



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

Ocena rozprawy doktorskiej mgra Tomasza Nowaka pt. "Ocena farmakoterapii bólu u osób starszych z zaburzeniami poznawczymi"

Podstawę opracowania recenzji stanowi otrzymane przez mnie pismo Dziekan Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu DWLI/728//19 oraz przekazana rozprawa doktorska.

Praca doktorska została przygotowana przez mgra farmacji Pana Tomasza Nowaka w Pracowni Geriatrii Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Zgodnie z art.13 ust. 2 i 6 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późn. zm.) rozprawa doktorska pana Tomasza Nowaka ma formę spójnego tematycznie cyklu publikacji, złożonego z trzech artykułów oryginalnych, które zostały opublikowane w latach 2018 – 2019, o łącznym współczynniku oddziaływania $IF=5,150$ i punktacji MNiSW 51.000. W omawianych publikacjach mgr Tomasz Nowak jest pierwszym autorem, co wskazuje, że Autor zarówno podczas badań, jak i przy przygotowaniu publikacji odegrał wiodącą rolę w sferze koncepcyjnej i wykonawczej.

Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu:

1. Nowak T, Neumann-Podczaska A, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K: Characteristics of pharmacological pain treatment in older home residents. J Pain Res, 2019; 12: 1083-1089. $IF=2.645$; MNiSW=25
2. Nowak T, Neumann-Podczaska A, Deskur-Śliewicka E, Styczyński A, Wieczorowska-Tobis K: Pain as a challenge in nursing home residents with behavioral and psychological symptoms of dementia. Clin Interv Aging, 2018;13: 1045-1051.



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

3. Nowak, Neumann-Podczaska A, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K: Ból jako przyczyna pobudzenia u osób starszych z zaburzeniami funkcji poznawczych. *Neuropsychiatr Neuropsychol*, 2018;13(4): 128-134.

Rozprawa doktorska mgra Tomasza Nowaka składa się z ww. tworzących cykl publikacji, ich omówienia, kserokopii oryginałów publikacji, oświadczeń współautorów zawierających charakterystykę ich udziału w poszczególnych pracach, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgody lokalnej Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Sukcesywny trend wydłużania się życia społeczeństwa polskiego stwarza poważne problemy związane nie tylko z typową dla ludzi w wieku podeszłym wielochorobowością, w tym diagnostyką poszczególnych stanów patologicznych i ich terapią, ale także długoterminową opieką. Niestety, jak ustalono, statystyczny obywatel Polski wchodzący właśnie w okres „jesieni życia”, spędzi zaledwie połowę swego pozostałego w stanie sprawności funkcjonalnej, umożliwiającej mu samodzielne wykonywanie niezbędne czynności życia codziennego. Statystyki nieubłagalnie wskazują na rosnący odsetek osób starszych dotkniętych zaburzeniami poznawczymi; ich liczba w skali globalnej wynosi ok. 25 mln i wykazuje tendencję wzrostową. Ponadto szacuje się, że 1/3 starszych chorych z demencją przebywa długotrwale w instytucjach opiekuńczo-leczniczych.

Jedną z najczęstszych i uporczywych dolegliwości wieku podeszłego jest zmaganie się z uporczywym, chronicznym bólem, który często staje się przyczyną nie tylko niesprawności fizycznej, ale także obniżonego nastroju i depresji, wpływających znacząco na obniżenie odczuwalnej jakości życia seniorów. Badania PolSenior wykazały, że aż 42% populacji 65+ cierpi z powodu przewlekłego bólu. Niestety nadal dolegliwości bólowe nie są wystarczająco dokładnie i szybko diagnozowane, jak również niedostatecznie efektywnie leczone.

Ważną i częstą, a niedocenianą przyczyną wadliwego postępowania medycznego w przypadkach bólu występującego u osób starszych są zaburzenia poznawcze. Zwłaszcza u osób manifestujących zaburzenia funkcji mowy i myślenia abstrakcyjnego, niemogących przekazać



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

adekwatnego komunikatu o odczuwanym bólu ze względu na problemy komunikacyjne, częste jest niewłaściwe leczenie bólu lub jego zupełny brak – a pacjent cierpi ...

