

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Ilona Batko

Perioperative use of intravenous lidocaine in children undergoing extensive spinal surgeries.

Zastosowanie okołoperacyjnego wlewu dożylnego lidokainy u dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Kobylarz, prof. UJ.

Pracę wykonano: Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii.
Uniwersytecki Szpitala Dziecięcego, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik jednostki: dr hab. n. med. Krzysztof Kobylarz, prof. UJ.

Kraków, rok 2020

|
|

„Ten kto ma w życiu swoje "dlaczego", poradzi sobie z "jak"”.

Friedrich Nietzsche

Pragnę złożyć najszczerze podziękowania

*Panu dr hab. n. med. Krzysztofowi Kobylarzowi, prof. UJ
za poświęcony czas oraz cenne rady, a także za wsparcie i wyrozumiałość.*

Spis treści

1. Wprowadzenie	5
2. Opis projektu	6
2.1. Wstęp	6
2.2. Założenia i cele projektu	11
2.3. Metodologia.....	12
2.3.1. Etyka	12
2.3.2. Szacowanie wielkości próby	13
2.3.3. Grupy badane	13
2.3.4. Randomizacja.....	15
2.3.5. Procedura postępowania	15
2.3.5.1 Postępowanie śródoperacyjne.....	15
2.3.5.2 Postępowanie pooperacyjne.....	16
2.3.6. Zastosowane metody badawcze	17
2.3.7. Badania laboratoryjne.....	19
2.3.8. Analiza statystyczna.....	19
3. Podsumowanie wyników	20
3.1. Publikacja 1	20
3.2. Publikacja 2	21
4. Wnioski	21
5. Streszczenie	23
6. Summary	26
7. Podziękowania	28
8. Piśmiennictwo	30
9. Załączniki	36

Wykaz stosowanych skrótów

ASA	(ang. <i>American Society of Anesthesiologists</i>) Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne
ATP	adenozynotrifosforan
HMGB1	(ang. <i>high mobility group box 1 protein</i>) białko grupy 1 o wysokiej mobilności
IV	(łac. <i>in venam</i>) infuzja dożylna
NAE	N-acyloetanoloaminy
NK-1	(ang. <i>neurokinin 1</i>) receptory neurokininowe
NMDA	N-metylo D-asparaginian
NRS	(ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) skala numeryczna
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
PCA	(ang. <i>Patient Controlled Analgesia</i>) analgezja kontrolowana przez pacjenta
PKC	(ang. <i>protein kinase C</i>) kinaza białkowa C
PONV	(ang. <i>postoperative nausea and vomiting</i>) pooperacyjne nudności i wymioty
RASS	(ang. <i>the Richmond Agitation-Sedation Scale</i>) skala pobudzenia i sedacji Richmond
SF-12	(ang. <i>the Short Form 12</i>) skrócony kwestionariusz do oceny jakości życia
TOF	(ang. <i>the train-of-four</i>) stymulacja serią czterech impulsów
TRP	(ang. <i>transient receptor potential</i>) receptory potencjału przejściowego
USD	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
VGSC	(ang. <i>voltage-gated sodium channels</i>) kanały sodowe bramkowane napięciem
ZP	zakodowany preparat

1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska pt. „Zastosowanie okołoperacyjnego wlewu dożylnego lidokainy u dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa”, powstała w oparciu o monotematyczny cykl dwóch artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters).

Na pracę doktorską składają się następujące publikacje:

1. **Batko I**, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K, Wordliczek J. *Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*. *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7. (IF = 2,761; MNiSW = 70).
2. **Batko I**, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K. *Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*. *Medical Science Monitor* 2020 Mar 21;26:e919971. doi: [10.12659/MSM.919971](https://doi.org/10.12659/MSM.919971) (IF = 1,980; MNiSW = 70)

Powyższe artykuły będą cytowane w pracy jako **publikacje 1, 2**.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania (Impact Factor (IF)) według Thomson Reuters Journal Citation Reports 2019 dla wymienionych czasopism wynosi 4,741 oraz 140 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego za 2020 rok. Teksty **artykułów 1,2** wraz z tabelami i rycinami zamieszczone są w niniejszej rozprawie w wersjach opublikowanych w czasopismach.

2. Opis projektu

2.1. Wstęp

Zabieg operacyjny jest źródłem nasilonego stresu dla organizmu. Im rozleglejsza interwencja chirurgiczna, tym wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zaburzeń homeostazy. W wyniku operacyjnego uszkodzenia tkanek do krwioobiegu uwalniane są mediatory zapalne, które inicjując reakcje kaskadowe, prowadzą do ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, dysfunkcji narządów i bólu [1,2]. Silny ból zaburza proces zdrowienia pacjenta, powoduje problemy emocjonalne, opóźnia rozpoczęcie rehabilitacji, wydłuża czas hospitalizacji oraz podnosi koszty jego leczenia [3]. Do uśmierzania silnego bólu okołoperacyjnego najczęściej wykorzystywane są dożylne (IV) opioidy, zazwyczaj podawane w wysokich dawkach. Leki te wywołują liczne efekty niepożądane, takie jak sedację, depresję oddechową, hiperalgezję poopiodową, upośledzenie odporności, zaparcia, nudności, wymioty, zaburzenia mikcji, świąd skóry, które jako niezależny czynnik wpływają negatywnie na stan ogólny chorego, jego rekonwalescencję, samopoczucie oraz czas pobytu w szpitalu [3]. Aktualna, optymalna strategia uśmierzania silnego bólu pooperacyjnego opiera się na założeniach tzw. terapii multimodalnej, czyli łączeniu różnych technik i metod leczniczych, dzięki którym uzyskuje się możliwość wielokierunkowego hamowania procesu nocycepcji i modulacji przepływu informacji o bólu [4]. Takie postępowanie optymalizuje kontrolę pooperacyjnej analgezji, zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe, ogranicza reakcję zapalną oraz obniża ryzyko rozwinięcia się przetrwałego bólu przewlekłego [4].

Ze względu na zakres anatomiczny korekcji chirurgicznej oraz czas wykonywania procedury, rozległe zabiegi operacyjne w obrębie kręgosłupa łączą się ze szczególnie wysokim ryzykiem rozwinięcia się silnego bólu ostrego. Przeprowadzono wiele badań

poszukując skutecznego i bezpiecznego schematu postępowania analgetycznego dla pacjentów zakwalifikowanych do tego rodzaju zabiegów chirurgicznych, jak dotąd jednak nie opracowano w pełni satysfakcjonującej strategii terapeutycznej [5-8]. Nieprawidłowa anatomia kręgosłupa oraz rozległy zakres cięcia chirurgicznego wiążą się z trudnościami z wprowadzeniem do przestrzeni przykręgowej, epiduralnej, podpajeczynówkowej i doopłucnowej cewnika do ciągłej blokady oraz z wysokim ryzykiem powikłań jego utrzymania i stosowania, a wywołana znieczuleniem centralnym blokada motoryczna w zakresie dolnej części ciała, utrudnia niezbędną okołooperacyjną ocenę stanu neurologicznego pacjenta [9].

We wczesnym okresie pooperacyjnym istotnym źródłem bólu i dyskomfortu dla chorego poddanego rozległemu zabiegowi chirurgicznemu w obrębie kręgosłupa, mogą być również dolegliwości ze strony jamy brzusznej. Wynikają one z przejściowej niedrożności przewodu pokarmowego, objawiającej się wzdęciami, nudnościami i wymiotami. Ich przyczyną są zarówno manipulacje chirurgiczne, jak również leczenie wysokimi dawkami leków opioidowych [1]. Innym powodem cierpienia w tej grupie pacjentów, może stać się przetrwały ból pooperacyjny. Szacuje się, że u ok. 40% pacjentów ból przewlekły w miejscu operowanym utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące, a u połowy z tej grupy ponad rok [2]. Za czynniki ryzyka jego powstania uznaje się nieprawidłowe leczenie bólu ostrego, osobnicze skłonności i farmakologiczną oporność na leki analgetyczne [2].

Idealnym elementem skutecznej strategii terapeutycznej dla chorych poddanych rozległym zabiegom operacyjnym w obrębie kręgosłupa byłby lek, który wzmacniałby efekt standardowych analgetyków, miałby działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, antyhiperalgetyczne, łatwą formę aplikacji i niski odsetek objawów ubocznych. Dotychczas w chirurgii kręgosłupa obniżone zapotrzebowania na leki opioidowe obserwowano po wprowadzeniu skojarzonej terapii z użyciem gabapentyny, pregabaliny,

ketaminy, siarczanu magnezu, deksametazonu i konidyny [5,10-12]. W chirurgii kręgosłupa osób dorosłych wstępne doniesienia potwierdzają również zalety zastosowania okołoooperacyjnego dożylnego wlewu lidokainy [13,14,15]. Niestety w pediatrii wiele leków, w tym koanalgetyków, jest wciąż stosowanych off – label. Fakt ten utrudnia włączenie w standardowe schematy terapeutyczne uznanych adjuwantów leczenia bólu, mimo wieloletnich obserwacji ich skuteczności działania i bezpieczeństwa stosowania.

Lidokaina to amidowy lokalny anestetyk, zalecany jako koanalgetyk w leczeniu bólu okołoooperacyjnego u osób dorosłych [3]. Jej korzystne działanie przeciwzapalne, analgetyczne i antyhiperalgetyczne udowodniono w chirurgii jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej [16-22]. Badania kliniczne wykazały, że dożylny śród- i pooperacyjny wlew lidokainy znacznie obniża pooperacyjne zapotrzebowanie na opioidy, korzystnie wpływa na funkcję motoryczną pęcherza moczowego po zabiegach radykalnej prostatektomii, znamienne zmniejsza odsetek atonii i niedrożności pooperacyjnej jelit po operacjach w obrębie jamy brzusznej, zapobiega rozwojowi przewlekłego bólu pooperacyjnego [16-23].

Efekt analgetyczny lidokainy jest wielokierunkowy. Dotychczas ustalono, że lek wpływa na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy poprzez: blokadę kanałów sodowych regulowanych napięciem (VGSC - *voltage-gated sodium channels*), działanie glicynergiczne, blokadę receptorów N-metylo D-asparaginianu (NMDA) i redukcję uwalniania substancji P oraz przez blokadę kanałów jonowych potasowych i wapniowych [24,25]. Stwierdzono, że stężenia <5 ug/ml lidokainy hamują nieprawidłową aktywność pierwszych aferentnych neuronów, tzw. neuronów nocycceptorowych, zwłaszcza C-włókien, powodując blokadę współczulną, wazodylatację, oraz przerywając „błędne koło” utrzymującej się nadmiernej i długotrwałej odpowiedzi bólowej [26,27]. Lidokaina prawdopodobnie przez hamowanie wszystkich izoform kanałów Na, a także receptorów sprzężonych z NMDA i białkiem G,

tlumi spontaniczne impulsy generowane z uszkodzonych włókien nerwowych i zwojów korzenia grzbietowego [28]. Sprzyja ograniczeniu aktywności neuronów rdzenia kręgowego przez redukcję postsynaptycznych pobudzeń wywoływanych przez NMDA i receptory neurokininowe NK-1, skutkujących zmniejszeniem aktywności glutaminianu w rogach tylnych rdzenia kręgowego [29]. W literaturze pojawiła się hipoteza, że lidokaina poprzez hamowanie kinazy białkowej C (PKC) i bezpośrednią blokadę receptorów NMDA, zmniejsza również pooperacyjną hyperalgezę i tolerancję na opioidy [26].

Lidokaina podawana dożylnie moduluje odpowiedź zapalną - zmniejsza odpowiedź organizmu na stres związany z dużą traumatyzacją tkanek. Ogranicza neurogenne stany zapalne w miejscu uszkodzenia tkanki hamując migrację granulocytów i zmniejszając uwalnianie enzymów lizosomalnych, a tym samym cytokin pro- i przeciwzapalnych [30-32]. Efekt ten prawdopodobnie jest osiągnięty przez blokowanie receptorów VGSC, receptorów sprzężonych z białkiem G i kanałów potasowych wrażliwych na ATP (adenozynotrifosforan) [30,31].

O bezpieczeństwie stosowania okołooperacyjnego wlewu lidokainy IV świadczy analiza 16 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych z placebo, gdzie ujednolicono dożylne dawkowanie lidokainy (30 min przed operacją bolus 1,5 mg/kg, w trakcie zabiegu operacyjnego wlew ciągły 1,5 – 3 mg/kg/h, kontynuowany pooperacyjnie 1-3 mg/kg/h), w których nie obserwowano poważnych działań niepożądanych i powikłań zastosowanej terapii [3]. Wykazano również, iż w powyższym schemacie podaży, lidokaina nie osiąga toksycznego stężenia, tzn. >5 ug/ml [3,27]. Optymalne stężenie lidokainy w osoczu i czas trwania infuzji wymagane do uzyskania najlepszego efektu przeciwbólowego, nie są znane. Uważa się, że najlepszy efekt analgetyczny osiągnięty jest przy stężeniu w osoczu 1,1 – 4,2 ug/ml [3,27]. Nie jest również pewne, czy poziom lidokainy we krwi w sposób zależny od dawki koreluje z efektem przeciwbólowym, ponieważ różne receptory i kanały

jonowe są modulowane przy różnych stężeniach leku w osoczu [30,31]. Udowodniono, że efekt analgetyczny po wlewie lidokainy IV utrzymuje się dłużej niż czas jej podaży i okres półtrwania. Wciąż jednak trwają badania mające zdefiniować tę zależność [27]. Długotrwałe działanie przeciwbólowe lidokainy tłumaczy się jej działaniem desensytyzującym na kanały TRP (transient receptor potential) [31,33]. Ostatnie publikacje naukowe sugerują, że efekt ten może mieć również związek z oddziaływaniem lidokainy na późne markery stanu zapalnego, np. na białko grupy 1 o wysokiej mobilności HMGB1 (ang. *high mobility group box 1 protein*) [32].

W dostępnej literaturze niewiele jest pozycji opisujących zastosowanie lidokainy IV jako koanalgetyku w populacji pediatrycznej. Pierwsza publikacja pochodzi 1997 roku. Zespół Wallace, przeprowadził badanie otwarte na 5 dzieciach z neuroblastomą i udowodnił mniejsze zapotrzebowanie na morfinę u dzieci otrzymujących lidokainę IV [37]. W 2013 roku El-Deeb i współpracownicy opublikowali wyniki badania randomizowanego z podwójnie ślełą próbą, w którym wykazali, że okołoperacyjna podaż lidokainy IV zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi w odpowiedzi na stres operacyjny, przyspiesza powrót prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego, zmniejsza w okresie pooperacyjnym zapotrzebowanie na leki opioidowe i skraca czas hospitalizacji [38].

Jak dotąd brak badań oceniających użycie lidokainy jako elementu multimodalnej terapii przeciwbólowej w rozległych zabiegach operacyjnych w obrębie kręgosłupa u dzieci.

Podsumowując - lidokaina ogranicza sensytyzację obwodową i ośrodkową. Wynika to z tłumienia neurozapalnej odpowiedzi na ból, blokowania transmisji nerwowej, hamowania receptora NMDA i modulacji układu glicynergicznego [24-33]. Ostatnie badania sugerują, że okołoperacyjny wlew lidokainy może mieć również działanie przeciwbólowe, dzięki oddziaływaniu leku na osoczowe stężenie endokannabinoidów, N-acyloetanolamin (NAE) i endogennych opioidów: β -endorfin, enkefalin i dynorfin [34,35].

Lidokaina ma również działanie antyarytmiczne, neuroprotekcyjne, przeciwwkrzepliwe - zmniejsza ryzyko zespołu zakrzepowego; umożliwia szybsze rozpoczęcie rehabilitacji, przez co skraca czas hospitalizacji oraz poprawia komfort życia pacjenta po opuszczeniu szpitala [26,27,36].

2.2 Założenia i cele projektu

Hipoteza badawcza 1: Okołooperacyjnie, dożylnie podawana lidokaina zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe u dzieci poddanych rozległym zabiegom w obrębie kręgosłupa.

Hipoteza badawcza 2: Lidokaina stosowana w ciągłym wlewie dożylnym w okresie okołooperacyjnym przyspiesza proces zdrowienia, powrót prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego, rozpoczęcie rehabilitacji i skraca czas hospitalizacji dzieci po rozległych zabiegach chirurgicznych.

Hipoteza badawcza 3: Dożylnie podawana lidokaina śród- i pooperacyjnie wpływa korzystnie na pooperacyjną jakość życia dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa.

Cel 1: Ocena wpływu lidokainy na okołooperacyjne zapotrzebowanie na leki opioidowe oraz na intensywność bólu odczuwanego przez pacjenta w okresie pooperacyjnym.

Cel 2: Ocena wpływu lidokainy na pooperacyjny poziom sedacji, nasilenie nudności i wymiotów, długość pooperacyjnej karencji żywieniowej, rozpoczęcie pionizacji pacjenta oraz czas hospitalizacji.

Cel 3: Ocena jakości życia i obecności bólu przewlekłego w stopniu istotnym upośledzającym zwykłą aktywność życiową dzieci w odległym czasie (rok i 4 lata) od zabiegu chirurgicznego i odniesienie uzyskanych wyników do danych zebranych przed operacją.

