

Recenzja pracy

Przewodnicząca  
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej  
dr hab. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK



# UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Neonatologii

Kierownik: prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejek

Wrocław, 22.05.2023r.

## Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Witulskiej-Alagoz, pt.: „Pain in neonates”

Postęp medycyny, głównie neonatologii przyczynia się do przeżycia noworodków urodzonych skrajnie przedwcześnie i niewydolnych oddechowo. Hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii noworodka jest jednak związana z licznymi procedurami ratującymi życie, ale również sprawiającymi dyskomfort, czy dolegliwości bólowe. Ból proceduralny to ból związany z każdym działaniem terapeutycznym, które niesie ze sobą nieprzyjemne doznania bólowe dla pacjenta. Może dotyczyć jednorazowych zabiegów, jednakże coraz częściej, ze względu na długi czas pobytu najciężej chorych dzieci w oddziałach neonatologicznych, dotyczy czynności powtarzanych. U noworodków długotrwały lub często powtarzany bodziec nocyceptywny może powodować utrwalone zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym manifestujące się bólem przewlekłym lub hiperalgezją. Szczególnie istotne są zatem działania zapobiegające dolegliwościom bólowym i zmniejszające dyskomfort pacjenta. Ból powinien być regularnie monitorowany i dokumentowany. Aktualnie stosowane są różne skale oceniające reakcje behawioralne, fizjologiczne czy psychologiczne, w różnych grupach pacjentów i różnych sytuacjach klinicznych. Stale poszukiwane są jednak obiektywne metody oceny bólu i wykorzystywane są m.in. urządzenia monitorujące zmienność rytmu serca, analizujące przewodnictwo skórne. Mimo dostępności zwalidowanych, ale często subiektywnych metod nie są one powszechnie stosowane w oddziałach intensywnej terapii noworodka. W ostatnich latach prowadzone są badania nad wprowadzeniem obiektywnych instrumentalnych metod

monitorowania bólu. Brak randomizowanych badań i danych w tym zakresie nie pozwala na opracowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących ich stosowania.

Zatem temat poruszony przez doktorantkę jest szczególnie interesujący i ważny dotyczy bowiem monitorowania dolegliwości bólowych i dyskomfortu noworodków, wywołanych przez typowe procedury medyczne, stosowane w oddziałach neonatologicznych.

Rozprawa doktorska jest napisana w języku angielskim, ma układ typowy, na 129 stronach maszynopisu lek. Agnieszka Witulska-Alagoz umieściła wykaz skrótów, wprowadzenie z oceną bólu i postępowaniem przeciwbólowym, cele pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo, spis tabel i rycin oraz w formie załączników - zdjęcia sprzętu monitorującego oraz zgodę Komisji Bioetycznej. Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane - aczkolwiek liczbę 217 pozycji można było znacznie ograniczyć. Wiele publikacji dotyczy postępowania przeciwbólowego i sedacji w różnych sytuacjach klinicznych, a także krótko- i długoterminowych efektów utrzymywania się bólu ostrego, czy przewlekłego będącego efektem stosowanych procedur medycznych, ratujących życie noworodków hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. Nie było to jednak przedmiotem rozważań, ani celem dysertacji. Wprowadzenie doktorantka podzieliła na kilka podrozdziałów, w których zdefiniowała ból u noworodka, omówiła jego epidemiologię. Opisała procedury medyczne powodujące dyskomfort i dolegliwości bólowe oraz bardzo szczegółowo metody zapobiegania i leczenia, także nefarmakologiczne. Przedstawiła różne sposoby monitorowania bólu u noworodków - skale behawioralne oraz metody instrumentalne.