W omawianej grupie chorych z przyczyn oczywistych nieużyteczne jest stosowanie standardowych skal oceny bólu; niestety nadal jednak nie opracowano wytycznych co do obligatoryjnego używania w praktyce lekarskiej tzw. obserwacyjnych skal bólu.

Należy ponadto pamiętać, że przewlekły ból może indukować pojawienie się zespołu zaburzeń behawioralnych i psychologicznych towarzyszących otępieniu (BPSD; *behavioral and psychological symptoms of dementia*), które często stają się bezpośrednią przyczyną instytucjonalizacji osoby starszej. Co gorsza, chorzy z BPSD często są leczeni neuroleptykami, co według agencji monitorujących bezpieczeństwo leczenia farmakologicznego może powodować zwiększenie ryzyka zgonu, często z powodu choroby sercowo-naczyniowej.

Doktorant precyzyjnie zdefiniował cele swoich badań, których wyniki zawarto w 3 pracach omawianego cyklu. Zasadniczym celem badań było przeanalizowanie farmakoterapii bólu stosowanej w domach pomocy społecznej u starszych chorych z zaburzeniami poznawczymi. Za cele szczegółowe cyklu prac Doktorant obrał: (1) porównanie częstości występowania bólu u rezydentów DPS-ów i jego leczenia u osób bez zaburzeń poznawczych w stosunku do osób z tym zaburzeniami; (2) charakterystykę jakościową i ilościową stosowanej farmakoterapii bólu oraz leczenia neuroleptykami u chorych z zaburzeniami poznawczymi oraz (3) ocenę zależności pomiędzy występowaniem bólu a pobudzeniem i zmianami w zachowaniu obserwowanych pacjentów.

W opinii recenzenta nieco mylące jest powtórzenie przez Doktoranta praktycznie trzykrotnie celów badań, charakterystyki osób badanych i metodyki badań oraz uzyskanych wyników – najpierw we wstępnym, zbiorczym omówieniu publikacji z cyklu (w tym wyników z poszczególnych prac), następnie w streszczeniu poszczególnych prac, i dodatkowo w tzw. streszczeniu całego cyklu. Zabrakło natomiast we wprowadzeniu jasnej informacji, czy badania opisane w trzech pracach cyklu prowadzone były na różnych liczebnie podgrupach (kolejno: 199, 96 i 92 osoby) z ogólnej populacji przebywającej w tych samych dwóch DPS-



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

ach. Ponadto nigdzie nie podano dokładnej lokalizacji DPS-ów, co można chyba tłumaczyć zbędnością takich informacji dla czytelników czasopism o międzynarodowym zasięgu.

We wszystkich pracach cyklu badania dotyczyły mieszkańców dwóch DPS-ów, wiek badanych przekraczał 65 lat, testy/skale (AMTS, Barthel, NMR i APS, CMAI) były przeprowadzane przez wyszkolony personel medyczny, wszyscy badani lub ich prawni opiekunowie wyrazili świadomą zgodę na badanie, a projekt badawczy został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. We wszystkich artykułach wyniki zostały opracowane przy użyciu adekwatnych i wiarygodnych metod statystycznych (średnia z SD/mediana; testy Shapiro-Wilka, Manna-Whitey'a, Chi kwadrat, Fishera). Dane kliniczne uczestników badania oraz dotyczące przyjmowanych leków pochodziły z historii chorób. Dla oceny farmakoterapii leki zostały zakodowane zgodnie z klasyfikacją ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*).

We wszystkich trzech publikacjach ocenianego cyklu zastosowano typową dla publikacji naukowych strukturę tekstu, wykorzystano adekwatne źródła literatury tematu, w tym publikacje najnowsze. W opinii recenzenta w przypadku rozprawy doktorskiej w formie cyklu prac, zwłaszcza jeśli ukazały się w recenzowanych czasopismach z listy Journal Citation Reports, należy uwzględnić fakt przejścia ocenianych prac przez tryb *peer-review*, co automatycznie pozwala recenzentowi skupić się jedynie na subiektywnej ocenie znaczenia opisanych wyników dla nauki i praktyki.