Nowatorski charakter projektu opierał się na analizie okołoperacyjnego zastosowania ustalonego multimodalnego schematu terapii przeciwbólowej u dzieci i młodzieży, u których przeprowadzono rozległy zabieg chirurgiczny. Wiele leków w pediatrii, w tym koanalgetyków, jest stosowana off – label. W piśmiennictwie naukowym liczba dostępnych opracowań poświęconych użyciu takich adjuwantów leczenia bólu u dzieci jak gabapentyna czy deksametazon jest ograniczona. Połączenie trzech koanalgetyków, takich jak gabapentyna, deksametazon i lidokaina, z nowoczesnymi metodami terapeutycznymi (morfina podawana w formie PCA - *Patient Controlled Analgesia*) oraz nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi (paracetamol i metamizol), nadaje nowy kierunek w terapii bólu ostrego u dzieci. Przeprowadzone badanie w dłuższej perspektywie ma szansę przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod terapeutycznych uśmierzania intensywnego bólu pooperacyjnego u pacjentów pediatrycznych.

2.3 Metodologia

Projekt został przeprowadzony w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym (USD) w Krakowie, we współpracy z Zakładem Biochemii Klinicznej.

2.3.1 Etyka

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr 122.6120.89.2015) i zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej wraz z jej późniejszymi poprawkami.

2.3.2 Szacowanie wielkości próby

Wielkość próby badania obliczono na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji szpitalnej, która wykazała, że ilość przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych w obrębie kręgosłupa w USD w ciągu jednego roku wynosiła 60 - 90, a podczas hospitalizacji, w okresie pooperacyjnym, średnie zapotrzebowanie na morfinę u pacjentów poddanych operacji było około 2 mg/kg. Na podstawie badania pilotażowego, w którym uczestniczyło 10 losowo wybranych dzieci, zaobserwowano, że średnie zużycie morfiny w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji wynosiło 0,6 mg/kg, z odchyleniem standardowym 0,2 mg/kg. W projekcie przyjęto, że okołoperacyjna podaż lidokainy doprowadzi do obniżenia średniego, dziennego zapotrzebowania na morfinę o 30%. Na podstawie powyższych założeń obliczono, że minimalna wymagana wielkość próby to 19 pacjentów w każdej grupie, z wartością alfa ustawioną na 5% i mocą testu 80%. Ostateczna wielkość próby wynosiła 22 dzieci w grupie lidokainy i 19 w grupie kontrolnej.

Szczegółowo opisana metoda ustalania wielkości próby została przedstawiona w **publikacji 1**.

2.3.3 Grupy badane

Wszystkie dzieci zakwalifikowane do wielopoziomowej korekcji chirurgicznej w obrębie kręgosłupa między majem 2015 a czerwcem 2016 roku, zostały ocenione pod kątem możliwej rekrutacji do projektu. W trakcie wizyty w Poradni Anestezjologicznej USD w Krakowie opiekunowi prawnemu i dziecku przedstawiono sens planowanego badania. Po uzyskaniu świadomej, pisemnej zgody opiekunów prawnych i pacjentów powyżej 16 roku życia, grupa dzieci z przedziału wiekowego 8 -18 lat została podzielona w sposób randomizowany na 2 grupy:

- **grupa badana (n=22) - pacjenci znieczulani ogólnie z zastosowaniem okołoooperacyjnego wlewu dożylnego lidokainy,**
- **grupa kontrolna (n=19) - pacjenci znieczulani ogólnie bez lidokainy.**

Kryteria włączenia do badania:

1. Świadoma, pisemna zgoda opiekunów prawnych i pacjentów powyżej 16 roku życia.
2. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i męskiej między 8 a 18 rokiem życia.
3. Kwalifikacja do rozległego zabiegu chirurgicznego w obrębie kręgosłupa.
4. Skala oceny stanu ogólnego pacjenta według skali American Society of Anesthesiologists (ASA) 1 - 2.

Kryteria wykluczenia z badania:

1. $ASA \geq 3$,
2. Alergia na środki znieczulenia miejscowego,
3. Choroby serca wpływające na wydolność hemodynamiczną pacjenta w wywiadzie,
4. Zaburzenia rytmu serca,
5. Zespół wydłużonego QT,
6. Choroby nerek i wątroby ograniczające funkcję narządów,
7. Padaczka,
8. Planowana przedłużona sztuczna wentylacja w okresie pooperacyjnym,
9. Wywiad chorobowy obciążony przewlekłą terapią opioidami,
10. Przeszczep narządów w wywiadzie,
11. Percentyl BMI > 95.

Szczegółowa charakterystyka uczestników projektu została przedstawiona w **publikacjach 1 i 2.**

2.3.4 Randomizacja

Przeprowadzone badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo. Po wstępnej rekrutacji do projektu, pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy lidokainy lub grupy kontrolnej przy użyciu komputerowej tabeli losowej. Sekwencja randomizacji była wygenerowana przez farmaceutę szpitalnego, który nie był zaangażowany w badanie. Przed zabiegiem operacyjnym farmaceuta szpitalny przygotowywał odpowiednio zakodowaną strzykawkę zawierającą zakodowany preparat (ZP): lidokainę 20 mg/ml lub placebo - płyn wieloelektrolitowy. ZP podawano dożylnie, przed nacięciem skóry, w postaci półgodzinnego bolusa z prędkością 0,075 ml/kg/30 min, a następnie kontynuowano śródoperacyjnie i do 6 godzin po operacji w przepływie 0,05 ml/kg/h. Personel medyczny odpowiedzialny za okołooperacyjną opiekę nad pacjentem oraz sam pacjent i jego opiekunowie prawni, nie byli poinformowani co zawierał ZP. Koordynator badania nadzorował przebieg badania. Szczegółową metodykę procesu randomizacji przedstawiono w **publikacjach 1 i 2.**

2.3.5 Procedura postępowania

2.3.5.1 Postępowanie śródoperacyjne

Postępowanie okołooperacyjne oraz znieczulenie ogólne do rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie kręgosłupa, przeprowadzone było według ustalonego wcześniej schematu, takiego samego dla obu grup.

Pierwszą dawkę doustnej gabapentyny 15 mg/kg (maksymalnie 600 mg) podano cztery godziny przed zabiegiem chirurgicznym.

W indukcji znieczulenia ogólnego użyto w formie IV: fentanyl 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg i rokuronium 0,6 mg/kg. Znieczulenie ogólne utrzymywano za pomocą podaży wziewnej sewofluranu, tlenu i powietrza. Trzydzieści minut przed nacięciem skóry podano IV paracetamol 15 mg/kg, deksametazon 0,1 mg/kg i ZP (lidokaina 1,5 mg/kg/30min lub placebo).

Podczas zabiegu chirurgicznego analgezę zapewniono frakcjonowanymi dawkami fentanylu. Po indukcji i przed końcem znieczulenia ogólnego zastosowano pierwsze dwie dawki morfiny po 0,1 mg/kg IV na dawkę oraz metamizol (0,5 - 1g IV).

Dożylny wlew ZP (lidokaina 1 mg/kg/h lub placebo) był kontynuowany podczas całej procedury i przez 6 godzin po operacji.

Podczas zabiegu operacyjnego zespół anestezjologiczny regularnie oceniał stan ogólny dziecka dzięki badaniu fizykalnemu, monitorowaniu parametrów wentylacyjnych i hemodynamicznych, poziomu głębokości snu, końcowowydechowego stężenia sewofluranu, temperatury ciała i diurezy oraz oznaczaniu rutynowych badań laboratoryjnych.

Blokada nerwowo-mięśniowa oceniana była za pomocą TOF (*the train-of-four*) i w razie konieczności odwracana przez sugammadeks - 2 mg/kg.

Po zakończeniu procedury chirurgicznej pacjent standardowo był wybudzany i ekstubowany na stole operacyjnym, a następnie transportowany do Oddziału Intensywnej Terapii (OIT), gdzie pozostawał do ustabilizowania stanu ogólnego. Dalsze leczenie kontynuowano w oddziale ortopedycznym.

2.3.5.2 Postępowanie pooperacyjne

W leczeniu bólu pooperacyjnego zastosowano morfinę i nieopiodowe leki przeciwbólowe oraz koanalgetyki. Przez pierwsze dwie doby po zabiegu morfina była

podawana dożylnie w formie PCA w stężeniu 1 mg/ml, w bolusie podawanym przez pacjenta - 1 mg, z okresem karencji - 15 minut i maksymalną dawką - 0,3 mg/kg/4 godziny. Podczas pierwszych 16 godzin po operacji, ze względu na bezpośredni czas pooperacyjny i okres wieczorno – nocny, stosowano wlew podstawowy morfiny ok. 20 µg/kg/h (0,5 mg/h - pacjenci ważący mniej niż 40 kg lub 1 mg/h - pacjenci ważący więcej niż 40 kg). Przy bólu zgłaszanym powyżej 3 w skali NRS (*Numerical Rating Scale*), pielęgniarka podawała dodatkową dawkę morfiny - 1 mg IV. W kolejnych dobach morfina była aplikowana przez podskórny wenflon - 0,1 mg/kg na dawkę, w zależności od zapotrzebowania. Zużycie morfiny rejestrowano raz dziennie i przeliczano na mg/kg/24h. Pierwszy 24-godzinny pomiar morfiny obejmował ilość podaną na sali operacyjnej i z pompy PCA.

Terapię nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi rozpoczynano śródoperacyjnie: metamizol 0,5 - 1 g IV co 8 godzin i paracetamol 15 mg/kg IV co 6 godzin. Dawkowanie metamizolu było zgodne z zasadami obowiązującymi w USD: dzieci poniżej 40 kg – 250 mg/10 kg co 8 godzin, dzieci powyżej 40 kg - 1 g co 8 godzin, dawka maksymalna 5 g/dzień.

Gabapentynę w formie doustnej - 5 mg/kg (maks. 300 mg na dawkę) podawano co 8 godzin przez trzy kolejne dni.

Szczegółową metodykę procedury postępowania okołoperacyjnego przedstawiono w **publikacjach 1 i 2.**

2.3.6 Zastosowane metody badawcze

Podczas przedoperacyjnej wizyty w Poradni Anestezjologicznej pacjenci zostali pouczeni jak oceniać intensywność bólu używając 11-punktowej skali numerycznej NRS (0 = brak

bólu, 10 = najgorszy możliwy ból) i jak korzystać z pompy PCA. Bezpośrednio po zabiegu oraz po 2, 6, 9, 15, 24, 30, 40, 48 godzinach po operacji oceniano:

- ❖ Stopień nasilenia bólu - używając skali NRS. Szczegółowa metodyka oceny bólu została przedstawiona w **publikacji 1**,
- ❖ Stopień sedacji pacjenta - używając skalę RASS (*the Richmond Agitation-Sedation Scale*). Szczegółowa metodyka oceny poziomu sedacji została przedstawiona w **publikacji 2**.
- ❖ Intensywność pooperacyjnych nudności - używając skali NRS (0 = brak nudności, 10 = nudności o największym natężeniu).

W projekcie odnotowywano zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe.

Rejestrowano czas rozpoczęcia karmienia doustnego i pionizacji pacjenta.

Restrykcyjnie oceniano i odnotowywano w dokumentacji powikłania zastosowanej terapii.

Jakość życia pacjenta w kategorii fizycznej i psychicznej oceniono za pomocą zwalidowanej ankiety Acute Short-form (SF-12), skróconej wersji kwestionariusza SF-36. Szczegółowa metodyka oceny jakości życia została przedstawiona w **publikacji 1**.

Po spełnieniu warunków wypisu, pacjent opuszczał szpital. Warunkami wypisu były: dobry stan ogólny dziecka, brak infekcji, brak krwawienia i cech zakażenia rany chirurgicznej, prawidłowy wynik kontroli radiologicznej operowanego odcinka kręgosłupa, niewielki ból pooperacyjny możliwy do opanowania lekami doustnymi, samodzielne chodzenie, prawidłowa mikcja i wypróżnienie się. Odnotowywano czas hospitalizacji.

2.3.7 *Badania laboratoryjne*

Aby przeprowadzić analizy laboratoryjne przedstawione w **publikacjach 1 i 2**, cztery razy pobierano krew z linii tętniczej pacjentów (rutynowo zakładanej do tego rodzaju zabiegów operacyjnych):

- po podaniu 30 - minutowego wlewu początkowego ZP (przed nacięciem skóry),
- po zakończeniu znieczulenia ogólnego,
- po zakończeniu podaży ZP, tzn. 6 godzin po zakończeniu znieczulenia ogólnego,
- na drugi dzień rano, tzn. 12-16 godzin po zakończeniu znieczulenia ogólnego.

Stężenie lidokainy mierzono zmodyfikowaną metodą immunoenzymatyczną.

Szczegółową metodykę oraz rodzaje wykonanych rutynowych oznaczeń laboratoryjnych przedstawiono w **publikacjach 1 i 2**.

2.3.8 *Analiza statystyczna*

Dane kliniczne pacjentów oraz wyniki laboratoryjne zostały wprowadzone do arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel, a następnie opracowane statystycznie przy użyciu programu Statistica v 13 (StatSoft Tulsa, OK, USA). Wyniki analiz statystycznych zostały przedstawione w publikacjach według obowiązującego kanonu prezentacji wyników statystycznych przy zastosowaniu protokołu EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research).

3. Podsumowanie wyników

3.1. Publikacja 1

W pierwszej publikacji zaprezentowano wpływ lidokainy, jako elementu multimodalnej terapii przeciwbólowej, na zapotrzebowanie na leki opioidowe po rozległych zabiegach chirurgicznych w obrębie kręgosłupa u dzieci. Wykazano, że okołoperacyjny wlew lidokainy IV ograniczył o ok. 30% zużycie opioidów w pierwszych 48 godzinach po zabiegu, a o ok. 35% w ciągu całego pobytu w szpitalu. Poddano analizie zależności między zapotrzebowaniem na morfinę a upływem czasu od zabiegu, masą ciała i płcią dziecka. Zwłaszcza w pierwszej dobie po operacji dzieci z grupy badanej wymagały mniej morfiny niż w grupie kontrolnej. W ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu w grupie lidokainy pacjenci o większej masie ciała wymagali mniej opioidów niż ci o mniejszej masie ciała; w tym samym czasie dziewczynki miały większe zapotrzebowanie na morfinę niż chłopcy. Intensywność odczuwanego bólu była istotnie mniejsza u pacjentów otrzymujących lidokainę, szczególnie w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, gdy stężenie lidokainy w surowicy krwi utrzymywało się między 2 - 3 ug/ml.

Efektem naukowym pracy były również obserwacje dotyczące wpływu podawanej systemowo lidokainy na pooperacyjną funkcję przewodu pokarmowego, czas rozpoczęcia rehabilitacji i czas hospitalizacji. Karencja żywieniowa oraz częstość i nasilenie PONV były istotnie mniejsze u dzieci z grupy lidokainy. Pacjenci z tej grupy byli szybciej pionizowani i średnio o 2 dni krócej przebywali w szpitalu, jakkolwiek długość hospitalizacji nie różniła się statystycznie między grupami.

W publikacji poddano analizie również jakość życia dzieci. Dane z kwestionariusza wypełnionego przez opiekunów prawnych dzieci z grupy badanej i kontrolnej 2 miesiące i 4 lata po operacji, odniesiono do wyników uzyskanych przedoperacyjnie. Nie stwierdzono między grupami istotnych różnic w ocenie jakości życia pacjentów. Analizując piąty punkt skali SF-12, oceniono w jakim stopniu ból ograniczał codzienne czynności dzieci. Wykazano, że w okresie przedoperacyjnym ból w stopniu umiarkowanym lub wyższym upośledzał zwykłą aktywność ok. 41% wszystkich badanych, po 2 miesiącach od zabiegu - ok. 45%, a po roku i po 4 latach – ok. 36% ocenianych dzieci. Również i w tym punkcie nie stwierdzono statystycznych różnic między badanymi grupami.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonych badań wraz z rycinami oraz tabelami zostały zaprezentowane w publikacji.

3.2. Publikacja 2

W drugim artykule skoncentrowano się na bezpieczeństwie stosowania i wpływie jaki lidokaina wywiera na śródoperacyjne zużycie sewofluranu i pooperacyjne zaburzenia świadomości u dzieci poddanych zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa.

Wykazano, że okołooperacyjny wlew IV lidokainy zmniejszył o 15% śródoperacyjne zużycie sewofluranu, nie powodując zaburzeń hemodynamicznych i nie wpływając na odpowiednią głębokość znieczulenia ogólnego. Ponadto pacjenci, u których zastosowano lidokainę, po zakończeniu znieczulenia ogólnego szybciej odzyskiwali prawidłowy poziom świadomości. Udowodniono, że w zastosowanym schemacie podaży, lidokaina nie osiąga poziomu toksycznego we krwi dzieci, czyli wartości powyżej 5 ug/ml. Nie odnotowano żadnych poważnych efektów ubocznych stosowania tego leku. Jedyne niekorzystne działania jakie zaobserwowano, to przemijające zaburzenia czucia skóry w miejscu podaży lidokainy

i pooperacyjną depresję oddechową, wywołaną zawyżoną podażą morfiny we wlewie ciągłym, w nocy bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. Całkowita liczba powikłań okołoperacyjnych była niższa, choć statystycznie nieistotna, w grupie badanej, co dowodzi, że lidokaina jest bezpiecznym lekiem.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonych badań wraz z rycinami oraz tabelami zostały zaprezentowane w publikacji.