Głównym celem pracy było określenie przydatności urządzenia NIPE do monitorowania bólu w różnych sytuacjach klinicznych w oddziałach neonatologicznych, ale także ocena jego wiarygodności w monitorowaniu bólu u noworodków. Doktorantka wyodrębniła 2 fazy badania. Celem szczegółowym w pierwszej była ocena i porównanie różnych metod oceny bólu u noworodków urodzonych przedwcześnie doświadczających ostrego przedłużającego się bólu przy pomocy urządzenia NIPE, i 3 skal N-PASS, PIPP i EDIN. Celem szczegółowym w drugiej - ocena poziomu ostrego proceduralnego bólu oraz analiza wrażliwości na ból zależnej od wieku ciążowego tylko przy pomocy indeksu NIPE. Należy zwrócić uwagę, że monitor NIPE nie monitoruje bólu tylko dyskomfort pacjenta, co wynika z analizy ciągłego nieinwazyjnego pomiaru napięcia przywspółczulnego, jako składnika autonomicznego układu nerwowego. Wykorzystuje niewielkie zmiany akcji serca wywołane przez cykl oddechowy do ilościowego określenia napięcia układu przywspółczulnego.

Badanie uzyskało pozytywną opinię komisji bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L.Rydygiera w Bydgoszczy (KB 694/2019 z dn. 24.09.2019r. i 19.04.2022r. oraz KB 265/2019 z dn. 19.04.2022r.).



Materiał i zastosowane metody badań zostały opisane przez doktorantkę w kolejnym rozdziale. Prospektywne, obserwacyjne badania prowadzone były w latach 2019-2022 w Oddziale Intensywnej Terapii Kliniki Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy. Kryteriami włączenia do pierwszej grupy badanej były noworodki urodzone przedwcześnie wymagające wentylacji inwazyjnej lub nieinwazyjnej. Wentylacja powoduje dyskomfort i odczuwanie ostrego przedłużającego się bólu. Do drugiej grupy włączono noworodki niezależnie od wieku ciążowego, które były poddane ostremu bólowi proceduralnemu. Szczegółowo opisane zostały kryteria wyłączenia zarówno dla grupy pierwszej, jak również drugiej. Grupę kontrolną stanowiły noworodki zdrowe, które nie były poddane żadnym procedurom bólowym w trakcie obserwacji. Nie opisano jednak jak długo trwała obserwacja, przecież nawet zdrowe noworodki w trakcie krótkiej 2-4 dniowej hospitalizacji poddawane są bodźcom bólowym - szczepienia ochronne, testy przesiewowe pobierane z krwi kapilarnej. Czy wystarczającą dla oceny bólu wywołanego inwazyjną wentylacją jest tylko 20 minutowa obserwacja? Należy podkreślić, że w urządzeniu NIPE znajduje się prosta cyfrowa skala – im wartości są wyższe, tym komfort pacjenta jest większy. Podwójne indeksy, czyli uśredniona wartość (NIPEm) pozwala monitorować pośrednio przewlekły lub długotrwały ból, natomiast chwilowy odczyt (NIPEi) umożliwia ocenę dyskomfortu będącego wynikiem ostrego bólu. Monitoring NIPE umożliwia ocenę wpływu warunków środowiskowych, takich jak hałas, światło, ułożenie pacjenta i pozwala na ich optymalizację. Doktorantka opisała urządzenie do monitorowania dyskomfortu czyli Newborn Infant Parasympathetic Evaluation, a jednocześnie używa określenia monitorowanie bólu i poziomu analgezji, czy urządzenie na podstawie zapisu ekg analizując zmienność czynności serca noworodka, monitoruje ból? I kolejne pytania - Czy monitorowanie za pomocą urządzenia NIPE jest rutynowo stosowane w Oddziale? Czy każdy pacjent niewydolny oddechowemu czy też poddany innym bólowym procedurom jest monitorowany? Opisano 3 skale oceny dolegliwości bólowych zastosowane w badaniu, należy jednak zwrócić uwagę, że nie są to tylko skale behawioralne, w analizie brane są pod uwagę również objawy życiowe - czynność serca, oddechy, ciśnienie krwi, saturacja, a także napięcie mięśniowe czy odruchy. Czy te skale stosowane są na codzień, czy tylko w badaniu? Czy pacjenci poddani wentylacji inwazyjnej i nieinwazyjnej otrzymują leki przeciwbólowe? W której dobie leczenia były noworodki w badaniu prowadzonym przez Doktorantkę i jak długo monitorowano dyskomfort czy odczuwanie bólu w stosunku do czasu hospitalizacji? Kolejne pytania dotyczą noworodków zdrowych, w założeniu nie poddanych żadnym procedurom bólowym. Noworodki były monitorowane w godzinach 9.00-14.00, czy elektrody nie utrudniały karmienia piersią? Czy w tym czasie dzieci były karmione butelką? Czy analizowany był zapis długoterminowy i obserwowano dyskomfort noworodka związany z pielęgnacją, karmieniem, zmianą pieluchy ?