W badaniach omówionych w pierwszej pracy z cyklu: *Characteristics of pharmacological pain treatment in older home residents* (Nowak T, Neumann-Podczaska A, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K; J Pain Res, 2019; 12: 1083-1089) z grupy 199 osób badanych, z dominacją kobiet (71%), ze średnią wieku $81,6 \pm 8,7$ lat i średnią długością pobytu w DPS $61,3 \pm 57,1$ miesięcy, wyodrębniono, za pomocą skróconego testu sprawności umysłowej AMTS (*Abbreviated Mental Test Score*) wg Hodgkinsona (max 10 pkt), dwie podgrupy: grupę 1 (103 osoby) bez zaburzeń poznawczych (AMTS > 6 pkt) oraz grupę 2 (96 osób) z zaburzeniami poznawczymi (AMTS 0–6). Osoby bez zaburzeń poznawczych były w stanie określić poziom odczuwanego bólu, korzystając ze skali numerycznej (NRS; *Numerical Rating Scale*), natomiast u pacjentów



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

z problemami kognitywnymi zastosowano skalę obserwacyjną oceny bólu APS (*Abbey Pain Scale*). Skala APS zawiera 6 kryteriów zachowania się chorego: wokalizacja, wyraz twarzy, „mowa ciała”, zmiany w zachowaniu, zmiany w procesach fizjologicznych i zmiany fizykalne, przy czym każda składowa może być oceniona w zakresie 0-3 (wynik 0-2 oznacza brak bólu).

Wykazano, że występowanie bólu okazało się bardzo częste i porównywalne w obu podgrupach (odpowiednio, 65% i 70%), natomiast istotnie częściej u badanych z zaburzeniami poznawczymi występował ból w ogóle nieleczony (52% vs 22% w grupie bez zaburzeń poznawczych), zaś u osób leczonych stosowano średnio mniej leków, niż u osób sprawnych intelektualnie. U wszystkich chorych z nieskutecznie leczonym bólem (85% z 1. grupy vs 64% z 2. grupy) lekiem pierwszego rzutu był paracetamol (acetaminofen), przy czym praktycznie ważna jest obserwacja, że efektywność p/bólowa tego leku zależała istotnie od dawki (skuteczna dawka dobową: 590 ± 193 mg naprzeciw nieskutecznej: 100 ± 144 mg; $p < 0.001$). Najczęściej stosowanym lekiem z grupy NLPZ był diklofenak. Z leków drugiego szczebla drabiny analgetycznej dominował tramadol w połączeniu z paracetamolem, a na trzecim szczeblu – buprenorfina. Ważnym, dodatkowym wnioskiem z omawianej pracy o implikacjach praktycznych jest bardzo rzadkie stosowanie opioidów w terapii p/bólowej u badanych mieszkańców DPS-ów.

W kolejnej pracy z cyklu: *Pain as a challenge in nursing home residents with behavioral and psychological symptoms of dementia* (Nowak T, Neumann-Podczaska A, Deskur-Smielecka E, Styszyński A., Wieczorowska-Tobis K; Clin Interv Aging.2018;13:1045-1051) analizowano grupę 96 (w tym 78 kobiet) mieszkańców DPS (średnia wieku: $84,0 \pm 5,9$ lat; średnia długość pobytu w DPS $55,0 \pm 48,4$ miesięcy) z zaburzeniami poznawczymi, u których poszukiwano zależności pomiędzy występowaniem bólu a zmianami w zachowaniu. U 17 z badanych stwierdzono umiarkowane zaburzenia poznawcze (AMTS: 4-6 pkt), zaś aż u 79 – ciężkie (AMTS: 0-3 pkt), a dodatkowo skala Barthel wykazywała w tej grupie niezdolność do samodzielnego życia (66% badanych z wynikiem ≤ 20 pkt; średnia wyników: $25,0 \pm 27,8$ pkt). Przeprowadzona przy użyciu skali APS ocena odczuwania bólu dała średni wynik: $4,0 \pm 4,3$ pkt (mediana: 3 pkt; zakres: 0-17 pkt). Ponadto w tej grupie badanych oceniono występowanie