4. Wnioski

Wnioski wysunięte z przedstawionej dysertacji są następujące:

- a. Wprowadzenie zasad multimodalnej terapii przeciwbólowej jest konieczne, aby zapewnić odpowiedni komfort pacjenta w bezpośrednim i odległym czasie po dużym zabiegu operacyjnym.
- b. Okołooperacyjna dożylna podaż lidokainy w sposób wielokierunkowy przyspiesza rekonwalescencję dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa:
 - zmniejsza śródoperacyjne zapotrzebowanie na anestetyki wziewne, co przyczynia się do szybszego powrotu prawidłowego poziomu świadomości po zakończeniu znieczulenia ogólnego,
 - zmniejsza intensywność odczuwanego bólu, a dzięki temu obniża zapotrzebowanie na opioidy,
 - przyspiesza powrót prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego,
 - przyspiesza rozpoczęcie rehabilitacji pooperacyjnej.
- c. Lidokaina w zastosowanym schemacie podaży, nie osiąga toksycznych stężeń w surowicy krwi dzieci i jest lekiem bezpiecznym, o łatwej formie aplikacji.
- d. Zabieg chirurgiczny z wdrożeniem zasad multimodalnej terapii przeciwbólowej, nie wpływa w istotny sposób na jakość życia operowanych dzieci.
- e. Ból upośledzający w stopniu umiarkowanym i wysokim codzienną aktywność dzieci, utrzymuje się po 4 latach u ponad jednej trzeciej pacjentów operowanych z powodu patologii w obrębie kręgosłupa.

5. Streszczenie

Cele

Głównym celem projektu była ocena zastosowania dożylnego, okołoperacyjnego wlewu lidokainy na pooperacyjne zapotrzebowanie na leki opioidowe i na proces zdrowienia dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa. Dodatkowo w badaniu oceniono jakość życia dzieci w okresie pooperacyjnym poprzez porównanie jej z wartościami przedoperacyjnymi, określenie częstości wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego i ocenę bezpieczeństwa stosowania lidokainy.

Metody i wyniki

Głównym punktem końcowym **publikacji 1:** Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K, Wordliczek J. *“Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study”* Pharmacological Reports 2020 Apr 15, doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, była ocena wpływu lidokainy będącej elementem multimodalnej terapii przeciwbólowej na dzienne zużycie morfiny. Wynikiem wtórnym była ocena wpływu lidokainy na proces rekonwalescencji i czas hospitalizacji badanych dzieci. Wykazano, że lidokaina zmniejsza zapotrzebowanie na morfinę, przyspiesza powrót prawidłowej funkcji przewodu pokarmowego i rozpoczęcie rehabilitacji. Nie udowodniono zależności między podażą lidokainy a czasem hospitalizacji i pooperacyjną jakością życia pacjentów. Zaobserwowano, że przewlekły ból pooperacyjny może być dużym problemem w odległym czasie po rozległym zabiegu operacyjnym w obrębie kręgosłupa u dzieci.

W **publikacji 2:** Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K.” *Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery”* Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971, doi: [10.12659/MSM.919971](https://doi.org/10.12659/MSM.919971), porównano śródoperacyjne zużycie sewofluranu i nasilenie pooperacyjnych zaburzeń

świadomości u dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa, będących w grupie lidokainy i w grupie kontrolnej. Odnotowano istotne mniejsze zapotrzebowanie na anestetyki wziewne i szybszy powrót prawidłowego poziomu świadomości u pacjentów, u których zastosowano dożylny wlew lidokainy. Określono również w jakim schemacie podaży leku, osiągnąć jest terapeutyczne stężenie lidokainy we krwi badanych dzieci. W pracy wykazano bezpieczeństwo stosowania lidokainy.

Wnioski

Lidokaina będąca elementem multimodalnej terapii przeciwbólowej, wdrożonej w okołooperacyjny protokół postępowania przy rozległych zabiegach chirurgicznych w obrębie kręgosłupa u dzieci, jest obiecującym lekiem wykazującym skuteczność analgetyczną i bezpieczeństwo stosowania. Przeprowadzone badanie rozszerza wiedzę na temat prawidłowego leczenia bólu ostrego u dzieci, a w dłuższej perspektywie może przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod uśmierzania silnego bólu okołooperacyjnego i zapobiegania rozwinięcia się bólu przewlekłego u pacjentów pediatrycznych.

6. Summary

Objectives

The main objectives of the project were evaluating the influence of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative morphine requirements and the recovery profile of children undergoing extensive spinal surgery. Additional purposes were to assess the quality of life of children during the postoperative period and to compare it with preoperative values, to determine the frequency of chronic postoperative pain, and to assess the safety of lidocaine use.

Methods and results

The main endpoint of **publication 1**: Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K, Wordliczek J. *Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*. Pharmacological Reports 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, was the evaluation of the impact of lidocaine, as part of multimodal analgesic therapy, on daily morphine consumption. Secondary outcome measures were an assessment of the effect of lidocaine on the recovery profile and patient hospitalization. Lidocaine has been shown to reduce the requirement for morphine, accelerate restoring normal gastrointestinal function and allow earlier rehabilitation. The relationship between lidocaine supply and the time of hospitalization and the postoperative quality of life of patients has not been proven. It has been observed that chronic postoperative pain can be a serious problem in the long term after extensive spine surgery in children.

In **publication 2**: Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K. *Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*. Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: [10.12659/MSM.919971](https://doi.org/10.12659/MSM.919971),

intraoperative consumption of sevoflurane and the severity of postoperative consciousness disorders in children undergoing extensive spine surgery in the lidocaine group and the control group were compared. Patients receiving intravenous lidocaine infusion had significantly lower volatile anesthetics requirements and faster postoperative recovery. It was also determined at what doses the therapeutic concentration of lidocaine in the blood of examined children is achieved. The safety of lidocaine has been proven.

Conclusions

Lidocaine, as an element of a multimodal analgesic therapy, implemented in the perioperative protocol for the management of extensive surgical procedures in the spinal area of children, is a promising drug demonstrating analgesic effectiveness and safety of use. The study extends knowledge about the proper treatment of acute pain in children, and in the long term may contribute to the development of more effective methods of alleviating severe perioperative pain and preventing the development of chronic pain in pediatric patients.

7. Podziękowania

Pragnę wyrazić moją wdzięczność wszystkim, którzy wspierali mnie podczas przygotowywania niniejszej pracy. W sposób szczególny dziękuję:

Prof. dr hab. n. med. Jerzemu Wordliczkowi, kierownikowi Klinicznego Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, kierownikowi Kliniki Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, za pomoc merytoryczną i wsparcie w trudnych chwilach.

Dr hab. n. med. Przemysławowi Tomasikowi, prof. UJ, pracownikowi Zakładu Biochemii Klinicznej Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, za możliwość współpracy, wsparcie merytoryczne, a przede wszystkim za motywowanie w momentach zwątpienia.

Mgr Barbarze Kościelniak- Merak, pracownikowi Zakładu Biochemii Klinicznej Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, za wsparcie merytoryczne, przeprowadzenie mnie przez skomplikowane meandry świata statystyki, a przede wszystkim za nadanie kierunku i pomoc na każdym etapie realizacji przewodu doktorskiego.

Koleżankom i Kolegom, moim współpracownikom, za dobre rady i organizacyjne umożliwienie mi przeprowadzenia badania klinicznego.

Rodzicom i rodzinie za wyrozumiałość i cierpliwość.

Moim dzieciom, Ewie i Olkowi, za ten bezcenny, wspólny czas wolny od pracy zawodowej, który zabrałam im jako matka, i poświęciłam pracy naukowej.

Niniejszą pracę dedykuję **Grzegorzowi, mojemu kochanemu Mężowi**, który był przy mnie przez cały czas: pocieszał i motywował przy każdym niepowodzeniu, cieszył się ze mną każdym sukcesem. Dziękuję Ci za pomoc naukową, organizacyjną i rodzicielską, ale przede wszystkim za wyrozumiałość i nigdy niegasnącą wiarę w moje możliwości.

8. Piśmiennictwo

- [1] Shapiro G, Green DW, Fatica NS, Boachie-Adjei O. Medical complications in scoliosis surgery. *Curr Opin Pediatr* 2001(13):36-41
- [2] Wong GTC, Yuen VMY, Chow BFM, Irwin MG. Persistent pain in patients following scoliosis surgery. *Eur Spine J* 2007 Oct; 16(10): 1551–1556. doi: 10.1007/s00586-007-0361-7
- [3] Wordliczek J, Zajączkowska R, Dzikowski A, Jackowski M, Richter P, Woron J, Misiołek H, Dobrogowski J, Paśnik K, Wallner G, Malec-Milewska M. Postoperative pain relief in general surgery - recommendations of the Association of Polish Surgeons, Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Association for the Study of Pain and Polish Association of Regional Anaesthesia and Pain Treatment. *Pol Przegl Chir.* 2019 Feb 28;91(1):47-68. doi: 10.5604/01.3001.0013.1088.
- [4] Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4 Suppl 2): 85S-93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
- [5] Choudhry DK, Brenn BR, Sacks K, Shah S. Evaluation of Gabapentin and Clonidine Use in Children Following Spinal Fusion Surgery for Idiopathic Scoliosis: A Retrospective Review. *J Pediatr Orthop.* 2017 Apr 10. doi: 10.1097/BPO.0000000000000989
- [6] Hong RA, Gibbons KM, Li GY, Holman A, Voepel-Lewis T. A retrospective comparison of intrathecal morphine and epidural hydromorphone for analgesia following posterior spinal fusion in adolescents with idiopathic scoliosis. *Paediatr Anaesth.* 2017 Jan;27(1):91-97. doi: 10.1111/pan.13037

- [7] Ross PA, Smith BM, Tolo VT, Khemani RG. Continuous infusion of bupivacaine reduces postoperative morphine use in adolescent idiopathic scoliosis after posterior spine fusion. *Spine*. 2011;36:1478–1483. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181f352d1.
- [8] Milbrandt TA, Singhal M, Minter C, McClung A, Talwalkar VR, Iwinski HJ, Walker J, Beimesch C, Montgomery C, Sucato DJ. A comparison of three methods of pain control for posterior spinal fusions in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2009;34:1499–1503. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a90ceb.
- [9] Mergeay M, Verster A, Van Aken D, Vercauteren M. Regional versus general anesthesia for spine surgery. A comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2015;66(1):1-9.
- [10] Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, Lyon RM, Berens RJ, Weisman SJ. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 May 1;110(5):1393-8. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d41dc2.
- [11] Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, Ghanem IB, Yazbeck PH. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 May;58(5):572-9. doi: 10.1111/aas.12304.
- [12] Choi YS, Shim JK, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Jan;29(1):9-14. doi: 10.1097/AJP.0b013e318246d1a9.
- [13] Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, Zaky S, Benzel E,

- Bingaman W, Kurz A. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*. 2013 Oct;119(4):932-40. doi: 10.1097/ALN.0b013e318297d4a5.
- [14] Kim KT, Cho DC, Sung JK, Kim YB, Kang H, Song KS, Choi GJ. Intraoperative systemic infusion of lidocaine reduces postoperative pain after lumbar surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spine J*. 2014 Aug 1;14(8):1559-66. doi: 10.1016/j.spinee.2013.09.031.
- [15] Ibrahim A, Aly M, Farrag W. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0229. doi: 10.1097/MD.00000000000010229.
- [16] Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 16;(7):CD009642. doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub2.
- [17] Khan JS, Yousuf M, Victor JC, Sharma A, Siddiqui N. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016 Feb;28:95-104. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.07.007
- [18] Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M, Houissa M. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2017;11:177-184. doi: 10.4103/1658-354X.203027.
- [19] Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K,

- Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016 Jun;116(6):770-83. doi: 10.1093/bja/aew101.
- [20] González MM, Altermatt F. Is intravenous lidocaine effective for decreasing pain and speeding up recovery after surgery? *Medwave*. 2017 Dec 29; 17(9):e7121. doi: 10.5867/medwave.2017.09.7121.
- [21] Tauzin-Fin P, Bernard O, Sesay M, Biais M, Richebe P, Quinart A, Revel P, Sztark F. Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014 Jul;30(3):366-72. doi: 10.4103/0970-9185.137269.
- [22] De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):262-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e318257a380.
- [23] Yousefshahi F, Predescu O, Francisco Asenjo J. The Efficacy of Systemic Lidocaine in the Management of Chronic Pain: A Literature Review. *Anesth Pain Med*. 2017 Apr 22;7(3):e44732. doi: 10.5812/aapm.44732.
- [24] Laretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:280–6. DOI:10.1590/s0034-70942008000300011.
- [25] Nishizawa N, Shirasaki T, Nakao S, Matsuda H, Shingu K. The inhibition of the N-methyl-d-aspartate receptor channel by local anesthetics in mouse CA1 pyramidal neurons. *Anesth Analg* 2002;94:325–30. doi:10.1097/00000539-200202000-00017.
- [26] de Oliveira CM1, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative Intravenous Lidocaine.

- Rev Bras Anesthesiol. 2010 May-Jun;60(3):325-33.
- [27] Gillian R. Lauder. A. Review of Intravenous Lidocaine Infusion Therapy for Paediatric Acute and Chronic Pain Management. Open access peer-reviewed chapter. Published: May 24th 2017.
- [28] Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology*. 1991 May;74(5):934–6. DOI:10.1097/00000542-199105000-00020.
- [29] Sotgiu ML, Biella G, Castagna A, Lacerenza M, Marchettini P. Different time-courses of i.v. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. *Neuroreport*. 1994 Apr 14;5(8):873–6. DOI: 10.1097/00001756-199404000-00005.
- [30] Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidler H, Tal R, Bar-Meir S, Mayer L, Chowers Y. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(2):226–33. DOI:10.1046/j.1365-2249.2002.01747.x
- [31] van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, Scheffer GJ, Vissers KC. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016 May;20(5):655-74. doi: 10.1002/ejp.794.
- [32] Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik PJ. Intravenous, Perioperatively Administered Lidocaine Regulates Serum Pain Modulators' Concentrations in Children Undergoing Spinal Surgery. *Pain Med*. 2019 Aug 29. pii: pnz212. doi: 10.1093/pm/pnz212.
- [33] Docherty RJ, Ginsberg L, Jadoon S, Orrell RW, Bhattacharjee A. TRPA1 insensitivity of human sural nerve axons after exposure to lidocaine. *Pain*.

2013;154(9):1569–77. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.030.

- [34] Kościelniak-Merak B, Batko I, Fleszar M, Kocot-Kępska M, Gamian A, Kobylarz K, et al. Effect of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on serum levels of endocannabinoids and related N-acylethanolamines in children. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Oct 14. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13703-0.
- [35] Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Kocot-Kępska M, Tomasik PJ. Impact of Intravenous, Perioperative-Administrated Lidocaine on Postoperative Serum Levels of Endogenous Opioids in Children *Curr Pharm Des.* 2019;25(30):3209-3215. doi: 10.2174/1381612825666190718153209.
- [36] Habibi MR, Habibi V, Habibi A, Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: Meta-analysis and metaregression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Apr;11(4):361-371. doi: 10.1080/17512433.2018.1425614.
- [37] Wallace MS, Lee J, Sorkin L, Dunn JS, Yaksh T, Yu A. Intravenous lidocaine: effects on controlling pain after anti-GD2 antibody therapy in children with neuroblastoma – a report of a series. *Anesth Analg* 1997;85:794-6. DOI:10.1097/00000539-199710000-00014.
- [38] El-Deeb A, El-Morsy GZ , Ghanem AAA, Elsharkawy AA, Elmetwally AS. The effects of intravenous lidocaine infusion on hospital stay after major abdominal pediatric surgery. A randomized double-blinded study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013 July;29(3):225–230.

9. Załączniki

- Publikacja 1
 - a. Skan opublikowanej w czasopiśmie *Pharmacological Reports* publikacji pt. *Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*.
 - b. Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie w/w publikacji.
- Publikacja 2
 - a. Skan opublikowanej w czasopiśmie *Medical Science Monitor* publikacji pt. *Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*.
 - b. Oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie w/w publikacji.
- Zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego na przeprowadzenie badania klinicznego:
 - a. nr 122.6120.89.2015

Publikacja 1

Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K, Wordliczek J.

Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study.

Pharmacological Reports 2020 Apr 15. doi: [10.1007/s43440-020-00100-7](https://doi.org/10.1007/s43440-020-00100-7).



Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study

Ilona Batko¹ · Barbara Kościelniak-Merak² · Przemysław J. Tomasiak² · Krzysztof Kobylarz^{1,3} · Jerzy Wordliczek^{3,4}

Received: 12 October 2019 / Revised: 27 February 2020 / Accepted: 19 March 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Background Introducing the principles of multimodal analgesic therapy is necessary to provide appropriate comfort for the patient after surgery. The main objective of the study was evaluating the influence of perioperative intravenous (i.v.) lidocaine infusion on postoperative morphine requirements during the first 48 h postoperatively in children undergoing major spine surgery.

Materials and methods Prospective, randomized, double-blind study: 41 children, qualified to multilevel spine surgery, were randomly divided into two treatment groups: lidocaine and placebo (control). The lidocaine group received lidocaine as a bolus of 1.5 mg/kg over 30 minutes, followed by a continuous infusion at 1 mg/kg/h to 6 hours after surgery. The protocol of perioperative management was identical for all patients. Measurements: morphine demand, intensity of postoperative pain (the Numerical Rating Scale), oral feeding initiation time, first attempts at assuming erect position, postoperative quality of life (the Acute Short-form /SF-12/ health survey).

Results Patient data did not differ demographically. Compared to the control group, lidocaine treatment reduced the demand for morphine during the first 24h [95% CI 0.13 (0.11-0.28) mg/kg, $p = 0.0122$], 48h [95% CI 0.46 (0.22-0.52) mg/kg, $p = 0.0299$] after surgery and entire hospitalization [95% CI 0.58 (0.19-0.78) mg/kg, $p = 0.04$]; postoperative pain intensity; nutritional withdrawal period [introduction of liquid diet ($p = 0.024$) and solid diet ($p = 0.012$)], and accelerated the adoption of an upright position [sitting ($p = 0.048$); walking ($p = 0.049$)]. The SF-12 generic health survey did not differ between groups before operation, 2 months and 4 years after surgery.

Conclusions Perioperative lidocaine administration, as a part of the applied analgesic therapy regimen, may decrease postoperative opioid demand and accelerates convalescence of children undergoing major surgery.

