

**lek. Maciej Kaszyński**

**Tytuł: Analgezia multimodalna u dzieci**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Izabela Pągowska-Klimek

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Izabela Pągowska-Klimek



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

**Słowa kluczowe:** strategia analgezji pooperacyjnej, analgezja multimodalna, terapia multimodalna, anestezjologia regionalna, ból pooperacyjny, anestezjologia pediatryczna, anestezjologia dziecięca, opioidy

**Key words:** postoperative pain management, multimodal analgesia, multimodal therapy, regional anesthesia, postoperative pain, paediatric anesthesiology, opioids

“Pain is one of the most misunderstood, under diagnosed, and under treated/untreated medical problems, particularly in children.”

*Lulu Mathews. Pain in Children: Neglected, Unaddressed and Mismatched.*

*Indian J Palliat Care. 2011 Jan;17(Suppl):S70–S73*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Biblioteka Główna



BIBG/Punktacja/ 182 /21/OZ

Warszawa, 11 lutego 2021 r.

**ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI  
PANA MACIEJA KASZYŃSKIEGO  
WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ**

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MNISW
<b>Artykuły</b>			
1.	<b>Kaszyński M [aut. koresp.]</b> , Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pągowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. <i>BMC Anesthesiology</i> . 2021;21(1):1-11 (Rodzaj publikacji: praca oryginalna)	1,695	100
2.	<b>Kaszyński M [aut. koresp.]</b> , Deszczyński J, Pągowska-Klimek I. Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report. <i>Anaesthesiology Intensive Therapy</i> . 2020;52(4):352-353 (Rodzaj publikacji: list do redakcji)	-	70
3.	<b>Kaszyński M [aut. koresp.]</b> , Mierzewska-Schmidt M. Sedacja i analgezyja proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. <i>Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku</i> . <i>Anestezjologia i Ratownictwo</i> . 2019;13(2):104-110 (Rodzaj publikacji: opis przypadku)	-	5
<b>Liczba punktów:</b>		<b>1,695</b>	<b>175</b>

DYREKTOR BIBLIOTEKI

*Utrata*  
mgr Irmina Utrata

## Spis treści

<b>I.</b>	<b>Wykaz stosowanych skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>II.</b>	<b>Streszczenie w języku polskim .....</b>	<b>7</b>
<b>III.</b>	<b>Streszczenie w języku angielskim .....</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>Wstęp.....</b>	<b>10</b>
<b>V.</b>	<b>Założenia i cel pracy.....</b>	<b>24</b>
<b>VI.</b>	<b>Kopie opublikowanych prac.....</b>	<b>25</b>
<b>VII.</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>46</b>
<b>VIII.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>52</b>
<b>IX.</b>	<b>Ocena komisji bioetycznej .....</b>	<b>57</b>
<b>X.</b>	<b>Oświadczenia współautorów publikacji.....</b>	<b>58</b>

## **I. Wykaz stosowanych skrótów**

APA – Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland

ASRA – American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

CONSORT 2010 – Consolidated Standards of Reporting Trials 2010

ESPA – European Society for Paediatric Anaesthesiology

ESRA – European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy

FDA – Food and Drug Administration, amerykańska Agencja Żywności i Leków

FLACC – Face, Legs, Activity, Crying and Consolability Scale

FPS-R – Faces Pain Scale – Revised

GFR – Glomerular Filtration Rate, wskaźnik filtracji kłębuszkowej

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

LZM – leki znieczulenia miejscowego

NRS – Numerical Rating Scale

PECS II – blokada nerwów piersiowych typu II

PIPP-R – Premature Infant Pain Profile

VAS – Visual Analog Scale for Pain

WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

## II. Streszczenie w języku polskim

Nieskuteczne leczenie bólu może skutkować poważnymi komplikacjami w okresie pooperacyjnym, zaś dzieci należą do grupy pacjentów obarczonych zwiększonym ryzykiem nieadekwatnej analgezji. Rozwój badań nad bólem w populacji pediatrycznej ma relatywnie krótką historię, w związku z czym dostępne dane są często niepełne lub pochodzą z prac o niskiej wiarygodności. W konsekwencji zalecenia często mają charakter opinii grupy ekspertów.