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

stanu pobudzenia, posługując się skalą pobudzenia Cohena-Mansfielda (CMAI; *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*), która składa się z 29 przejawów pobudzenia oraz częstości tych zachowań w przeciągu ostatnich dwóch tygodni; wynik od 39 pkt wzwyż oznacza występowanie stanu pobudzenia. Dla badanej grupy skala CMAI dała średni wynik: 40 ± 15 pkt (mediana: 35 pkt; zakres: 29-105). Wśród badanych osób tylko 34% z nich przyjmowało leki p/bólowe, z czego 25% przewlekle – tu w monoterapii dominował znowu paracetamol w małych dawkach (z najczęstszą dawką dobową 500 mg, a maksymalną 1500 mg); tylko u 7% wszystkich leczonych stosowano kombinacją paracetamolu i tramadolu w jednej tabletkie, a jedynie 2% otrzymywało opioid – buprenorfinę; przewlekle politerapię p/bólową stosowano tylko u 11 osób, a dodatkowo u 2 połączenie leków z różnych stopni drabiny analgetycznej (tramadol, paracetamol, diklofenak oraz buprenorfina z naproksenem). Warto podkreślić, że aż 66% badanych otrzymywało niezalecane u seniorów leki uspokajające: neuroleptyki (u 45 osób), benzodiazepiny (u 26) i hydroksyzynę (u 12).

Ważną i niepokojącą obserwacją było stwierdzenie u badanych z zaburzeniami poznawczymi dodatniej korelacji pomiędzy wynikami uzyskanymi w skali APS i inwentarzu CMAI ($r=0,45$; $p<0,0001$), pokazującej istotny związek przyczynowo–skutkowy pomiędzy odczuwaniem bólu przez badanych mieszkańców DPS i zaburzeniami agitacyjnymi. Osoby z wynikiem CMAI ≥ 39 pkt znacząco częściej były poddawane sedacji, a choć jednocześnie wykazywały wyższy wynik w APS, niż te niepobudzone, nie zmodyfikowano im leczenia p/bólowego. Oznacza to, że osoby z otępieniem, mające problemy komunikacyjne z personelem DPS-u, niepotrafiące klarownie poinformować o odczuwanym bólu, a jedynie manifestujące pozawerbalnie przykre odczucia wynikające z cierpienia fizycznego, np. w formie pobudzenia – traktowanego niesłusznie jako zaburzenia behawioralne w przebiegu demencji, zamiast zintensyfikowania terapii p/bólowej otrzymywały jedynie objawowe leczenie uspokajające.

Trzecią pracą ocenianego cyklu jest publikacja *Ból jako przyczyna pobudzenia u osób starszych z zaburzeniami funkcji poznawczych* (Nowak T, Neumann-Podczaska A, Wieczorowska-Tobis



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

K.: Neuropsychiatr Neuropsychol, 2018;13(4): 128-134). W tym artykule przedstawiono charakterystykę terapii p/bólowej z uwzględnieniem leków psychotropowych u 92 rezydentów DPS (w tym 74 kobiety; średnia wieku 83,8±8,7 lat) z poważnymi zaburzeniami poznawczymi (średnia wyniku AMTS: 1,1±1,9) i niepełnosprawnością (średnia wyniku skali Barthel: 25,1±28,2), u których stwierdzono odczuwanie bólu (średnia wyniku obserwacyjnej skali bólu APS: 4,1±4,2), a także silne pobudzenie (średnia wyniku CMAI: 40,7±15,2).

Poczynione w omawianych badaniach obserwacje ujawniły niestety bardzo częste traktowanie badanych seniorów środkami psychotropowymi (aż 71% grupy), a u 26% całej grupy stosowano jednocześnie więcej niż 1 lek psychotropowy. Wśród badanych leczonych środkami psychotropowymi 52% z nich otrzymywało kwetiapinę (tj. aż 76% leczonych neuroleptykami II generacji), u 29% neuroleptyki I generacji (najczęściej haloperidol i perazynę), z kolei benzodiazepiny stosowano u 29% badanych (najczęściej estazolam), a hydroksyzynę u 20% omawianej grupy. Stosowano także różne kombinacje powyższych grup leków o działaniu psychotropowym. Co więcej, w wyodrębnionych na podstawie wyników skali bólu APS dwóch podgrupach badanych osób – bez bólu i odczuwających ból (u których stwierdzono znacząco wyższe wyniki skali pobudzenia CMAI) zarówno częstość stosowania terapii p/bólowej (nb. w za małych dawkach), jak i podawania leków psychotropowych była porównywalna (sic!). Z wyników opublikowanych w powyższej pracy płynie bardzo niepokojąca konstatacja, że leczenie p/bólowe u osób z zaburzeniami poznawczymi jest zbyt rzadkie (tylko 1/3 odczuwających ból), nieadekwatne do odczuwanych przez nich dolegliwości i nieskuteczne (zbyt małe dawki analgetyków). Z drugiej strony zbyt często i niebezpiecznie długo podawano osobom z zaburzeniami poznawczymi i pobudzeniem, wywołanym najprawdopodobniej źle leczonym bólem, leki psychotropowe, głównie atypowe neuroleptyki. Jak wiadomo, leki te u chorych z otępieniem cechuje niski profil bezpieczeństwa oraz niezbyt duża efektywność terapeutyczna; niektóre badania wykazują nawet przewagę ich szkodliwości (wzrost ryzyka zgonu) nad pożytecznością (np. Schneider, 2006), dlatego nie są one rekomendowane do rutynowego stosowania u rozważanej grupy chorych. Te same zastrzeżenia