Keywords Lidocaine intravenous · Multimodal analgesia · Pediatric anesthesia · Postoperative pain · Spinal surgery

The manuscript was presented in the form of poster and won the best poster award at the VII International Symposium "Advances in the treatment of pain" held in Zakopane, Poland between 4th and 6th of October 2018.

✉ Ilona Batko
ilona.batko@poczta.onet.pl

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Children's Hospital, 265 Wielicka St, 30-663 Cracow, Poland

² Department of Clinical Biochemistry, University Children's Hospital, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

³ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

⁴ Department of Interdisciplinary Intensive Care, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

Introduction

An extensive spinal procedure represents a major trauma. Inflammatory mediators released from damaged tissues initiate cascade reactions leading to a systemic inflammatory response syndrome, organ dysfunction and pain [1–3]. Multimodal analgesic therapy assumes that effective control of postoperative pain is achieved using a number of different analgesics and routes of administration, so that they act synergistically. This method uses the possibility of multidirectional inhibition of nociception process and enables continuous modulation of pain information flow. The goal of multimodal anesthesia is to improve pain relief, reduce opioid administration and opioid-related adverse effects, limit inflammatory reactions and prevent chronic postoperative

pain development [4]. The techniques of regional blockades are difficult to perform and associated with an increased risk of complications in patients qualified to major spinal operations [5]. Alternate to supplement general anesthesia, adjuvant medications with analgesic, anti-inflammatory and antihyperalgesic properties are used. They are easy to apply and associated with a low percentage of adverse effects. To-date, these effects in spine surgery have been observed for combined therapy with gabapentin, pregabalin, ketamine, magnesium, dexamethasone and clonidine [2, 6–8]. Recently, it has been reported that lidocaine also beneficially supplements therapy aiming at improving patient comfort in the postoperative period [9–17]. However, there are no studies evaluating the intravenous (i.v) lidocaine as an element of analgesic multimodal therapy in spine surgery in children.

Objective

The purpose of current study was to hypothesize that a perioperative lidocaine infusion would reduce opioid requirements during the first 48 h postoperative in pediatric patients undergoing major spine operations.

Materials and methods

The protocol of the study was approved by the Jagiellonian University Bioethical Committee [No. 122.6120.89.2015]. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All the parents or legal guardians of the patients as well patients over 16 years provided written informed consent prior to the inclusion in the study.

Participants

This project was conducted at the University Pediatric Hospital in Cracow that performs 60–90 major spine operations annually. All children qualified to multilevel spinal surgery from May 2015 to June 2016 were assessed for study eligibility. The inclusion criteria were: age below 18 years, major spine surgery and the ASA (the American Society of Anesthesiologists physical status) I, II. The exclusion criteria were: liver and renal impairment, epilepsy, arrhythmia, long QT syndrome, allergy to lidocaine, obesity (body mass index > 30), chronic opioid therapy, history of organ transplantation and planned long-term postoperative mechanical ventilation.

Randomization

The study we performed was randomized, double-blind, placebo-controlled. After qualification for the study, patients were randomly assigned to the lidocaine or the control group using a computer-generated random table and an allocation ratio of 1:1. The randomization sequence was generated by a hospital pharmacist who was not involved in the study. Before the surgery, the hospital pharmacist prepared a coded syringe which contained a blinded fluid (BF): lidocaine 20 mg/ml (Lignocainum hydrochloricum WZF 2%: Polfa S.A. Warsaw, Poland) or placebo -multi-electrolyte fluid (Fresenius Kabi, Warsaw, Poland). BF was administered intravenously as a half hour bolus before skin incision 0.075 ml/kg/30 min, and then continued intraoperatively for up to 6 h after surgery at a flow of 0.05 ml/kg/h. The medical personnel responsible for the perioperative patient care (anesthesiologists, surgeons, nurses) and the patient himself were blind to what BF was. The study coordinator supervised the course of the study.

Protocol of the study

Intraoperative management

The protocol of perioperative management was identical for all patients. The first dose of oral gabapentin 15 mg/kg (max. 600 mg) (Gabapentin TEVA, Teva Pharmaceuticals, Warsaw, Poland) was given 4 h before surgery. For induction to the general anesthesia: fentanyl 1 µg/kg (Fentanyl, Polfa, Poland), propofol 2 mg/kg (Plofed, Polfa S.A., Warsaw, Poland) and rocuronium 0.6 mg/kg (Roqurum, Jelfa SA, Jelenia Góra, Poland) were used. Anesthesia was maintained with a mixture of sevoflurane, oxygen and air (Sevorane, AbbVie, Warsaw, Poland). Thirty minutes before skin incision, acetaminophen 15 mg/kg (Paracetamol Kabi, Fresenius Kabi, Warsaw, Poland), dexamethasone 0.1 mg/kg (Dexaven, SUN-FARM, Łomianki, Poland) and a BF (lidocaine 1.5 mg/kg/30 min or placebo) were applied. During surgery, analgesia was provided with fractionated doses of fentanyl. After induction and before the end of anesthesia, the first two doses of 0.1 mg/kg morphine were administered intravenously (Morphini Sulfas WZF, Polfa S.A., Warsaw, Poland). Intravenous BF infusion (lidocaine 1 mg/kg/h or placebo) was continued during the entire procedure and for 6 h postoperatively.

Intraoperatively, the patient's general condition was monitored by invasive measurement of blood pressure, continuous electrocardiography, pulse oximetry, diuresis measurement, body temperature and assessment of blood

biochemical parameters such as acid–base balance, electrolyte and hematocrit levels, glucose and lactates concentrations. The level of anesthesia was monitored by a BIS monitor. The ventilatory frequency was adjusted to obtain an end-tidal carbon dioxide concentration between 35 and 40 mmHg. The neuromuscular blockade was reversed by sugammadex 2 mg/kg (Bridion, Hoddesdon, UK) if necessary.

The patient was extubated on the operating table. After confirming the preserved motor function of the lower limbs, the children were transported to the intensive care unit (ICU), where they remained until the general condition stabilized. Further therapy was continued in the orthopedic ward.

Postoperative management

During the preoperative visit, the patients were instructed on the use of the 11-point numerical scale NRS/Numerical Rating Scale/(0 = no pain, 10 = worst imaginable pain) for pain assessment and the use of the PCA device. A protocol for instruction on use the PCA device and the NRS was provided. Two researchers who were responsible for data collection during the study were also properly trained. The severity of pain felt by the child was assessed immediately after surgery and at 2, 6, 9, 15, 24, 30, 40, 48 h postoperatively. In the same time intervals, the intensity of postoperative nausea (the NRS scale: 0 = no nausea, 10 = the worst imaginable form of nausea) and the required antiemetic and analgesic agents were evaluated. PONV (the postoperative nausea and vomiting) was treated with ondansetron 0.1 mg/kg i.v. per dose (Ondansetron Kabi, Fresenius Kabi, Warsaw, Poland) if the NRS for nausea exceeded 3. The time at the oral feeding initiation was recorded, similarly as the first attempt at assuming erect position after surgery. All complications of used therapy were recorded in the patient's documentation.

Intravenous morphine and non-opioid analgesics were used to treat postoperative pain. For two days after surgery, pain was treated as patient-controlled analgesia (PCA) with i.v. morphine sulfate at a concentration of 1 mg/ml, with a bolus of 1 mg, a lockout-interval—15 min and a maximum dose—0.3 mg/kg/4 h. During the first 16 h after surgery (nighttime), a background infusion of morphine was about 20 µg/kg/h (0.5 mg/h—patients weighing less than 40 kg or 1 mg/h—patients weighing more than 40 kg). With pain reported above 3 NRS, an additional morphine bolus was administered by a blinded non-study nurse (1 mg/kg). After two days, morphine was administered as a single bolus of 0.1 mg/kg via subcutaneous venflon (24G, 0.7 × 19 mm) depending on demand. Postoperatively, morphine consumption was recorded once a day and converted to mg/kg/24 h. The first 24-h morphine measurement included the amount given in the operating room during the operation and that

provided by PCA. The first doses of non-opioid analgesics were already administered intravenously during surgery: metamizole 0.5–1 g every 8 h (Pyralgin, Polpharma S.A., Starogard Gdański, Poland) and acetaminophen 15 mg/kg every 6 h. Metamizole dosage was in accordance with the rules in force for over 40 years at the University Pediatric Hospital in Cracow: children under 40 kg—250 mg/10 kg every 8 h, children over 40 kg—1 g every 8 h, the maximum dose of 5 g/day. Oral gabapentin 5 mg/kg (max. 300 mg per dose) was applied every 8 h for three consecutive days.

Patient's quality of life was evaluated by parents with the Acute Short-form (SF-12) health survey, an abbreviated version of the SF-36. It consists of 12 items, which measures mental and physical components summaries [18]. The survey was conducted in a direct conversation before the operation and by phone 2 months and 4 years after surgery. In addition, one year after the operation, the parents answered by phone the question 5 from SF-12 scale.

Study outcomes

The primary objective of this investigation was the daily morphine requirements during the first 48 h postoperatively.

Secondary outcome measures were as follows: the severity of the postoperative pain at rest and during coughing assessed using the NRS; the time to start the oral feeding; the clear liquid and the solid diet; the incidence of PONV evaluated with the numeric rating scale for nausea and vomiting registration; the first attempts at sitting and walking after the surgical procedure using 6-min sitting and 6-min walking tests; the quality of life evaluated before, 2 months and 4 years after surgery with the Acute Short-form (SF-12) health survey (parents' assessment); the assessment how much did pain interfere with patients normal work 1 year after surgery, asked by the telephone (interview with parents).

Laboratory analysis

After 30 min of BF infusion (before the skin incision), immediately after operation, 6 h after surgery and the next morning, blood samples were collected from the arterial line. Routine hematology parameters were determined using a hematological analyzer Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Japan) and routine biochemistry parameters were measured using a Vitros®5600 (Ortho Clinical Diagnostic, Raritan, USA) analyzer. Plasma concentrations of lidocaine were measured four times, using modified sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits supplied by Neogen Corporation (Lexington, US). The intra-assay and inter-assay coefficient of variation was 5.2% and 6.7%, respectively. Detection range was 0.005–10.0 µg/ml. Assay

was performed without knowledge of whether the sample was from a control or a lidocaine group.

Sample size calculation

Our sample size was calculated from data obtained from the hospital records, which demonstrated that: the prevalence of spinal surgeries during the year was 60–90 and the mean morphine demand in those patients during hospitalization was approximately 2 mg/kg. In ten arbitrarily chosen patients undergoing major spine operations before the start of the study, opioid consumption during the first 24 postoperative hours was documented, with a mean value of 0.6 mg/kg and a standard deviation of 0.2 mg/kg. We assumed that the administration of lidocaine in the perioperative period will lead to a reduction of the mean morphine demand by 30% per day. The calculation showed that the required sample size (using the above-presented hypothesis) would be 19 patients in each group, with alpha set at 5% and a power of 80%. Finally, the number of children in the lidocaine group was 22 and in the control group 19. The calculations were made according to the formula:

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1,$$

$$n_1 = \frac{\left(\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{K}\right)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2},$$

$$n_1 = \frac{\left(0.2^2 + \frac{0.2^2}{1}\right)(1.96 + 0.84)^2}{0.18^2},$$

$$n_1 = 19,$$

$$n_2 = K \times n_1 = 19,$$

where $\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$ is the absolute difference between two means. σ_1, σ_2 is the variance of mean #1 and #2. n_1 is the sample size for group #1. n_2 is the sample size for group #2. α is the probability of type I error (usually 0.05). β is the probability of type II error (usually 0.2). Z is the critical Z value for a given α or β . K is the ratio of sample size for group #2 to group #1.

Statistical analysis

To compare continuous measurements between both groups, the t-Student or t-Welch test (depending on variance equality assessed by the Levene test) for variables with normal distribution or the U Mann–Whitney for variables with a distribution other than normal were used. Normality was

assessed by the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were compared by the Fisher exact test. The longitudinal measurements were compared using a multivariate linear model for repeated measures. The correlation between results was evaluated by the Pearson correlation test or the Spearman rank-order correlation test, with the Bonferroni correction adjusted for the total number of analyses. The significance level for all the analyses was set at $\alpha = 0.05$. All the tests were two tailed. The analyses were performed using the STATISTICA v.13.5 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Results

The study flow chart is shown in Fig. 1. 66 patients planned for elective major spine surgery were assessed for eligibility. 25 children were excluded from the study because they did not meet the inclusion criteria. The remaining forty-one children were randomly assigned to the lidocaine group (number of patients = 22) and to the control group (number of patients = 19). All patients received the allocated treatment. All enrolled patients completed the study and were analyzed. There were no differences in the remaining variables characterizing patients, surgical procedures and the general anesthesia course in both groups (Tables 1, 2).

Primary outcome

The lidocaine group had significantly lower cumulative morphine consumption compared to the control, with a reduction of over 30% at 48 h [0.89 (0.58–1.31) mg/kg vs. 2.730 (1.29 (0.79–1.8) mg/kg, 95% CI 0.46 (0.22–0.52) mg/kg, $p = 0.0299$]. The maximum median daily opioid consumption for both groups was in the first postoperative day, also significantly lower in the lidocaine group [0.58 (0.44–0.7) mg/kg vs. 0.74 (0.65–0.91) mg/kg, 95% CI 0.13 (0.11–0.28) mg/kg, $p = 0.0122$], a reduction of over 20%. Cumulative morphine consumption did not differ significantly between the groups in the second and subsequent postoperative days. The relationship between morphine demand and the children's body weight and sex was analyzed. Significant differences were observed only during the first 24 h after surgery: patients with a body weight of over 40 kg of the lidocaine group had a lower demand for morphine compared to the control group in the same weight range [0.5 (0.5–0.6) mg/kg vs. 0.73 (0.56–0.9) mg/kg, $p = 0.0122$]; in the whole group, female children required more morphine than male children [0.72 (0.58–0.96) mg/kg vs. 0.57 (0.4–0.7) mg/kg, $p = 0.03$]; in the lidocaine group, children weighing less than 40 kg consumed more morphine than children weighing more than 40 kg [0.8 (0.58–1.06) mg/kg vs. 0.5 (0.5–0.6) mg/kg, $p = 0.019$] (Table 3).

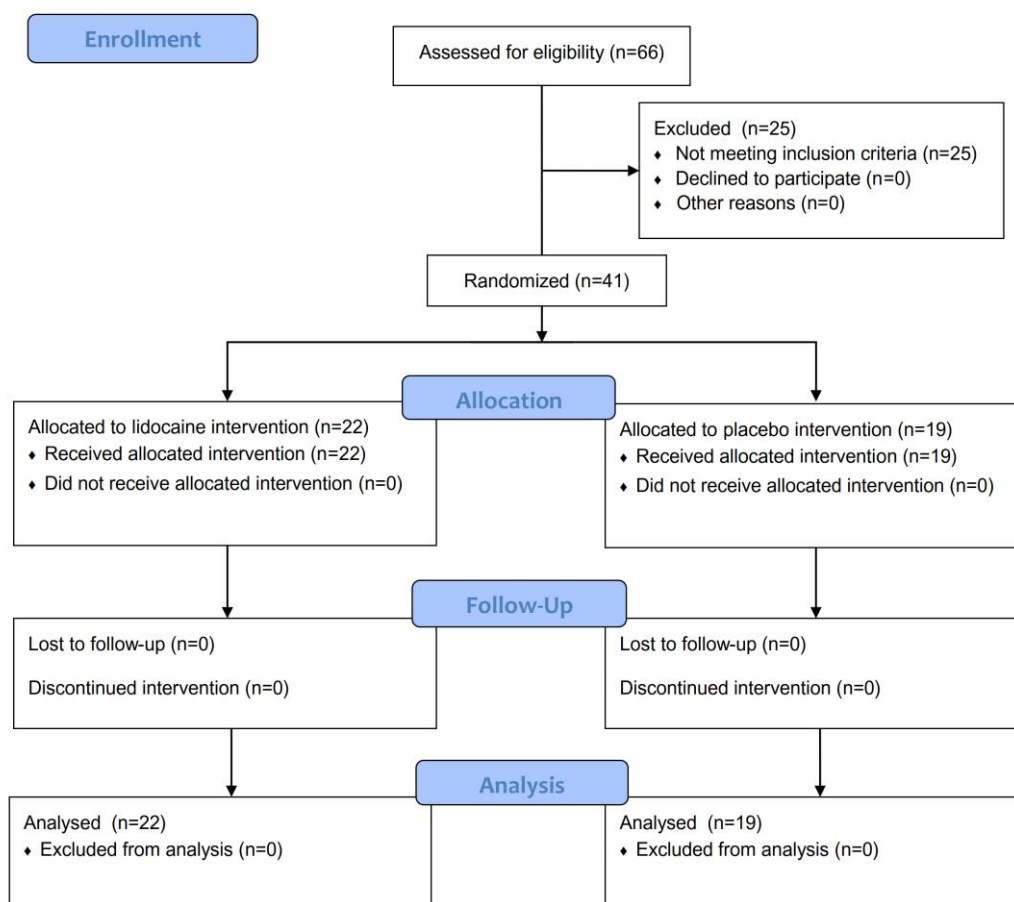


Fig. 1 CONSORT trial flow diagram

Table 1 Summary of baseline data for the randomized groups

Variable	Lidocaine <i>n</i> = 22	Control <i>n</i> = 19	<i>p</i> value
Age, years	13 (8–15)	13 (9–15)	0.986
BMI, percentile	48 (9–93)	41.5 (9–90)	0.878
Males, <i>n</i> (%)	9 (40.9)	8 (42.1)	0.938
ASA, <i>n</i> (%)			
I	10 (45.5)	10 (52.6)	0.645
II	12 (54.5)	9 (47.4)	0.645