Obowiązujące wytyczne jednogłośnie opowiadają się za stosowaniem terapii multimodalnej. Mianem analgezji multimodalnej określa się oddziaływanie na wielu poziomach powstawania doznania bólowego w obwodowym i/lub ośrodkowym układzie nerwowym. W tym celu jednocześnie wykorzystywane są metody farmakologiczne i niefarmakologiczne, a skutkiem jest poprawa kontroli dolegliwości bólowych i ograniczenie występowania powikłań. Szczególne miejsce zajmują techniki anestezjologii regionalnej, które powinny być wykorzystywane zawsze, gdy jest to możliwe.

W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) stworzyła koncepcję tzw. drabiny analgetycznej, stanowiącej usystematyzowane podejście do terapii bólu nowotworowego. Obecnie narzędzie to jest skierowane do szerszej grupy pacjentów, również tych z bólem ostrym. Drabina analgetyczna pozwala na dostosowanie doboru analgetyków do stopnia nasilenia dolegliwości bólowych. Na każdym ze stopni zalecane jest rozważenie podania adiuwantów.

Adiuwanty, zwane również koanalgetykami, to obszerna grupa różnorodnych substancji mających za zadanie wzmocnienie i uzupełnienie działania typowych leków przeciwbólowych. Wśród adiuwantów znajdują się leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, związki magnezu, kanabinoidy i inne. Koanalgetykiem rekomendowanym u pacjentów dorosłych poddawanych operacjom w obrębie jamy brzusznej jest lidokaina. Jej zastosowanie w postaci dożylnego wlewu podczas operacji wpływa na ograniczenie zapotrzebowania na opioidy, zmniejszenie częstości nudności i wymiotów, przyspieszenie powrotu prawidłowej czynności przewodu pokarmowego, skrócenie okresu hospitalizacji. Zalecenia dla populacji pediatrycznej pomijają ocenę przydatności i bezpieczeństwa stosowania lidokainy. Dostępne w Polsce preparaty nie są zarejestrowane w powyższym wskazaniu u dzieci.

Niniejsza rozprawa składa się z cyklu publikacji poświęconych tematyce analgezji multimodalnej u dzieci. Dwa opisy przypadków klinicznych przedstawiają wykorzystanie wielokierunkowego podejścia do terapii ostrego bólu pooperacyjnego wraz z oceną jego skuteczności i bezpieczeństwa. Trzecia praca jest raportem z randomizowanego badania klinicznego oceniającego wybrane aspekty zastosowania dożylnego wlewu lidokainy jako składowej terapii multimodalnej.



### **III. Streszczenie w języku angielskim**

#### Multimodal analgesia in children

Ineffective pain management may be a cause of severe postoperative complications. In the pediatric population, the risk of receiving inadequate analgesia is higher. The history of pediatric pain medicine is relatively short, hence the available data from credible sources is scarce. Due to a lack of high-quality randomized controlled trials, current pain management guidelines for children are clinical practice advisory based on expert consensus.

Multimodal analgesia is defined as the use of a variety of analgesic medications and techniques that target different mechanisms of action in the peripheral and/or central nervous system. This approach includes pharmacologic and non-pharmacologic modalities acting synergistically to achieve more effective pain control with fewer side effects than a single analgesic modality. Current guidelines universally support the use of multimodal therapy, with a special emphasis on regional anesthesia techniques, which should be used whenever possible.

The World Health Organization (WHO) analgesic ladder is a strategy proposed in 1986 as a systematic approach aimed to provide adequate pain relief in cancer patients. Today, it is applied to a broader group of individuals, including those who suffer from acute postoperative pain. The approach helps adjust the set of medications to the intensity of pain sensation. The use of adjuvants is recommended at each step of the analgesic ladder.