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

dotyczą również przewlekłego podawania chorym z otępieniem starszych neuroleptyków (haloperidolu) czy też benzodiazepin, zwłaszcza długo działających.

Podsumowując, Doktorant, mgr Tomasz Nowak, jako lider grupy badawczej w sposób metodyczny przeanalizował i opisał w kolejnych pracach niezwykle istotny, a niestety słabo zbadany problem występowania bólu u starszych osób, mieszkańców DPS-ów. Przewlekły ból okazał się towarzyszyć 2/3 z badanych seniorów. Doktorant poruszył kwestię stosowania adekwatnej metodologii diagnozowania tej dokuczliwej dolegliwości u osób z zaawansowanymi zaburzeniami poznawczymi – obserwacyjne skale bólu. Ponadto wykazał też zatrważający fakt braku leczenia p/bólowego u ponad 50% badanych z zaburzeniami poznawczymi (2-krotnie częściej niż u osób bez otępienia), a u tych leczonych nieefektywność terapii z powodu stosowania dawek subterapeutycznych i rzadkiego sięgania po leki z wyższych szczebli drabiny analgetycznej. Naświetlone zostało ponadto nagminne zjawisko przypisywania u chorych z zaawansowanym otępieniem zaburzeń zachowania w postaci pobudzenia pogorszeniu choroby podstawowej, podczas gdy badania Doktoranta wyraźnie wykazały dodatnią korelację pomiędzy wynikami obserwacyjnej skali bólu Abbey Pain Scale a poziomem pobudzenia definiowanego skalą CMAI. Powyższe w rezultacie prowadziło do nadużywania u przebadanych mieszkańców DPS-ów niebezpiecznych i niewskazanych leków psychotropowych, zamiast adekwatnego i skutecznego leczenia bólu.

Podjęty przez Doktoranta obszar badań naukowych należy uznać za bardzo ważki w kontekście rosnącej lawinowo populacji osób starszych borykających się z przewlekłym bólem, zwłaszcza w sytuacji niemożności werbalnego opisanego swojego cierpienia personelowi medycznemu czy opiekunom. Pomimo prowadzonych od wielu lat kampanii edukacyjnych nadal pokutuje obawa lub brak wiedzy na temat skutecznego leczenia przeciwbólowego, którego, co gorsza, zbędnym i groźnym ekwiwalentem u seniorów z otępieniem staje się nadużywanie leków psychotropowych. Mam nadzieję, że wyniki badań Doktoranta staną się istotnym przyczynkiem do zmiany tego stanu rzeczy.



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Geriatrii

W opinii recenzenta Doktorant, magister farmacji Tomasz Nowak wykazał się bardzo dobrym opanowaniem warsztatu eksperymentalnego, dojrzałością, samodzielnością i inwencją oraz umiejętnością prowadzenia projektu naukowego we współpracy z innymi naukowcami, a także zdolnością do skutecznego zaprezentowania uzyskanych rezultatów własnych badań w postaci publikacji w wysoko punktowanych czasopismach naukowych.

Wniosek końcowy: Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska magistra farm. Tomasza Nowaka spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), w związku z czym zwracam się o przyjęcie pracy pt. „Charakterystyka bólu u osób starszych z zaburzeniami funkcji poznawczych” jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.

M. Sobieszcańska

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA GERIATRII
kierownik
prof. dr hab. Małgorzata Sobieszcańska