Categorical variables were presented as counts and percentages; continuous variables were expressed as a median and interquartile range (Q1–Q3)

BMI body mass index, *ASA* American Society of Anesthesiologists Physical Status, *n* number of patients

Secondary outcomes

The cumulative morphine consumption for entire postoperative period was lower in the lidocaine group compared

to control, with a reduction of approximately 35% [1.1 (0.7–1.2) vs. 1.7 mg/kg, 95% CI 0.58 (0.19–0.78) mg/kg, $p = 0.04$] (Table 3). Patients from the lidocaine group had lower severity of pain at the rest up to 9 h postoperatively, and during coughing up to 6 h. The difference between the groups in pain sensation at rest, assessed by the NRS at individual time points was: immediately after surgery 1.86 (± 0.46) vs. 5.28 (± 0.85), $p = 0.00012$; 2 h after surgery 1.62 (± 0.12) vs. 3.3 (± 0.67), $p = 0.00995$; 6 h after surgery 1.3 (± 0.22) vs. 2.4 (± 0.41), $p = 0.0397$; 9 h after surgery 0.9 (± 0.37) vs. 1.8 (± 0.42), $p = 0.049$. The difference between the groups in pain sensation during coughing, assessed by the NRS at individual time points was: immediately after surgery 2.86 (± 0.35) vs. 5.5 (± 0.53), $p = 0.0051$; 2 h after surgery 2.43 (± 0.25) vs. 4.78 (± 0.84), $p = 0.0037$; 6 h after surgery 2.1 (± 0.35) vs. 3.56 (± 0.75), $p = 0.038$. In subsequent time measurement points, pain severity was maintained at the comparable level in both groups (Fig. 2). The severity of nausea was higher up to 9 h postoperatively

Table 2 Summary of intra- and postoperative data for the randomized groups

Variable	Lidocaine <i>n</i> = 22		Control <i>n</i> = 19		Difference between groups (95% CI)	<i>p</i> value
Intraoperative data						
Superior vertebral region, <i>n</i> (%)						
Cervical	1 (4.5)		1 (5.3)		–	0.916
Thoracic	3 (13.6)		2 (10.5)		–	0.922
Thoracolumbar	16 (72.7)		15 (78.9)		–	0.643
Lumbosacral	2 (9.1)		1 (5.3)		–	0.639
Use of instrumentation, <i>n</i> (%)	22 (100)		19 (100)		–	0.999
Number of operated levels	13 (9–13)		13 (8–14)		–	0.922
Duration of surgery, min	260 (170–285)		300 (270–340)		37.45 (–3.22 to 121.68)	0.057
Duration of anesthesia, min	335 (225–355)		368 (225–385)		37.14 (–7.03 to 132.35)	0.054
Fentanyl, µg/kg/h of anesthesia	1.5 (1.36–2.1)		1.3 (1.16–2.19)		–0.01 (–0.39 to 0.36)	0.465
Average BIS	45 (40–48)		49 (47–52)		2.12 (–1.44 to 5.68)	0.14
Mean MAP, mmHg	60 (58–69)		70 (65–74)		12.45 (–0.22 to 16.67)	0.054
Average heart rate, bpm	77 (71–86)		85 (74–100)		6.88 (–2.89 to 15.75)	0.083
Postoperative data						
First oral liquid administration, h	3.5 (3–5.5)		7.25 (6–11)		2.88 (1.68 to 4.13)	0.024
First oral feeding (solid food), h	14 (13.5–21)		20.5 (19–26)		5.18 (0.91 to 6.42)	0.012
Ondansetron usage, mg/kg	0 (0–0.1)		0.08 (0–0.2)		0.09 (–0.24 to 0.21)	0.426
Ondansetron usage, <i>n</i> (%)	9 (40.1)		11 (57.9)		–	0.456
6-min sitting test (6MST), h	54 (46–57)		69 (67–75)		14.14 (5.37 to 20.65)	0.048
6-min walking test (6MWT), h	67 (62–71)		82.5 (80–89)		13.55 (7.19 to 29.87)	0.049
Side effects (V/TSD/RD), <i>n</i>	4/1/2		7/0/1		–	0.894
Discharge home, days	6 (4–9)		8 (7–9)		3.54 (–2.30 to 9.39)	0.066
Short Form Survey (SF-12)						
	<i>n</i>		<i>n</i>			
PCS-12—BS	22	40.7 (±9.4)	19	44.2 (±10.6)	3.54 (–3.75 to 9.20)	0.28
PCS-12—2 month	21	35.1 (±8.8)	19	38.0 (±7.6)	2.88 (–2.39 to 8.16)	0.28
PCS-12—4 year	19	47.5 (±6.6)	17	43.4 (±10.3)	–4.11 (–0.91 to 1.70)	0.15
MCS-12—BS	22	55.8 (±5.8)	19	57.1 (±5.9)	1.32 (–2.31 to 4.95)	0.47
MCS-12—2 month	21	53.8 (±10.6)	19	56.2 (±7.1)	2.36 (–3.37 to 8.08)	0.41
MCS-12—4 year	19	55.1 (±5.2)	17	53.4 (±8.1)	–1.67 (–6.13 to 3.03)	0.48
PCS-12 (BS—2 month)		5.6 (±10.5)		6.2 (±14.5)	0.57 (–2.74 to 8.61)	0.89
PCS-12 (BS—4 year)		0.4 (±12.9)		5.3 (±16.7)	4.92 (–3.94 to 17.78)	0.08
MCS-12 (BS—2 month)		2.0 (±10.9)		0.9 (±7.4)	–1.09 (–7.11 to 4.93)	0.72
MCS-12 (BS—4 year)		8.3 (±19.5)		9.2 (±21.3)	0.99 (–11.93 to 13.92)	0.87

Categorical variables were presented as counts and percentages; continuous variables were expressed as a median and interquartile range (Q1–Q3) or as a mean ± standard deviation

BMI body mass index, *ASA* American Society of Anesthesiologists Physical Status, *n* number of patients, *BIS* bispectral index, *MAP* mean arterial pressure, *HR* heart rate, *V/TSD/R* vomiting/transient sensory disturbances/respiratory depression, *SF-12* the Acute Short-form health survey, *PCS-12* Physical Score, *MCS-12* Mental Score, *BS* before surgery, *2 month* 2 months after surgery, *4 year* four years after surgery, (*BS—2 month*) difference between the assessment before and 2 months after surgery, (*BS—4 years*) difference between the assessment before and 4 years after surgery

Bold values indicate the $p < 0.05$

in the control group. The difference between the groups in the severity of nausea assessed by the NRS at individual time points was: immediately after surgery 0 (±0.0) vs. 2.2 (±0.52), $p=0.0012$; 2 h after surgery 0 (±0) vs. 1.5 (±0.3), $p=0.006$; 6 h after surgery 1.2 (±0.32) vs. 2.7 (±0.56), $p=0.014$; 9 h after surgery 1 (±0.26) vs. 2.3 (±0.34),

$p=0.031$ (Fig. 3). Both groups did not differ with respect to the postoperative administration of i.v. ondansetron and the incidence of vomiting (Table 2). In the lidocaine group, the liquid diet [3.5 (3–5.5) h vs. 7.25 (6–11) h, 95% CI 2.88 (1.68–4.13) h, $p=0.024$] and the solid food [14 (13.5–21) h vs. 20.5 (19–26), 95% CI 5.18 (0.91–6.42) h, $p=0.012$] were

Table 3 Morphine demand

Morphine demand, differentiation between groups depending on body weight and sex						
Variable	Lidocaine	<i>n</i>	Control	<i>n</i>	Difference between groups (95% CI)	<i>p</i> value
Summary morphine demand during whole hospitalization, mg/kg	1.1 (0.7–1.2)	22	1.7 (1.2–2.4)	19	0.58 (0.19 to 0.78)	0.048
Summary morphine demand up to 48 h after surgery, mg/kg	0.89 (0.58–1.31)	22	1.29 (0.79–1.8)	19	0.46 (0.22 to 0.52)	0.0299
POD1, mg/kg	0.58 (0.44–0.7)	22	0.74 (0.65–0.91)	19	0.13 (0.11 to 0.28)	0.0122
Body weight < 40 kg	0.8 (0.58–1.06)	12	0.63 (0.45–0.95)	8	–0.21 (–1.12 to 0.53)	0.53
Body weight > 40 kg	0.5 (0.5–0.6)	10	0.73 (0.56–0.9)	11	0.26 (0.02 to 1.14)	0.0122
Male	0.5 (0.44–0.6)	9	0.65 (0.35–0.72)	8	0.16 (–1.12 to 1.34)	0.67
Female	0.67 (0.56–0.92)	13	0.76 (0.6–1.0)	11	0.02 (–0.97 to 1.23)	0.86
POD2, mg/kg	0.22 (0.2–0.44)	22	0.4 (0.2–0.7)	19	0.16 (–0.11 to 0.25)	0.14
Body weight < 40 kg	0.37 (0.18–0.53)	12	0.27 (0.05–0.75)	8	0.06 (–0.92 to 0.13)	0.67
Body weight > 40 kg	0.25 (0.2–0.29)	10	0.3 (0.16–0.46)	11	0.10 (–0.04 to 0.99)	0.37
Male	0.2 (0.16–0.29)	9	0.25 (0.05–0.7)	8	0.08 (–0.74 to 0.11)	0.88
Female	0.3 (0.2–0.44)	13	0.3 (0.18–0.46)	11	0.01 (–0.57 to 0.04)	0.97
Next days, mg/kg	0.17 (0.0–0.39)	22	0.18 (0.0–0.6)	19	0.007 (–0.06 to 0.40)	0.52
Body weight < 40 kg	0.25 (0.0–0.37)	12	0.16 (0.0–0.76)	8	0.11 (–1.23 to 1.12)	0.49
Body weight > 40 kg	0.25 (0.11–0.39)	10	0.18 (0.09–1.0)	11	0.09 (–0.06 to 1.17)	0.43
Male	0.24 (0.1–0.4)	9	0.13 (0.05–0.73)	8	0.14 (–0.06 to 1.42)	0.84
Female	0.14 (0.0–0.33)	13	0.21 (0.0–1.0)	11	0.21 (–0.06 to 1.53)	0.46
Morphine demand, differentiation in groups depending on body weight and sex						
Variable	Body weight		<i>p</i> value	Sex		<i>p</i> value
Lidocaine						
POD1, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	0.019	Male	Female	0.14
POD2, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	0.15	Male	Female	0.22
Next days, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	0.19	Male	Female	0.79
Control						
POD1, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	0.62	Male	Female	0.23
POD2, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	1.0	Male	Female	0.77
Next days, mg/kg	< 40 kg	> 40 kg	0.87	Male	Female	0.84
Morphine demand in the whole study group depending on sex and body weight						
Variable	Female	<i>n</i>	Male	<i>n</i>	<i>p</i> value	
Summary morphine demand during whole hospitalization, mg/kg	1.32 (1.0–2.1)	24	1.01 (0.8–1.3)	17	0.12	
Summary morphine demand up to 48 h after surgery, mg/kg	1.05 (0.77–1.46)	24	0.76 (0.7–0.9)	17	0.6	
POD1, mg/kg	0.72 (0.58–0.96)	24	0.57 (0.4–0.7)	17	0.03	
POD2, mg/kg	0.3 (0.2–0.45)	24	0.2 (0.1–0.3)	17	0.25	
Next days, mg/kg	0.19 (0.0–0.53)	24	0.15 (0.1–0.4)	17	0.99	
	< 40 kg	<i>n</i>	> 40 kg	<i>n</i>	<i>p</i> value	
Summary morphine demand during whole hospitalization, mg/kg	1.21 (0.95–2.15)	20	1.15 (0.8–1.48)	21	0.74	
Summary morphine demand up to 48 h after surgery, mg/kg	1.03 (0.73–1.65)	20	0.8 (0.67–1.09)	21	0.13	
POD1, mg/kg	0.68 (0.58–1.06)	20	0.6 (0.5–0.73)	21	0.17	
POD2, mg/kg	0.3 (0.13–0.53)	20	0.21 (0.2–0.3)	21	0.37	
Next days, mg/kg	0.08 (0.0–0.43)	20	0.24 (0.1–0.4)	21	0.2	

Categorical variables were presented as counts; continuous variables were expressed as a median and interquartile range (Q1–Q3)

Bold values indicate the $p < 0.05$

POD postoperative day, *n* number of patients

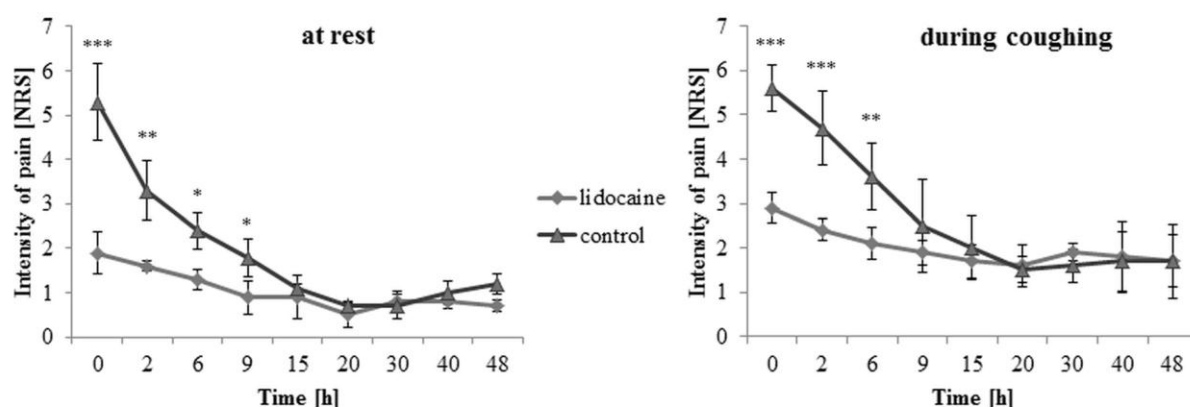


Fig. 2 Numerical Rating Scale (NRS) pain score in both groups, at the rest and during coughing, during the first 48 postoperative hours. The significant difference was found for the mean NRS for pain between the two groups (at rest: main effect time: $p=0.000005$; main effect group: $p=0.0062$; interaction effect: $p=0.041$; during cough-

ing: main effect time: $p=0.0002$; main effect group: $p=0.0014$; interaction effect: $p=0.033$). Data are mean \pm standard deviations. Asterisks represent statistically significant difference between the groups: * <0.05 , ** <0.01 and *** <0.005

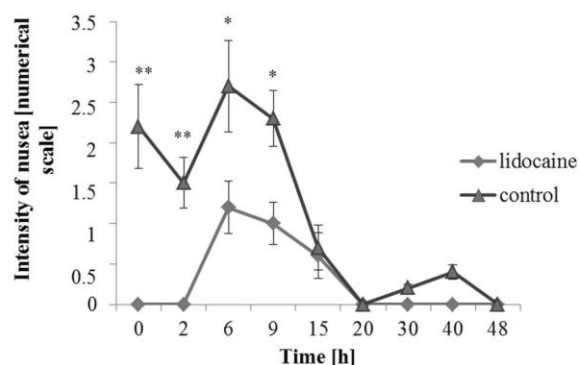


Fig. 3 Numerical Rating Scale (NRS) nausea score in the lidocaine and control groups during the first 48 postoperative hours. The significant difference was found for the mean NRS for nausea between the two groups (main effect time: $p=0.00035$; main effect group: $p=0.0029$; interaction effect: $p=0.0027$). Data are mean \pm standard deviations. Asterisks represent statistically significant difference between the groups: * <0.05 and ** <0.01

introduced sooner (Table 2). The patients anesthetized with lidocaine were faster to assume the erect position [sitting 54 (46–57) h vs. 69 (67–75) h, 95% CI 14.14 (5.37–20.65) h, $p=0.048$; walking: 67 (62–71) h vs. 82.5 (80–89) h, 95% CI 13.55 (7.19–29.87) h, $p=0.049$] (Table 2).

Plasma lidocaine concentrations 30 min after the start of the infusion were 0.549857 (± 0.2079). The highest drug concentration was recorded immediately after surgery 2.821333 (± 0.65) (Table 4). The number of surgery-associated complications were comparable in both groups (Table 2). No signs of local anesthetic systemic toxicity or serious neurological and cardiac disturbances, like dizziness,

Table 4 Plasma lidocaine concentrations

Time	Lidocaine concentration
After 30 min of lidocaine infusion, before skin incision	0.549857 (± 0.2079)
Immediately after surgery	2.821333 (± 0.65)
Six hours after surgery	2.579143 (± 0.7)
Next morning	0.084952 (± 0.08)

Continuous variables were expressed as a mean \pm standard deviation

convulsions, prolonged/refractory hypotension or arrhythmias, respiratory and cardiac arrest were noted in any of patients receiving lidocaine. One patient at the application site had transient sensory disturbances.

There was no statistical difference in hospital stay after surgery between both groups (Table 2). Two months after the operation, no telephone connection was obtained with legal guardians of one patient from the lidocaine group; after a year with two patients from the lidocaine group; after 4 years with three patients from the lidocaine group and two patients from the control group.

The SF-12 generic health survey did not differ between groups, both in terms of physical and mental health concerns before operation, 2 months and 4 years after surgery (Table 2). Preoperative pain moderately or more disturbing normal activities occurred in 17/41 (41.5%) children surveyed. Two months after surgery in 18/40 (45%) patients. Chronic pain affecting the normal activity of children in the whole group to a moderate and greater degree occurred after a year in 14/38 children and after 4 years in 13/36 children. This represents, respectively, 36.8% and 36.1% of the entire study group. There was no significant statistical difference

in the occurrence of preoperative and chronic postoperative pain between the lidocaine and control groups (Table 5).