Adjuvants, also known as co-analgesics, are a large group of drugs belonging to different classes, such as antidepressants, anticonvulsants, corticosteroids, bisphosphonates, cannabinoids, and others. They enhance or prolong the effect of opioid and non-opioid analgesics. Lidocaine is an adjuvant recommended in adults undergoing open and laparoscopic abdominal surgery. Intraoperative intravenous lidocaine infusion is associated with reduced opioid requirements, lower incidence of postoperative nausea and vomiting, faster return of bowel function, and shorter length of hospital stay. Guidelines for children do not address the practicality and safety of lidocaine application as part of multimodal analgesia. The formulations available in Poland are not registered for this indication in children.

The present dissertation consists of a series of three publications dedicated to multimodal analgesia in children. Two case reports describe the use of multimodal strategies for acute postoperative pain management, including an evaluation of its efficiency and safety. The third publication is a report from a randomized controlled trial which studied certain aspects of intravenous lidocaine infusions as part of a multimodal strategy.

## IV. Wstęp

### Ból i jego następstwa

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym związanym z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniem ciała albo opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia [1].

Zgodnie z postanowieniami Deklaracji Montrealskiej z 2010 r. dostęp do odpowiedniej diagnostyki i terapii bólu jest fundamentalnym prawem każdego człowieka. Pozbawienie właściwej opieki w tym zakresie jest pogwałceniem praw pacjenta i praw człowieka.

Zła kontrola bólu jest źródłem cierpienia fizycznego i psychicznego. Przykre doświadczenia kształtują postrzeganie procesu terapeutycznego przez pacjenta, mogą również wpływać na jego ostateczny rezultat. W skrajnych przypadkach obawa przed cierpieniem może być powodem przerwania procesu diagnostycznego lub leczniczego, pogarszając rokowanie pacjenta.

Nieskutecznie leczony ból może prowadzić do rozwoju powikłań wynikających z odpowiedzi neuroendokrynej i aktywacji współczulnej. Następnie zaburzenia funkcji poszczególnych układów i narządów mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego, zaostrzenia niewydolności krążenia, niedodmy i zapalenia płuc, niedrożności i niedokrwienia jelit.

Niewłaściwe uśmierzanie bólu predysponuje do rozwoju powikłań zakrzepowozatorowych oraz zakłóca proces gojenia ran. Pacjenci cierpiący z opóźnieniem rozpoczynają rehabilitację, a okres ich hospitalizacji ulega wydłużeniu.

Dzieci poddawane powtarzanym bolesnym procedurom stają się bardziej wrażliwe na ból, nadpobudliwe, częściej prezentują reakcje lękowe, zaburzenia uwagi oraz zachowania autoagresywne [2].

Na skutek utrzymującej się impulsacji nocycyptywnej może dojść do narastania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i przejścia procesu ostrego w przewlekły zespół bólowy (m.in. przetrwały ból pooperacyjny lub pourazowy) [1, 3].

W grupie noworodków narażenie na silne doznania bólowe bez odpowiedniego zabezpieczenia farmakologicznego skutkuje zwiększoną chorobowością (w tym wylewami do ośrodkowego układu nerwowego) i śmiertelnością. Doświadczenia bólowe we wczesnym

dzieciństwie mogą mieć odległe następstwa w dorosłym życiu, predysponując do rozwoju zespołów bólu przewlekłego, stanów lękowych czy zaburzeń depresyjnych [2, 4].

Z tych względów sugeruje się, aby traktować ból jako piąty parametr życiowy [2]. Oprócz standardowego monitorowania oddechu, częstości pracy serca, ciśnienia tętniczego i temperatury, również natężenie bólu powinno być obserwowane na bieżąco, a jego wartości utrzymywane w odpowiednich granicach.

Do grup szczególnie narażonych na niewłaściwe leczenie bólu zaliczane są osoby w wieku podeszłym, kobiety ciężarne i karmiące piersią, pacjenci cierpiący na choroby psychiczne oraz dzieci [5].