W rozdziale materiał i metodyka nie opisano grupy ani badanej ani kontrolnej noworodków włączonych do badania. Charakterystykę pacjentów umieszczono w wynikach, według Recenzenta nie w tej części rozprawy powinna się ona znaleźć. Analizie poddano 40 noworodków, w tym 30 w grupie badanej 10 w grupie kontrolnej. Masa ciała noworodków poddanych procedurom bólowym wynosiła 1757g (955-3830), wiek ciążowy 30,9 (24,1-40,0) tygodni, dzień życia w którym monitorowano dyskomfort 13,8 (1,0-98) - Rozpiętość czasu w tak niewielkiej grupie pacjentów chyba jednak w bardzo dużym zakresie! Czy noworodki zwłaszcza urodzone przedwcześnie były podobnie długo leczone w pierwszym tygodniu, jak również w trzecim miesiącu życia? Czy wiarygodne jest porównanie dyskomfortu wcześniaka bezpośrednio po porodzie z tym którego doświadcza niemalże przed wypisem? 15 noworodków poddanych było procedurom bólowym, a 25 doświadczało przedłużającego się bólu. Charakterystykę tych podgrup przedstawiono łącznie z wynikami uzyskanymi dla indeksu NIPE. Brakuje danych dotyczących szczegółowego omówienia zarówno grup badanych jak również kontrolnej, analizy czynników medycznych mogących mieć wpływ na przewodnictwo nocyceptywne. Noworodków poddanych wentylacji inwazyjnej było tylko 4, podobnie po dokonaniu podziału dzieci poddanych nieinwazyjnej wentylacji, BIPAP - 4, PC-SIMV - 1, PC-PSV - 1. Czy analiza dyskomfortu w tak mało liczebnych grupach pozwala na przedstawienie wniosków dotyczących instrumentalnej metody monitorowania. W drugiej badanej grupie tylko 2 dzieci poddano nakłuciu pięty, a 4 - miało wykonywaną procedurę odsysania. Przy tak małej liczebności warto byłoby przeanalizować procedury bólowe w wąskim zakresie wieku ciążowego i masy ciała i najkorzystniej w tej samej dobie życia, z uwzględnieniem czynników zakłócających (pora dnia, pielęgnacja, hałas i alarmy).

W wynikach wyraźnie wyodrębniono grupę pacjentów odczuwających dolegliwości bólowe. Zatem kolejne pytanie - czy nie stosowano profilaktyki ani leczenia bólu, planując procedury wywołujące u dzieci dyskomfort? Czy nie stosowano ich tylko do badania dla potrzeb doktoratu? Stosując skale: N-PASS również wykazano obecność bólu przewlekłego u 17/25 badanych noworodków, PIPP - 19/25, a EDIN - 17/25, co zostało potwierdzone za pomocą NIPE - 2/3 pacjentów odczuwało dyskomfort. Wykazano silną korelację, znamienne istotną dotyczącą analizowanych skal bólu oraz wartości NIPE. Przeprowadzono wiele analiz statystycznych, wyniki przedstawiono graficznie. Nie opisano jednak w tekście danych przedstawionych na rycinach 6-14.