Discussion

The most important finding of the current study was that the perioperative intravenous infusion of lidocaine reduced by 30% the morphine requirements during the first 48 h after major spine surgery in children. Especially on the first day after surgery, patients in the study group consumed less opioids than those in the control group. We also found that in the first 24 h after surgery in the lidocaine group, patients with higher body weight required less morphine than patients with lower body weight. We noted a lower intensity of the postoperative pain in patients receiving lidocaine, especially for up to 6 h after surgery, when the blood serum lidocaine concentration was maintained between 2 and 3 µg/ml. We observed, that in the entire postoperative period children, who received lidocaine, as a part of the

applied analgesic therapy regimen, had a lower demand for morphine by approximately 35%. We also found a relationship between sex and the opioids demand in the postoperative period: female patients needed more morphine in the first day after surgery than male patients.

In our study, we followed the principles of preventive multimodal analgesia by initiating therapy with analgesics and coanalgetics with diversified mechanisms of action prior to noxious stimulus appearance, and continuing the treatment during and after surgery [19]. Such a procedure, ensuring multidirectional protection of central nervous system from the intraoperative increased afferent nociceptive stimulation and reduction of peripheral and central sensitization, was aimed to improve the postoperative analgesia and prevent the development of chronic postoperative pain [4]. The analgesic effect of lidocaine is diversified. This drug has peripheral and central actions, which reduces neural responses to pain. Animal studies show that systemic lidocaine alters conduction in neurons of the dorsal horn, dorsal root ganglion and hyperexcitable neuromas without producing nerve conduction block [20]. In vitro, a low dose of lidocaine inhibits voltage-gated sodium channels (VGSC), the glycinergic system, some potassium channels and G-protein coupled receptors, while the higher—voltage-gated calcium channels, NMDA receptors and other potassium channels [21]. After damage to peripheral nerves, there is a high expression of sodium channels on their cell membranes which causes persistent spontaneous discharges that maintain the central nervous system in a state of hyperactive [22]. Lidocaine probably by the inhibition of Na channels (all isoforms) as well as NMDA and G-protein-coupled receptors suppresses spontaneous impulses generated from injured nerve fibers and the proximal dorsal root ganglion [23].

Lidocaine also reduces neurogenic inflammation at the site of tissue injury, by inhibiting granulocyte migration, and reducing the release of lysosomal enzymes and thus pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [24]. This effect probably is achieved by inhibition of VGSC, G-protein coupled receptors and ATP-sensitive potassium channels. This systemically administered local anesthetic also has a desensitizing effect on TRP (transient receptor potential) channels, which are key components in nociception and neurogenic inflammation, what explains its long-lasting analgesic effect [21, 25]. Lidocaine limits peripheral and central sensitization. This antihyperalgesic effect is mainly the result of suppression of the neuro-inflammatory response to pain, blockade of neural transmission, inhibition of NMDA receptor and modulation of the glycinergic system [21, 26, 27]. Low-dose lidocaine improves glycinergic signaling, and high dose inhibits it. Its metabolites: *N*-ethylglycine (NEG) is a substrate of the glycine reuptake transporter, and monoethylglycinexylidide (MEGX) inhibits the glycine transporter [27]. Recent studies report that perioperative

Table 5 Answers to question five from Acute Short-form (SF-12) health survey: during the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

Variable	Lidocaine	Control	<i>p</i> value
Before surgery, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 19	
Not at all	7 (31.8)	9 (47.4)	0.87
A little bit	5 (22.7)	3 (15.8)	
Moderately	8(36.4)	5 (26.3)	
Quite a bit	1 (4.5)	1 (5.3)	
Extremely	1 (4.5)	1 (5.3)	
Two months after surgery, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 19	
Not at all	4 (19.04)	4 (21.05)	0.11
A little bit	4 (19.04)	10 (52.6)	
Moderately	10 (47.6)	4 (21.05)	
Quite a bit	3 (14.3)	1 (5.3)	
Extremely	0 (0)	0 (0)	
One year after surgery, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 19	
Not at all	8 (42.1)	3 (15.8)	0.56
A little bit	3 (15.8)	10 (52.6)	
Moderately	7 (36.8)	4 (21.1)	
Quite a bit	1 (5.3)	2 (10.5)	
Extremely	0 (0)	0 (0)	
Four years after surgery, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 17	
Not at all	7 (36.85)	4 (23.5)	0.53
A little bit	7 (36.85)	5 (29.4)	
Moderately	5 (26.3)	7 (41.2)	
Quite a bit	0 (0)	1 (5.9)	
Extremely	0 (0)	0 (0)	

Categorical variables were presented as counts and percentages
n number of patient

infusion of lidocaine may also have an analgesic effect by affecting postoperative serum concentrations of endocannabinoids, *N*-acylethanolamines (NAE) and endogenous opioids: β -endorphin, enkephalin and dynorphin [28, 29].

Numerous studies and meta-analyses have shown a positive effect of the perioperative systemic lidocaine administration in adults on the postoperative analgesia, gastrointestinal recovery and duration of hospitalization in major surgery [9, 10, 13, 17, 21, 30]. However recent meta-analyses suggest that lidocaine exerts a positive analgesic effect only in abdominal surgery [11, 12]. Benefits of lidocaine usage in spine surgery in adults have not been thoroughly investigated yet [3, 16, 31, 32]. The results of the few studies conducted in the adults population are ambiguous: Farag et al. reported that i.v. lidocaine significantly improved the postoperative analgesia, and patients undergoing complex spine surgery receiving lidocaine had significantly higher physical SF-12 scores, evaluated one month and three months after surgery than from the placebo group; there were no differences between the groups in PONV intensity and time of hospitalization [3]; Kim et al. found that i.v. lidocaine decreased the severity of the postoperative pain, the consumption of opioids and reduced the length of hospital stay after microdiscectomy surgery [32]; Ibrahim et al. reported that lidocaine significantly reduced hospitalization time and the postoperative pain for up to three months after spine fusion surgery [16]. Dewiter et al. observed no effect of lidocaine on the postoperative pain severity, morphine requirements, PONV, the intensity of the postoperative inflammatory reaction, the hospitalization time and quality of life evaluated one month postoperatively. In the subgroup of patients aged 12–18 years undergoing scoliosis correction, they did not notice significant difference in the mean opioid consumption within the first 24 h after surgery between the lidocaine and the placebo groups [31].

Our study is one of the first to determine the use of intravenous continuous lidocaine infusion in the perioperative period in children. The strength of this study was the small heterogeneity of the group: all our patients were of a similar age, without chronic analgesic treatment before surgery, not burdened with serious diseases causing organ failure, underwent extensive surgery with instrumentation of several levels of the spine. Our type of anesthesia differed from that of the other spine trials. In the anesthesia protocol, according to the principle of multimodal analgesic therapy, in addition to fentanyl and morphine, we used several analgesics and co-analgesics like acetaminophen, metamizole, dexamethasone and gabapentin. Each of these non-opioid pain medications and adjuvants spontaneously reduces the need for morphine. These drugs were a fixed point in the anesthesia protocol in both the study and control groups; therefore, their own effect on the morphine demand did not distinguish between both groups.

Our results showed that systemic lidocaine improved the postoperative gastrointestinal function. The average time of the first intake of liquid diet and solid food in children from the lidocaine group was significantly shorter in comparison with the control group. Patients from the lidocaine group also showed less severe postoperative nausea, especially during the first 9 h after surgery, and the frequency of vomiting and the supply of antiemetics was lower, although without statistical difference. As it is known, the transient postoperative gastrointestinal obstruction is caused by: enteritis-evoking cytokines, that are released to the circulating blood in consequence of surgical trauma; the activation of the sympathetic system and the opioid therapy [1, 29]. Lidocaine, most likely through decreased opioid requirements, anti-inflammatory properties and direct inhibition of sympathetic celiac plexus, accelerates restoring normal gastrointestinal function [14, 17, 30].

The proper treatment of pain, limited opioid consumption and less intensity of PONV probably increases the postoperative comfort experienced by patients, which allows for their effective early rehabilitation. We found that the functional walking capacity as measured by a 6MWT (6-min walking test) distance increased significantly in lidocaine-treated children. Finally, we observed that lidocaine reduced the time of hospitalization by an average of 2 days. This result, however, is statistically insignificant, which may be an effect of low numbers of subjects in the groups. Our observations are in line with a Cochrane review made by Kranke et al. confirming the benefits of administration of systemic lidocaine on recovery of bowel function allowing for earlier rehabilitation and shortening the time of hospitalization [17].

Another strong point of our study was determining the quality of life in groups 2 months and 4 years after surgery, and comparing them with baseline values before surgery. To date, there are no studies investigating the perioperative intravenous lidocaine administration, in which the patient's quality of life assessment was performed at such long time after surgery and compared to preoperative values. However, we did not find any differences between the groups, both in terms of physical and mental health concerns at the above-mentioned time points, also with respect to baseline data. Analyzing the fifth point of the SF-12 scale, we assessed the extent to which pain affected children's daily activities. We noticed, that chronic pain to a moderate or higher degree, affected normal activity in more than 35% of children 1 and 4 years after surgery, but we also did not find a significant statistical difference between the studied groups.

The strength of our study was to determine the concentration of lidocaine in the blood during its administration. The optimal plasma concentration of lidocaine and the duration of the infusion required to obtain the best analgesic effect are still unknown. Different receptors

and channels are modulated at different plasma lidocaine levels; therefore, it is unclear whether the blood level of lidocaine correlates with analgesic effects in a dose-dependent manner [21]. So far, no studies have been carried out yet to determine the optimal dose, infusion time and lidocaine plasma levels in children which guarantee the best clinical effect. Using the dose and duration of lidocaine treatment described to be effective in other clinical trials, we obtained serum lidocaine concentrations between 2 and 3 µg/ml during its infusion. No signs of local anesthetic systemic toxicity or serious neurological and cardiac disturbances were noted in any of the patients receiving lidocaine.

Limitations

Our study has many limitations. First, after surgery, morphine consumption was recorded once a day and converted to mg/kg/24 h. Both, the time of application of the first rescue dose after surgery and the total daily number of rescue doses, were not recorded. Second, it should be noted that the aim of our study was to assess the effect of lidocaine, as an element of multimodal therapy, on opioid requirements during the first 48 h postoperative in pediatric patients undergoing major spine surgery. It has not been studied how lidocaine can reduce the morphine demand: whether through its own activity or through synergistic action with other painkillers administered in a multimodal therapy regimen. Third, the questionnaire assessing the quality of life of patients was not completed by children, only by parents. The parental pain catastrophizing and anxiety sensitivity were not evaluated in any validated test, and could have a significant impact on the assessment of the child's state of health and experiences of pain. In addition, we did not receive a response from all respondents 2 months, 1 and 4 years after the operation due to a lack of telephone communication. Fourth, the study was based only on the primary endpoint. It is possible that increasing the number of patients examined will affect the secondary outcomes. Fifth, the study was carried out in one research center. A small number of patients in each group may lead to underestimation of the possible association between the variables (type II error). Designing a multi-center, prospective, randomized trial, with increased sample size and improved statistical power is necessary to overcome these and other possible similar limitations.

Conclusions

Introducing the principles of preventive multimodal analgesic therapy is necessary to ensure appropriate comfort of the patient both immediately and late after surgery. Achieving

this is extremely difficult in children subjected to major surgical procedures where regional anesthesia techniques are controversial. Perioperative lidocaine administration seems to reduce the morphine demand in the postoperative period and accelerate convalescence of pediatric patients after major spine surgery.

Acknowledgements Assistance with this article: none

Funding This publication was prepared without any external sources of funding.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Shapiro G, Green DW, Fatica NS, Boachie-Adjei O. Medical complications in scoliosis surgery. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:36–41.
- Rusy LM, Hainsworth KR, Nelson TJ, Czarnecki ML, Tassone JC, Thometz JG, et al. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1393–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d41dc2>.
- Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, et al. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*. 2013;119(4):932–40. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318297d4a5>.
- Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):85S–93S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000671>.
- Mergeay M, Verster A, Van Aken D, Vercauteren M. Regional versus general anesthesia for spine surgery. A comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2015;66(1):1–9.
- Choudhry DK, Brenn BR, Sacks K, Shah S. Evaluation of gabapentin and clonidine use in children following spinal fusion surgery for idiopathic scoliosis: A retrospective review. *J Pediatr Orthop*. 2017. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000989>
- Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, et al. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(5):572–9. <https://doi.org/10.1111/aas.12304>.

8. Choi YS, Shim JK, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(1):9–14. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318246d1a9>.
9. Khan JS, Yousuf M, Victor JC, Sharma A, Siddiqui N. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;28:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.07.007>.
10. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth*. 2017;11:177–84.
11. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):770–83. <https://doi.org/10.1093/bja/aew101>.
12. González MM, Altermatt F. Is intravenous lidocaine effective for decreasing pain and speeding up recovery after surgery? *Medwave*. 2017;17(9):e7121. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.09.7121>.
13. Yousefshahi F, Predescu O, Francisco AJ. The efficacy of systemic lidocaine in the management of chronic pain: a literature review. *Anesth Pain Med*. 2017;7(3):e44732. <https://doi.org/10.5812/aapm.44732>.
14. Tauzin-Fin P, Bernard O, Sesay M, Biaias M, Richebe P, Quinart A, et al. Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(3):366–72. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.137269>.
15. De Oliveira GS, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2012;115(2):262–7. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318257a380>.
16. Ibrahim A, Aly M, Farrag W. Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0229. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010229>.
17. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>.
18. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1171–8.
19. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248–73. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030>.
20. Sotgiu ML, Biella G, Castagna A, Lacerenza M, Marchettini P. Different time-courses of i.v. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. *NeuroReport*. 1994;5(8):873–6.
21. van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(5):655–74. <https://doi.org/10.1002/ejp.794>.
22. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain*. 2002;18(4):216–33.
23. Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology*. 1991;74(5):934–6.
24. Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidder H, Tal R, et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(2):226–33.
25. Docherty RJ, Ginsberg L, Jadoon S, Orrell RW, Bhattacharjee A. TRPA1 insensitivity of human sural nerve axons after exposure to lidocaine. *Pain*. 2013;154(9):1569–77.
26. Gronwald C, Vegh V, Hollmann MW, Hahnenkamp A, Garaj V, Hahnenkamp K. The inhibitory potency of local anesthetics on NMDA receptor signalling depends on their structural features. *Eur J Pharmacol*. 2012;674(1):13–9.
27. Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, Schlösser L, Jadasz J, Kürty P, et al. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: a novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology*. 2012;116(6):1404 (Erratum).
28. Kościelniak-Merak B, Batko I, Fleszar M, Kocot-Kępska M, Gamian A, Kobylarz K, et al. Effect of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on serum levels of endocannabinoids and related *N*-acylethanolamines in children. *Miner Anesthesiol*. 2019. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13703-0>.
29. Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztéfko K, Kocot-Kępska M, Tomasik PJ. Impact of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on postoperative serum levels of endogenous opioids in children. *Curr Pharm Des*. 2019;25(30):3209–15. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190718153209>.
30. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58(1):22–37. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9407-0>.
31. Dewinter G, Moens P, Fieuws S, Vanaudenaerde B, Van de Velde M, Rex S. Systemic lidocaine fails to improve postoperative morphine consumption, postoperative recovery and quality of life in patients undergoing posterior spinal arthrodesis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;118(4):576–85. <https://doi.org/10.1093/bja/aex038>.
32. Kim KT, Cho DC, Sung JK, Kim YB, Kang H, Song KS, et al. Intraoperative systemic infusion of lidocaine reduces postoperative pain after lumbar surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spine J*. 2014;14(8):1559–666. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.031>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Kraków, dnia 18.05.2020

Mgr Barbara Kościelniak - Merak
Zakład Biochemii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” opublikowanej przez *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 30% i polegał na:

- współtworzeniu bazy danych,
- przeprowadzaniu analiz statystycznych,
- współuczestnictwie w interpretacji uzyskanych wyników,
- współuczestnictwie w opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołoperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.

Barbara Kościelniak - Merak

(podpis współautora)

Cracow, date 18.05.2020

MSc Barbara Kościelniak - Merak
Department of Clinical Biochemistry,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College,
Cracow, Poland

Co-authorship statement

As a co-author of the publication: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” published by Pharmacological Reports 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, I declare that my own substantial contribution to this publication is 30% and consists of:

- co-creation the database,
- conducting statistical analysis,
- participation in the interpretation of work results,
- participation in the preparation of the manuscript.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.

Barbara Kościelniak - Merak

(co-author's signature)

Kraków, dnia...12.05.2020

Dr hab. n. med. Przemysław Tomasik, prof. UJ
Zakład Biochemii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” opublikowanej przez *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- konsultacjach klinicznych,
- współuczestnictwie w opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołoperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy.,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.



(podpis współautora)

Cracow, date 12.05.2020

Prof. Przemysław Tomasik
Department of Clinical Biochemistry,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College,
Cracow, Poland

Co-authorship statement

As a co-author of the publication: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” published by *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, I declare that my own substantial contribution to this publication is 5% and consists of:

- participation in the development of the project concept,
- clinical consultations.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals. I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.



(co-author's signature)

Kraków, dnia 13.05.2020

Dr hab. n. med. Krzysztof Kobylarz, prof. UJ
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii.
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” opublikowanej przez *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- współtworzeniu bazy danych
- konsultacjach klinicznych
- krytycznej recenzji manuskryptu i ostatecznej akceptacji przed publikacją.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowywaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołooperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.