Problem nieadekwatnej analgezji i jej następstw w grupie najmłodszych pacjentów pozostaje aktualny pomimo blisko czterech dekad prób jego rozwiązania. W porównaniu do pacjentów dorosłych dzieci leczone z powodu takich samych patologii otrzymują mniejsze dawki analgetyków, a szansa na adekwatne leczenie przeciwbólowe jest tym mniejsza, im młodszy jest pacjent [4].

Warto wspomnieć, że do połowy lat 80. XX wieku uważano, że noworodki są zbyt niedojrzałe, by odczuwać ból, czego logicznym następstwem było ograniczenie znieczulenia ogólnego do podawania kurary w celu poprawy warunków intubacji, wentylacji mechanicznej i operacji [6].

Wykazanie w 1985 r. przez Ananda i wsp. [6], że noworodki prezentują znamiennej odpowiedź endokrynną i metaboliczną na uraz chirurgiczny, przy czym reakcja ta zależna jest od sposobu znieczulenia, zapoczątkowało erę badań nad tym zagadnieniem w grupie najmłodszych pacjentów.

### **Zalecenia dotyczące terapii bólu u dzieci**

Z uwagi na niejednorodność grupy pacjentów pediatrycznych, wątpliwości natury prawnej i etycznej, ograniczenia w komunikacji oraz relatywnie krótki okres prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych dotyczących dzieci, dostępne dane oceniane są przez towarzystwa wydające zalecenia jako niepełne albo niskiej jakości. W konsekwencji obowiązujące w Europie wytyczne leczenia bólu pooperacyjnego u dzieci są wynikiem konsensusu grupy ekspertów European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA) [5]. We wspomnianym dokumencie autorzy podkreślają, że zaproponowane przez nich rozwiązania, w tym dawki

leków, mają jedynie charakter sugestii, a towarzystwo nie ponosi za nie prawnej odpowiedzialności.

Odmienny charakter mają polskie zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym [3] oraz amerykańskie wytyczne postępowania w bólu pooperacyjnym [7]. W obydwu dokumentach poszczególne interwencje mają przypisaną odpowiednią klasę zaleceń oraz stopień wiarygodności danych zgodnie z systemem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

W ostatniej aktualizacji stanowiska polskich towarzystw naukowych [3] nie podjęto problematyki terapii dzieci, w przeciwieństwie do standardów amerykańskich [7], w których przy każdym analizowanym zagadnieniu znajduje się informacja o grupie, której dotyczy.

We wspomnianych wyżej dokumentach [3, 7] oraz przytaczanych publikacjach [1, 4, 8, 9] poświęconych leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego zgodnie postulowane są podstawowe zasady, których listę przedstawiono poniżej i scharakteryzowano szerzej w dalszej części tekstu:

1. Ból należy monitorować za pomocą narzędzi dostosowanych do możliwości poznawczych pacjenta i sytuacji klinicznej;
2. Leczenie bólu powinno być komponowane indywidualnie dla każdego pacjenta z uwzględnieniem jego preferencji, stanu ogólnego, źródła dolegliwości, dodatkowych obciążeń oraz możliwości jednostki prowadzącej;
3. Należy stosować terapię multimodalną;
4. Jeżeli istnieją dedykowane techniki analgezji regionalnej, to należy je stosować;
5. Preferowane jest wykorzystanie blokad obwodowych nad centralnymi;
6. Należy rozważyć zastosowanie analgetyków i adiuwantów w okresie poprzedzającym procedurę zabiegową (analgezja z wyprzedzeniem);
7. Leki powinny być podawane „na godziny”, a nie gdy pojawią się dolegliwości;
8. Należy dążyć do redukcji dawek leków opioidowych.