Stosując monitor NIPE nie wykazano różnic między przewlekłym bólem wywołanym inwazyjną i nieinwazyjną wentylacją. Czy nie było to efektem długotrwałej wentylacji nieinwazyjnej? Czy nie doszło do uszkodzeń skóry i śluzówki nosa? W której dobie życia wykonywano badania? W trakcie wentylacji nieinwazyjnej pacjent nie powinien odczuwać dyskomfortu porównywalnego z wentylacją inwazyjną, jeżeli stosowane jest właściwe postępowanie przeciwbólowe, nawet tylko niefarmakologiczne. Nie wykazano różnic zależnych od płci noworodków. Natomiast wśród noworodków niezależnie od źródła dyskomfortu czy bólu czynnikami wpływającymi na wartości



NIPE były wiek ciążowy w momencie urodzenia i masa ciała. Ekstremalnie przedwcześnie urodzone dzieci wykazywały o 14 punktów niższe wartości NIPE niż noworodki donoszone. Nie wykazano różnic w wartościach NIPE zależnych od wieku ciążowego w przypadku bólu przewlekłego. Czy zatem pomiary były prowadzone w sposób ciągły, w trakcie utrzymywania się bólu przewlekłego? Poza wartością NIPE Doktorantka analizowała również indeks NIPE, zatem wartości czy indeks są bardziej użyteczne z praktycznego punktu widzenia?

W dyskusji doktorantka omawia własne wyniki i porównuje z danymi z piśmiennictwa. Zwraca uwagę na ograniczenia pracy zwłaszcza małą liczebność grup badanych i kontrolnej, jak również możliwość wpływu na dyskomfort pacjentów czynników środowiskowych, leków i stanu klinicznego. Natomiast nie wyjaśnia w jaki sposób kontrolowała czynniki środowiskowe i wpływ np. leków, bo kryteria wykluczenia dotyczyły tylko wrodzonych wad rozwojowych, stanu neurologicznego i leków wazopresyjnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawiła 3 bardzo rozbudowane wnioski.

Wniosek pierwszy skróciłabym do pierwszego zdania - Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzono, że NIPE użytecznym narzędziem w ocenie dyskomfortu, wywołanego procedurami medycznymi u noworodków urodzonych przedwcześnie

Podobnie wniosek drugi - Pozostawiłabym tylko pierwsze zdanie dotyczące potwierdzenia znamiennej korelacji wartości NIPE z rekomendowanymi i stosowanymi skalami oceny bólu stosowanymi w neonatologii - NPASS, PIPP i EDIN . Drugie zdanie nie jest wnioskiem tylko powtórzeniem uzyskanych wyników.

Z wniosku 3 wydzieliłabym dodatkowy wniosek dotyczący odczuwania bólu przez najmłodszych pacjentów, bo jest to bardzo ważny element wynikający z przeprowadzonych badań.

Warto zwrócić uwagę i wydzielić wniosek 4, który powinien brzmieć- mimo małej liczebności grup wyniki monitorowania przy pomocy NIPE potwierdziły że noworodki urodzone przedwcześnie są bardziej wrażliwe na odczuwanie dyskomfortu niż noworodki urodzone o czasie.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wartości NIPE nie można ocenić wrażliwości na ból, można ocenić dyskomfort wynikający ze stosowanych procedur medycznych. Uzyskane przez doktorantkę wyniki mają znaczenie nie tylko poznawcze, przede wszystkim praktyczne.

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Witulskiej-Alagóz to wartościowe i oryginalne opracowanie naukowe, aktualne tematycznie i dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie.

Podsumowując stwierdzam, że drobne uwagi krytyczne oraz liczne pytania nie mają wpływu na ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Doktorantka odpowiedziała na zagadnienia

postawione w celu pracy i wykazała się dużą wiedzą teoretyczną w temacie badania, a także umiejętnością prowadzenia i realizacji pracy naukowej.

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Witulskiej-Alagoz, pt.: „Pain in neonates”, odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne oraz spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4, Ustawy z 20. lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 poz. 1668).

Mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Witulskiej-Alagoz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA NEONATOLOGII  
kierownik

prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik

Prof. dr hab.n.med. Barbara Królak-Olejnik  
Kierownik Katedry i Kliniki Neonatologii  
UM we Wrocławiu