.....
(podpis współautora)

Cracow, date. 13.05.2020

Prof. Krzysztof Kobylarz
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College
Cracow, Poland

Co-authorship statement

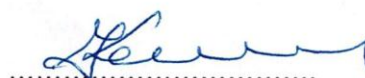
As a co-author of the publication: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” published by Pharmacological Reports 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, I declare that my own substantial contribution to this publication is 5% and consists of:

- co-creating the database,
- clinical consultations,
- critical manuscript reviews and final acceptance before publication.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept,
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.



(co-author's signature)

Kraków, dnia 11.05.2020

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek
Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
nr 1 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

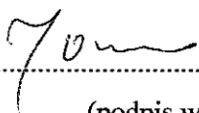
Jako współautor pracy: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” opublikowanej przez *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- współuczestnictwie w opracowaniu koncepcji projektu,
- konsultacjach klinicznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołoperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.


.....
(podpis współautora)

Cracow, date...11.05.2020

Prof. Jerzy Wordliczek
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
Jagiellonian University Medical College,
Cracow, Poland

Co-authorship statement

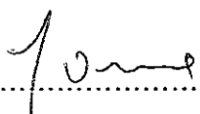
As a co-author of the publication: „*Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study*” published by *Pharmacological Reports* 2020 Apr 15. doi: 10.1007/s43440-020-00100-7, I declare that my own substantial contribution to this publication is 5% and consists of:

- participation in the development of the project concept,
- clinical consultations.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.


.....
(co-author's signature)

Publikacja 2

Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik P, Kobylarz K.

**Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile
in children undergoing major spine surgery.**

Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: 10.12659/MSM.919971

Received: 2019.09.08
Accepted: 2020.01.06
Available online: 2020.01.25
Published: 2020.03.21

Lidocaine Reduces Sevoflurane Consumption and Improves Recovery Profile in Children Undergoing Major Spine Surgery

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABDEF 1 **Ilona Batko**
CE 2 **Barbara Kościelniak-Merak**
AE 2 **Przemysław J. Tomasik**
A 1,3 **Krzysztof Kobylarz**

1 Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Children's Hospital, Cracow, Poland
2 Department of Clinical Biochemistry, Pediatrics Institute, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland
3 Department of Anesthesiology and Intensive Care, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland

Corresponding Author: Ilona Batko, e-mail: ilona.batko@poczta.onet.pl
Source of support: Departmental sources

Background: Intravenous lidocaine administered during surgery improves postoperative outcomes; however, few studies have evaluated the relationship between intravenous lidocaine and volatile anesthetics requirements. This study assessed the effects of lidocaine treatment on sevoflurane consumption and postoperative consciousness disorders in children undergoing major spine surgery.

Material/Methods: Patients were randomly divided into 2 treatment groups: lidocaine and placebo (control). The lidocaine group received lidocaine as a bolus of 1.5 mg/kg over 30 min, followed by a continuous infusion at 1 mg/kg/h to 6 h after surgery. The following data were assessed: end-tidal sevoflurane concentration required to maintain a bispectral index BIS between 40 and 60, intraoperative blood pressure, heart rate, demand for fentanyl, and consciousness level assessed after surgery using the Richmond Agitation-Sedation Scale. Any treatment-related adverse events were recorded.

Results: Compared to the control group, lidocaine treatment reduced by 15% the end-tidal sevoflurane concentration required to maintain the intraoperative hemodynamic stability and appropriate level of anesthesia (P=0.0003). There were no intergroup differences in total dose of fentanyl used, average mean arterial pressure, or heart rate measured intraoperatively. The postoperative level of patient consciousness did not differ during the first 6 h between groups. After 9 h, more patients in the control group were still sleepy (P=0.032), and there were fewer perioperative complications in the lidocaine group.

Conclusions: Lidocaine treatment decreases sevoflurane consumption and improves recovery profiles in children undergoing major spine surgery.

MeSH Keywords: **Adjuvants, Anesthesia • Consciousness Disorders • Intensive Care Units, Pediatric • Lidocaine • Spinal Fusion**

Full-text PDF: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/919971>

 2734  2  4  23



Background

The perioperative administration of intravenous (IV) lidocaine improves postoperative analgesia, accelerates restoration of normal gastrointestinal function, allows for earlier mobilization of the patients, and improve their postoperative quality of life [1]. The systemic use of lidocaine also reduces the requirement of intravenous anesthetic agents [2], but its effect on the intraoperative usage of sevoflurane and on postoperative consciousness disorders has not yet been carefully characterized. Animal studies have shown that IV lidocaine reduces the minimal alveolar concentration (MAC) of volatile anesthetic agents [3], which may have important clinical implications for the optimal and safe administration of anesthesia in humans. To date, few studies have evaluated the relationship between IV lidocaine and volatile anesthetics requirements in surgical patients [4–9]. There are also no reports in the literature describing the relationship between the use of lidocaine and the intraoperative request for sevoflurane or the postoperative level of sedation in children undergoing major operations.

Objective

The objective of this study was to evaluate the effect of IV lidocaine infusion on intraoperative sevoflurane consumption, postoperative consciousness level, and safety of use in pediatric patients undergoing major spine operations.

Material and Methods

The protocol of the study was approved on 28 05 2015 by the Jagiellonian University Bioethical Committee [No. 122.6120.89.2015]. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All the parents or legal guardians of the patients, as well as patients over 16 years of age, provided written informed consent prior to inclusion in the study.

Participants

All patients undergoing spine surgery between May 2015 and June 2016 were assessed for study eligibility. Inclusion criteria were multilevel spine surgery, the American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status <3, and age below 18 years. The exclusion criteria were allergy to topical anesthesia agents, liver disease, renal impairment, epilepsy, planned long-term postoperative mechanical ventilation, body mass index (BMI) >30, chronic opioid therapy, medical history of organ transplant, arrhythmia, and long QT syndrome.

Randomization

We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Patients were randomized to the lidocaine or the control group using a computer-generated random numbers table. The randomization sequence was generated by a hospital pharmacist who was not involved with the study. Before the surgery, an appropriately coded syringe was prepared by a hospital pharmacist, which contained a blinded fluid (BF): either Fresenius multi-electrolyte fluid (Fresenius Kabi, Warsaw, Poland) or lidocaine 20 mg/ml (Lignocainum hydrochloricum WZF 2%: Polfa S.A. Warsaw, Poland). In the lidocaine group, patients received IV infusion of lidocaine (a bolus of 1.5 mg/kg over 30 min before skin incision, followed by infusion of 1 mg/kg/h up to 6 h after surgery), and in the control group patients received an equal volume of placebo. The anesthesiologists, surgeons and medical personnel responsible for perioperative patient care, as well as the patients themselves, were blind to the treatment administered. The study coordinator was responsible for maintaining the flow of the study.

Protocol of the study

Intraoperative management

The general anesthesia and the perioperative management protocol were identical in the lidocaine and the control groups, according to a predetermined standard. Four hours before surgery, the first dose of oral gabapentin (Gabapentin Teva, Teva Pharmaceuticals, Warsaw, Poland) (15 mg/kg, max. 600 mg) was given. In the induction to the general anesthesia, fentanyl 1 µg/kg (Fentanyl, Polfa, Poland), propofol 2 mg/kg (Plofed, Polfa S.A. Warsaw, Poland) and rocuronium 0.6 mg/kg (Roqurum, Jelfa S.A., Jelenia Góra, Poland) were used. Half an hour before the skin incision, the following medications were given: dexamethasone

0.1 mg/kg (Dexaven, SUN-FARM, Łomianki, Poland), acetaminophen 15 mg/kg (Paracetamol Kabi, Fresenius Kabi, Warsaw, Poland), and a BF as a bolus of 0.075 ml/kg over 30 min. After tracheal intubation, anesthesia was based on the supply of inhaled oxygen, air, and sevoflurane (Sevorane, AbbVie, Warsaw, Poland).

Fentanyl was administered in fractionated doses for the prevention and treatment of intraoperative pain. The first intravenous dose of 0.1 mg/kg morphine (Morphini Sulfas WZF, Polfa S.A. Warsaw, Poland) was given at the beginning of anesthesia and the second was given at the end. BF was administered intravenously at a rate of 0.05 mg/kg/h throughout the operation and for 6 h after surgery.

Extended monitoring was used, including continuous ECG, the invasive arterial blood pressure measurement, pulse oximetry, end-tidal sevoflurane concentration (ET-Sevo) measured in the exhaled air, body temperature, diuresis, and assessment of blood biochemistry parameters. The depth of anesthesia was monitored using a BIS monitor (bispectral index – a compact module BISx Power Link™, Warsaw, Poland). Sevoflurane concentration was adjusted according to the hemodynamic and BIS values. The ventilatory frequency was adjusted to obtain an end-tidal carbon dioxide concentration (ET-CO₂) between 35 and 40 mmHg. Intraoperatively hypotension was treated with fluid therapy and iv dopamine infusion, if necessary. The neuromuscular blockade was assessed by measuring the train-of-four (TOF) and was reversed by sugammadex (Bridion, Hoddesdon, UK), if necessary.

After the operation was completed, the patient was extubated in the operating room and then transferred to the Intensive Care Unit (ICU).

Postoperative management

Using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), the medical staff assessed the postoperative level of consciousness. The rating was performed immediately after surgery and at 2, 6, 9, 15, 24, 30, 40, and 48 h postoperatively. Any possible adverse events of therapy were monitored and recorded in the patient's documentation.

During treatment of postoperative pain, IV morphine (concentration— 1 mg/ml) was administered for the first 2 days as patient-controlled anesthesia (PCA). In the first 16 h, morphine was administered as bolus and a background infusion of 0.5–1 mg/h (on the night immediately after surgery). The bolus was 1 mg, blockade for 15 min, maximum dose 0.03 mg/kg/4 h. In the following hours, morphine was administered only as bolus.

If the NRS for pain exceeded 3, an additional bolus of morphine was given by a nurse. Later, morphine was given in subcutaneous boluses 0.1 mg/kg, depending on demand. The following non-opioid analgesic agents were given intravenously in the first dose during the operation: acetaminophen 15 mg/kg every 6 h and metamizole 0.5–1 g every 8 h (Pyralgin, Polpharma S.A, Starogard Gdański, Poland). Oral gabapentin 5 mg/kg (max. 300 mg per dose) was administered every 8 h for 3 consecutive days.

Study outcomes

The primary aim of this study was to assess the effects of intraoperative IV lignocaine on ET-Sevo concentration required to maintain hemodynamic stability and the appropriate level of anesthesia during spine surgery in children. The secondary

objectives were to assess the effect of perioperative administration of systemic lidocaine on postoperative patient consciousness disorders and to assess the possible adverse effects of lidocaine use.

Laboratory analysis

Perioperatively, at 4 timepoints (before skin incision, after completion of surgery, 6 h after surgery, and on the next morning) blood samples were collected from the arterial line. Routine biochemistry parameters were measured using a Vitros®5600 (Ortho Clinical Diagnostic, Raritan, USA) analyzer, and routine hematology parameters were determined using a Sysmex XN-1000 hematological analyzer (Sysmex Corp., Japan). Plasma concentrations of lidocaine were measured using modified sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from Neogen Corporation (Lexington, USA). The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 5.2% and 6.7%, respectively, and the detection range was 0.005–10.0 µg/ml. Assay was performed without knowledge of whether the sample was from the control or the lidocaine group.

Statistical analysis

The intergroup differences were compared using the t-Student or t-Welch test, depending on variance equality (variance equality was assessed by the Levene test) for variables with normal distribution. The Mann-Whitney U test was performed for continuous variables with a distribution other than normal. Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were compared by the Fisher exact test. Additionally, within-group comparisons made over time using repeated measures analysis of variance (ANOVA) with the Bonferroni post hoc test, when necessary. The correlation between laboratory results was evaluated by the Pearson correlation test or the Spearman rank-order correlation test, with the Bonferroni correction adjusted for the total number of analyses. The significance level in all analyses was set to $\alpha=0.05$ and the power needed to detect significant inter- and intra-groups differences was 96–99%. The calculations were done with STATISTICA v.13.5 software (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Results

Of 66 patients assessed for eligibility, 41 were recruited for our study: 22 of them were randomized to the lidocaine group and 19 to the control group (Figure 1). There were no differences in the remaining variables characterizing patients, surgical procedures, and the general anesthesia course in both groups (Tables 1, 2). During surgery, we observed that the mean end-tidal sevoflurane concentration (ET-Sevo) required to maintain the intraoperative hemodynamic stability and a

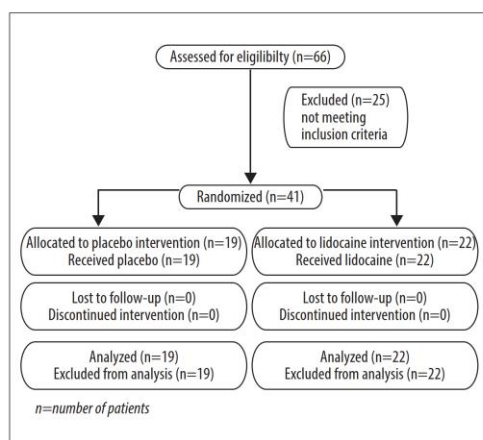


Figure 1. Patient flow chart.

bispectral index (BIS) of 40–60 was about 15% lower in the lidocaine group compared to the control group ($P=0.0003$) (Table 2, Figure 2). We did not note differences between groups in regard to the total dose of fentanyl, the average mean arterial pressure, or heart rate measured intraoperatively (Table 2). We found that during surgery, only 1 patient in the control group required extra cardiovascular support of the infusion of dopamine. We found no significant differences

in the amount of fluid infused during surgery or perioperative total amounts of packed red blood cells (PRBCs) and fresh frozen plasma (FFP) administered. The lidocaine concentration in the blood was within a safe range ($<5 \mu\text{g/ml}$) at each measurement point (Figure 3). In the postoperative period, we observed that awareness assessed using the RASS did not differ between groups during the first 6 h, while at 9 h we noted significantly better consciousness level in children in the lidocaine group compared to the control group ($P=0.032$) (Figure 4). We noted lower morphine requirements in the initial 48 h in the lidocaine group ($P=0.03$) compared to the controls (Table 2). There were no differences in perioperative complications between groups ($P>0.5$) (Table 2).

Discussion

The most important finding of the present study was that the loading dose of IV lidocaine followed by the intraoperative infusion reduced by 15% the mean ET-Sevo concentration required to maintain the hemodynamic stability and the appropriate level of anesthesia during spine surgery in children. These observations agree with results of other studies that analyzed the beneficial effect of lidocaine on intraoperative sevoflurane and desflurane consumption in non-spine surgery in adults. Saadawy et al. [6] reported that, in laparoscopic cholecystectomy, lidocaine decreased the mean ET-Sevo concentration by

Table 1. Demographic characteristics and type of surgeries.

Variable	Lidocaine <i>n</i> =22	Control <i>n</i> =19	P value
Age, years	13 (8–15)	13 (9–15)	0.986
Females, <i>n</i> (%)	13 (59.1)	11 (57.9)	0.938
SDS-BMI	18.3 (14.6–22.8)	18.7 (14.7–23.3)	0.989
ASA <i>n</i> (%)			
I	10 (45.5)	10 (52.6)	0.646
II	12 (54.5)	9 (47.4)	0.645
Superior vertebral region, <i>n</i> (%)			
Cervical	1 (4.5)	1 (5.3)	0.916
Thoracic	3 (13.6)	2 (10.5)	0.207
Thoracolumbar	16 (72.7)	15 (78.9)	0.643
Lumbosacral	2 (9.1)	1 (5.3)	0.639
Surgical range, number of vertebrae	13 (9–13)	13 (8–14)	0.922
Number of vertebrae with anchored instrumentation, <i>n</i>	7 (4–8)	7 (6–8)	0.83

Categorical variables were presented as counts and percentages; continuous variables were expressed a median and interquartile range (IQR). BMI – body mass index; ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status I–II; *n* – number of patients.

Table 2. Perioperative data.

Variable	Lidocaine n=22	Control n=19	P value
Intraoperative data			
Time of operation, min	260 (170–285)	300 (270–340)	0.057
Time of anesthesia, min	335 (225–355)	365 (330–400)	0.054
Fentanyl use, µg/kg/h of anesthesia	1.5 (1.36–2.1)	1.3 (1.16–2.19)	0.465
Mean end-tidal sevoflurane concentration, vol%	1.83 (1.63–1.9)	2.19 (2.06–2.33)	0.0003
Mean BIS	45 (40–48)	49 (47–52)	0.14
Mean MAP, mmHg	60 (58–69)	70 (65–74)	0.054
Mean HR, n/min	77 (71–86)	85 (74–100)	0.083
Hematocrit level,%	34.5 (26–37)	30 (26–33)	0.121
Glucose concentration, mmol/l	6.8 (5.4–7.9)	7.1 (6.5–7.2)	0.623
Lactates concentration, mmol/l	1.5 (1–1.9)	1.4 (1–1.8)	0.856
Base excess (BE), mEq/l	1.3 (0.1–2.5)	–0.35 (–2.0–1.6)	0.18
Cardiovascular support of the infusion of dopamine, n	0	1	N/S
PRBCs transfusion (intra- and postoperative), ml/kg	12.2 (6.5–23.2)	12.5 (8.1–29.4)	0.245
FFP transfusion (intra- and postoperative), ml/kg	12.3 (6.2–15.4)	12.1 (4.4–16.4)	0.913
The amount of fluid infused during surgery (crystalloid) ml/kg	40.7 (27.9–55.7)	42.6 (32.1–68.1)	0.6
Morphine usage up to 48 h postoperatively, mg/kg	0.9 (0.6–1.3)	1.3 (0.8–1.8)	0.030
Postoperative complications, n (%)			
Disturbed carbohydrate metabolism in diabetic patients	0	1	0.275
Recurrent urinary tract infections with interstitial nephritis	0	1	0.275
Opioid-induced respiratory depression	2	1	0.639
Pneumonia	1	1	0.916
Reoperation associated with faulty implants	1	2	0.463
Surgical wound infection	0	1	0.275
Sensory disturbances due to incorrect body positioning	1	1	0.916
Transient sensory disturbances in the extremity where lidocaine was administered	1	0	0.346

Categorical variables were presented as counts and percentages; continuous variables were expressed as a median and interquartile range (IQR). BIS – bispectral index; MAP – mean arterial pressure; HR – heart rate; BE – base excess; PRBCs – packed red blood cells; FFP – fresh frozen plasma; n – number of patients; N/S – no statistical difference.

about 48%, without significant differences in intraoperative mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) compared to the placebo group. In breast plastic surgery, Choi et al. [7] found a 5% reduction in mean ET-Sevo concentration in patients receiving IV lidocaine. Kaba et al. [5] reported significantly lower MAP, HR, and mean ET-Sevo concentration (by 36%) when IV lidocaine was administered in laparoscopic colectomy.

