwbólowym u dzieci. Autorka podkreśla korzystne właściwości PKPD nalbufiny, które mogłyby wypełnić lukę w dwustopniowej drabinie analgetycznej pod warunkiem spersonalizowanego stosowania tego leku, uwzględniającego dobór odpowiedniego dawkowania, sposobu podawania i monitorowania ewentualnych działań niepożądanych.

Z pracy jasno wynika, że istotnym czynnikiem bólowym w badanej grupie dzieci było mucositis i ten czynnik należy bezwzględnie brać pod uwagę podczas planowania leczenia przeciwbólowego.

Autorka porusza krytycznie pewne aspekty praktyczne pracy, które nie znalazły właściwego wytłumaczenia. Jednym z takich aspektów jest obserwacja 4 dzieci, u których

3. Sugeruję zaokrąglenie wartości poziomu bólu do wartości jednostkowych, wszak w żadnej ze skal nie możliwości oceny bólu na np. 5,5 czy 3,3.
4. Proszę o doprecyzowanie określenia „dodatkowe leki przeciwbólowe”, gdyż nie ma wyjaśnienia co do rodzaju tych leków. Czy był to paracetamol? A może metamizol? Czy może NLPZ?
5. W sposobie przeprowadzenia badania na str. 34 Autorka opisała ocenę zespołu abstynencyjnego na podstawie zaburzeń behawioralnych i somatycznych. Wydaje mi się i jestem pewna, że anesteziolog dysponuje narzędziami obiektywnymi tj. odpowiednimi skalami oceny pobudzenia czy odstawienia, które można jako narzędzia bardziej obiektywne zastosować w pracy badawczej.
6. Na koniec uwaga dotycząca tabel 2-6, dalej 9-10 itp., w których podane wartości ze względu na dużą czcionkę zajmują dwa wiersze, utrudniając zrozumiały odczyt. Podobnie jest z opisem wierszy czy kolumn, w których pojedyncze wyrazy zostały podzielone na dwa wiersze czy kolumny, czyniąc te tabele bardzo trudnymi w interpretacji.
Dodatkowo w niektórych z nich podano w stopce $N = \dots$, podczas gdy w całej tabeli nie podano tych wartości, np. tabela 2, 3 i 4 itd.

Oceniana rozprawa doktorska przedstawia bardzo ciekawy temat, dzięki czemu czyta się ją z łatwością (z pominięciem wskazanych tabel) i dużym zainteresowaniem. Doktorantce udało się uniknąć jakichkolwiek błędów stylistycznych czy innych literackich, co jeszcze bardziej podkreśla walory tej rozprawy.

Wobec istotnie ważnego charakteru pracy, jakim jest leczenie bólu u dzieci oceniam pracę pozytywnie.

Rozprawa doktorska spełnia 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. Nt 65, poz. 595, z późn. Zm.)

Wnioskuję zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anny Kubicy-Cielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska, prof. UMP
Poznań, 19.07.2021

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Klinika Anestezjologii i intensywnej Terapii Pediatrycz.
Szpital Kliniczny im. K. Jonschera
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
tel. 061 8491 478, fax 061 8491 486

Kierownik Kliniki Anestezjologii
i Intensywnej Terapii Pediatrycznej

dr hab. n. med.
Alicja Bartkowska-Śniatkowska prof. UMP