During open radical prostatectomy, Weinberg et al. [9] found that the ET-Sevo concentration required to maintain anesthesia was 21% lower in the lidocaine group, with a simultaneous significant reduction in the intraoperative systolic blood pressure, MAP, and HR. Kaba et al. [5] found that the mean end-tidal desflurane concentration was 18% lower in the lidocaine group in a study of patients undergoing elective colon

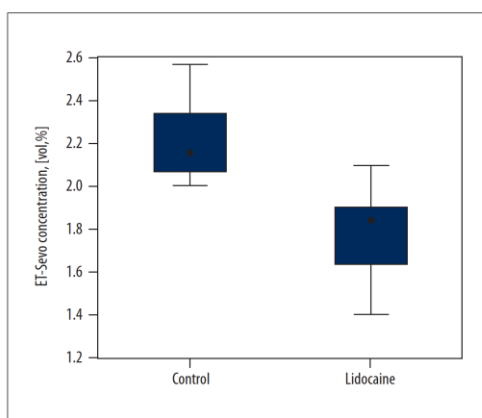


Figure 2. The mean end-tidal sevoflurane concentration (ET-Sevo) required to maintain intraoperative hemodynamic stability and a bispectral index (BIS) of 40–60.

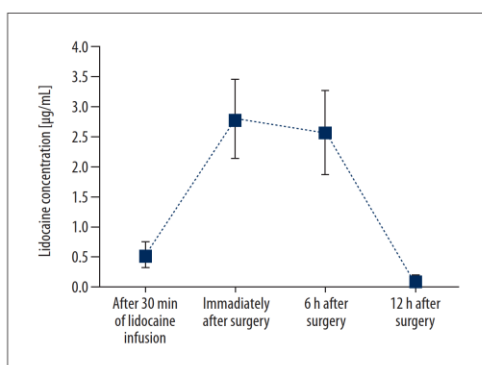


Figure 3. Blood serum lidocaine concentration.

surgery. The plasma concentrations of lidocaine in the above-mentioned studies were similar to those in the present study. The requirement of volatile anesthetics may depend on the way lidocaine is administered – it was reported that the mean MAC of sevoflurane was 12% lower when lidocaine was administered in continuous infusion compared to patients receiving only a loading dose in elective surgery [8]. Regardless of the route of administration, either epidural or intravenous, lidocaine has been shown to reduce the need for volatile anesthetics [4,10]. In the only published study that investigated the perioperative administration of IV lidocaine in adults undergoing spine surgery, no effects of this drug on the intraoperative use of volatile anesthetic were observed [11]. To the best of our knowledge, there are no published studies evaluating the effect of IV lidocaine on sevoflurane requirements of during surgery in children.

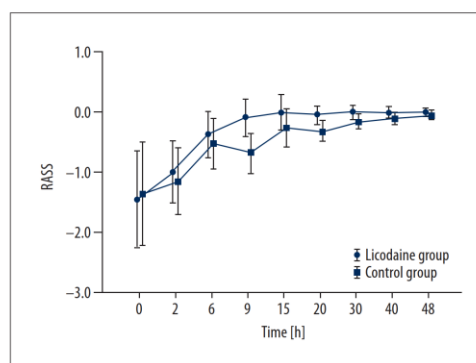


Figure 4. The postoperative level of consciousness assessed using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).

The effect of lidocaine on the use of sevoflurane is unclear. The mechanisms underlying its anesthetic-sparing effects may include a direct sedative and hypnotic action facilitation of hypnotic agents via GABA-receptor effects in the central nervous system (CSN), blocking sensory transmission, or anti-nociception [10,12,13].

In the first 48 h after the operation, we assessed the level of consciousness using the RASS. This 10-level numerical rating scale is based on patient response to stimulation, from agitation to sedation [14]. We did not notice significant differences in the first 6 h after the operation: a comparable number of children in both groups were sleepy, waking up to verbal stimuli. In the following hours, more patients in the control group were still sleepy, awakening to voice, while in the lidocaine group more children were observant and calm. These observations can be explained by the reduction of intraoperative consumption of sevoflurane and lower postoperative demand for morphine in children in the lidocaine group, as well as the drug's own properties. The neuroprotective properties of lidocaine have been the subject of many recent studies. A recent meta-analysis showed that, in cardiopulmonary bypass surgery, lidocaine reduces the postoperative cognitive deficit in adults, and this effect is enhanced by its higher plasma concentration [15,16]. The underlying mechanisms of postoperative brain functional changes are not fully understood, but it seems that the main causes are strong systemic inflammation, endothelial dysfunction, cerebral hypoperfusion, and microembolism [17,18]. Lidocaine is a sodium channel-blocking drug that crosses the blood-brain barrier and improves cerebral protection by modulation of inflammatory mediators, deceleration of ischemic ion fluxes, preservation of cerebral blood flow, and depletion of cerebral metabolism, and it has anti-apoptotic properties [17]. Lidocaine may also be an effective neuroprotective agent in treating early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing spine surgery [19].

The mechanism responsible for this effect may be the inhibition of lidocaine release of the serum proteins IL-6, malonic aldehyde (MDA), S100b, and neuron-specific enolase (NSE) [19].

It is believed that the optimal therapeutic range of lidocaine is at a blood concentration of 1.1–4.2 µg/ml; plasma concentrations above 5 µg/ml are considered to be toxic [20,21]. The safety of lidocaine usage was proven by the analysis of 16 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in which the dosage was standardized (1.5 mg/kg 30 min preoperatively, continuous infusion of 1.5–3 mg/kg intraoperatively, and 1–3 mg/kg postoperatively), and no serious adverse effects or complications of the therapy were observed [21,22]. After administration of lidocaine for up to 12 h in the regimen described above, the half-life of the drug is about 100 min and shows linear pharmacokinetics. About 90% of intravenous lidocaine undergoes hepatic metabolism by cytochrome P450. Less than 10% of lidocaine is excreted unchanged by the kidneys [20,21]. In children older than 6–7 months, lidocaine distribution and elimination is the same as in adults [23]. Early symptoms of local systemic anesthetic toxicity (LAST) include perioral numbness, metallic taste, tinnitus, visual and auditory disturbances, paresthesia, nausea, dizziness, and drowsiness. At higher blood concentrations, convulsions and respiratory and cardiac arrest may occur [20]. In the present study, blood lidocaine concentrations did not reach toxic levels. The only adverse effects of lidocaine we observed were transient skin sensory disturbances at the site of drug administration and the postoperative respiratory depression triggered by overestimated opioid requirements. There were fewer perioperative

complications (although the difference was not statistically significant) in the lidocaine group (a possible effect of low numbers of subjects in the groups), which suggests lidocaine is a safe medication.

A limitation of this study is the small number of subjects in each study group. This may be the reason for underestimating the possible association between variables. In addition, the research was carried out at a single center. Multi-center, prospective, randomized trials, with larger sample sizes and higher statistical power are necessary to overcome these limitations. None of our patients had a severe underlying disease causing organ failure. Therefore, the results of our study should not be generalized to other patients with serious comorbidities. We also did not examine the effects of lidocaine treatment on improvement of cognitive function in children using any validated neuro-psychometric tests.

Conclusions

We found that the loading dose of IV lidocaine followed by the intraoperative infusion reduces sevoflurane consumption and improves recovery profiles in children undergoing major spine surgery.

Conflict of interest

None.

References:

- Weibel S, Jokinen J, Pace NL et al: Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: A systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*, 2016; 116: 770–83
- Weber U, Krammel M, Linke S et al: Intravenous lidocaine increases the depth of anaesthesia of propofol for skin incision – a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015; 59: 310–18
- Rezende ML, Wagner AE, Mama KR et al: Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in horses. *Am J Vet Res*, 2011; 72: 446–51
- Kuo C, Jao S, Chen K et al: Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients. *Br J Anaesth*, 2006; 97: 640–46
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al: Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007; 106: 11–18
- Saadawy IM, Kaki AM, Abd El et al: Lidocaine vs. magnesium: Effect on analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010; 54: 549–56
- Choi SJ, Kim MH, Jeong HY et al: Effect of intraoperative lidocaine on anesthetic consumption, and bowel function, pain intensity, analgesic consumption and hospital stay after breast surgery. *Korean J Anesthesiol*, 2012; 62: 429–34
- Hamp T, Krammel M, Weber U et al: The effect of a bolus dose of intravenous lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 2013; 117(2): 323–28
- Weinberg L, Jang J, Rachbuch C et al: The effects of intravenous lignocaine on depth of anaesthesia and intraoperative haemodynamics during open radical prostatectomy. *BMC Res Notes*, 2017; 10(1): 248
- Hodgson PS, Spencer SL: Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anaesthesia as measured by the bispectral index monitor. *Anesthesiology*, 2001; 94: 799–803
- Farag E, Ghobrial M, Sessler DI et al: Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology*, 2013; 119(4): 932–40
- Gaughen CM, Durieux M: The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesth Analg*, 2006; 103: 1464–65
- Gottschalk A, McKay AM, Malik ZM et al: Systemic lidocaine decreases the bispectral index in the presence of midazolam, but not its absence. *J Clin Anesth*, 2012; 24(2): 121–25
- Kerson AG, DeMaria R, Mauer E et al: Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*, 2016; 4: 65
- Habibi MR, Habibi V, Habibi A et al: Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: Meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018; 11(4): 361–71
- Gholipour Baradari A, Habibi M, Habibi V et al: Administration of lidocaine to prevent cognitive deficit in patients undergoing coronary artery bypass grafting and valve plasty: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017; 10(2): 179–85
- Riedel B, Browne K, Silbert B: Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014; 27: 89–97

18. Xu T, Bo LL, Wang JF et al: Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population. *J Cardiothorac Surg*, 2013; 8: 204
19. Kui C, Penghui W, Qiang Z et al: Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 1402-7
20. De Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK: Intraoperative intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 60: 325-33
21. Kranke P, Jokinen J, Pace NL et al: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 7: CD009642
22. Lauder GR: A review of intravenous lidocaine infusion therapy for paediatric acute and chronic pain management. Open access peer-reviewed chapter. 2017
23. Finholt DA, Stirt JA, DiFazio CA et al: Lidocaine pharmacokinetics in children during general anesthesia. *Anesth Analg*, 1986; 65: 279-82

Kraków, dnia 18.05.2020

Mgr Barbara Kościelniak - Merak
Zakład Biochemii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: " *Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery* " opublikowanej przez Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971, doi: 10.12659/MSM.919971, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 35% i polegał na:

- współtworzeniu bazy danych,
- przeprowadzaniu analiz statystycznych,
- współuczestnictwie w interpretacji uzyskanych wyników,
- współuczestnictwie w opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołooperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.

Barbara Kościelniak-Merak

Cracow, date 18.05.2020

MSc Barbara Kościelniak - Merak
Department of Clinical Biochemistry,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College,
Cracow, Poland

Co-authorship statement

As a co-author of the publication: „*Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*” published by Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: 10.12659/MSM.919971. I declare that my own substantial contribution to this publication is 35% and consists of:

- co-creation the database,
- conducting statistical analysis,
- participation in the interpretation of work results,
- participation in the preparation of the manuscript.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.

Barbara Kościelniak - Merak

(co-author's signature)

Kraków, dnia...12.05.2020

Dr hab. n. med. Przemysław Tomasiak, prof. UJ
Zakład Biochemii Klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: "*Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*" opublikowanej przez Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971, doi: 10.12659/MSM.919971, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- konsultacjach klinicznych,
- współuczestnictwie w opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołoperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.

(podpis współautora)

Cracow, date 12.05.2020.

Prof. Przemysław Tomasiak
Department of Clinical Biochemistry,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College,
Cracow, Poland

Co-authorship statement

As a co-author of the publication: „*Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*” published by Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: 10.12659/MSM.919971, I declare that my own substantial contribution to this publication is 5% and consists of:

- participation in the development of the project concept,
- clinical consultations.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.



(co-author's signature)

Kraków, dnia 13.08.2020.

Dr hab. n. med. Krzysztof Kobylarz, prof. UJ
Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii.
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: "*Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*" opublikowanej przez Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: 10.12659/MSM.919971, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- współtworzeniu bazy danych
- konsultacjach klinicznych
- krytycznej recenzji manuskryptu i ostatecznej akceptacji przed publikacją.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek Ilonę Batko jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek Ilony Batko polegający na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- rekrutacji pacjentów,
- znieczuleniu ogólnym badanych pacjentów i opiece okołoperacyjnej,
- tworzeniu bazy danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników pracy,
- przygotowaniu i wysłaniu do publikacji manuskryptu pracy,
- kierowaniem projektem naukowym obejmującym badania.



(podpis współautora)

Cracow, date 13.05.2020

Prof. Krzysztof Kobylarz
Department of Anesthesiology and Intensive Care,
University Children's Hospital,
Jagiellonian University Medical College
Cracow, Poland

Co-authorship statement

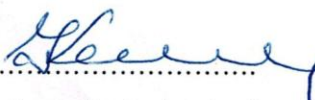
As a co-author of the publication: „*Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery*” published by Medical Science Monitor 2020 Mar 21;26:e919971. doi: 10.12659/MSM.919971, I declare that my own substantial contribution to this publication is 5% and consists of:

- co-creating the database,
- clinical consultations,
- critical manuscript reviews and final acceptance before publication.

Hereby, I agree to submit the above-mentioned publication by MD Ilona Batko as part of a doctoral dissertation in the form of a thematically coherent collection of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and identifiable part of the abovementioned publication shows individual contribution of MD Ilona Batko consisting of:

- development a research concept,
- creation a research hypothesis,
- patient recruitment,
- general anesthesia of examined patients and perioperative care,
- creation a database,
- elaboration and interpretation of work results,
- preparing and sending the manuscript for publication,
- managing a scientific project involving research.


.....
(co-author's signature)



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

OPINIA

nr. 122.6120.89.2015 z dnia 28 maja 2015 roku

Na zebraniu w dniu 28 maja 2015 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 15 maja 2015 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. n. med. Krzysztof Kobylarz**

zatrudnionego w:

**Katedra i Zakład Anestezjologii
i Intensywnej Terapii UJCM
31 –501 Kraków, ul. Kopernika 17**

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Porównanie dwóch metod znieczulenia ogólnego stosowanych u dzieci do rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie kręgosłupa”.

Do wniosku dołączono:

1. Lista piśmiennictwa.
2. Protokół badania.
3. Świadoma zgoda na przetwarzanie danych osobowych.
4. Świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym.
5. Życiorys naukowy wnioskodawcy.
6. Formularz informacyjny dla pacjenta i jego opiekunów prawnych
7. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w danym eksperymencie, zgodnie z obowiązującym przepisami

2/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego,

3/ warunek zamieszczenia w „formularzu informacyjnym dla pacjenta i jego opiekunów prawnych” informacji o możliwości nie wyrażenia zgody na włączenie do badania, informacji o potencjalnym ryzyku i korzyściach wynikających z udziału w badaniu dla jego uczestników oraz informacji o ilości krwi pobieranej do badań,

4/ warunek dołączenia do dokumentacji badania ankiety dotyczącej jakości życia.

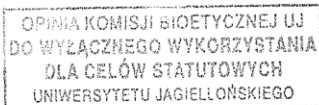
Badanie może być prowadzone do dnia 28 maja 2016 roku.

**Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi,
Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.**

Kraków, dnia 28 maja 2015 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor



Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

ul. Grzegórzecka 20

PL 31-531 Kraków

tel. +48 (12) 433 27 39

fax +48 (12) 433 27 43

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej opinii nr 122.6120.89.2015:

1. Przewodniczący: Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor (urolog)
Katedra Patofizjologii UJ CM
2. Z-ca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny)
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
3. Dr Jerzy Brusilo OFMConv. (duchowny)
UPJP II, Instytut Bioetyki
4. Prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach (neonatolog/pediatra)
Klinika Neonatologii UJ CM
5. Mgr Leszek Kądziała (radca prawny)
6. Dr n. med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej) Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM
7. Dr n. med. Barbara Groszek (internista/toksykolog)
Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych
SS im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
8. Dr hab. n. med. Grażyna Bochenek, prof. UJ (internista/alergolog/pulmonolog)
II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM
9. Dr hab. med. Roman Pfitzner (chirurg ogólny/kardiochirurg)
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM
10. Dr n. med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny)
Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
11. Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog)
Katedra Psychiatrii UJ CM
12. Jolanta Kopeć (położna)
Specjalistyczne Centrum Diagnostyczno-Zabiegowe
"MEDICINA 2000 Sp. z o.o. w Krakowie