Jednym z podstawowych postulatów podnoszonych w literaturze dotyczącej terapii bólu u dzieci jest indywidualizowanie podejścia [4, 9]. Leczenie ma być skrojone na miarę potrzeb konkretnego pacjenta. W tym celu niezbędne jest drobiazowe zebranie wywiadu, przeprowadzenie badania fizykalnego, analiza wyników badań laboratoryjnych i obrazowych, użycie odpowiednich narzędzi oceny bólu. Należy również omówić problem z dzieckiem, jego

opiekunami, zespołem lekarsko-pielęgniarskim oraz poznać plan dalszego leczenia choroby podstawowej. Przed włączeniem niektórych form terapii, m.in. ciągłych obwodowych blokad nerwów czy dożylnego wlewu opioidów, konieczne jest ustalenie miejsca gwarantującego odpowiedni nadzór nad pacjentem. W skład zespołu leczącego poza lekarzami i pielęgniarkami powinien wchodzić rehabilitant oraz psycholog, a pacjentowi należy w miarę możliwości zapewnić prawidłowy rytm dobowy, kontakty społeczne, sposobność nauki, zabawy i rozwoju duchowego [4].

Współcześnie kanonem terapii bólu jest stosowanie metod farmakologicznych i nefarmakologicznych, oddziałujących na maksymalnie wielu etapach powstawania doznania bólowego, zakładających łączenie leków wpływających na różne receptory. Takie podejście nosi nazwę analgezji multimodalnej, zwanej również zrównoważoną, zbilansowaną lub wielokierunkową. Uzyskiwane korzyści to większa skuteczność zwalczania bólu pooperacyjnego, redukcja okołoperacyjnej chorobowości i śmiertelności, mniejsze ryzyko wystąpienia przetrwałego bólu pooperacyjnego, mniejsze zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólne [3, 4, 7].

Redukcja dawek opioidów zmniejsza ryzyko depresji oddechowej u wszystkich pacjentów, ma jednak szczególne znaczenie wśród chorych z wywiadem obturacyjnego bezdechu sennego oraz tych granicznie wydolnych oddechowo już w okresie poprzedzającym operację, m.in. w przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej, otyłości olbrzymiej, patologii ośrodkowego układu nerwowego przebiegającej ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego.

Z podażą opioidów wiąże się również zwiększone ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów, przedłużającej się pooperacyjnej niedrożności porażennej, świądu skóry, nadmiernej sedacji, rozwoju tolerancji, uzależnienia, zespołu odstawiennego [9].

Według badania A. Rupniewskiej-Ladyko i M. Malec-Milewskiej [10] pacjenci, u których śródoperacyjnie stosowano większe dawki opioidów, wcześniej doświadczali ostrego bólu pooperacyjnego.

Wciąż aktualne pozostaje też pytanie o potencjał immunosupresyjny opioidów predysponujący do rozwoju zakażeń czy progresji choroby nowotworowej [11, 12].

Pomimo wyżej wspomnianych zastrzeżeń opioidy pozostają ważnym elementem postępowania w wielu sytuacjach klinicznych. Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO należy rozważyć ich podanie u pacjentów z bólem ostrym o nasileniu od umiarkowanego do silnego [9].

Sugerowane jest łączenie analgetyków nieopiodowych, opiodowych, adiuwantów oraz technik anestezjologii regionalnej.

Przy braku przeciwwskazań leki nieopiodowe (paracetamol, metamizol, niesteroidowe leki przeciwzapalne) podawane w stałych odstępach czasu powinny stanowić podstawę terapii. Podanie pierwszej dawki należy rozważyć jeszcze przed zadziałaniem bodźca chirurgicznego [3].

Zastosowanie blokad centralnych/obwodowych do zabiegów, dla których istnieją dane wskazujące na skuteczność tej formy znieczulenia, uzyskało najwyższą klasę zaleceń przy największej sile dowodów (I A) [3, 7]. Zgodnie z zaleceniami [3, 7] do procedur tych zalicza się torakotomię, cięcie cesarskie, operacje w obrębie barku, kończyn górnych i dolnych oraz obrzezanie (I A).

Techniki regionalne cechuje duża efektywność w zwalczaniu dolegliwości bólowych. Działając na wczesnych etapach powstawania doznania bólowego, dodatkowo chronią pacjentów przed rozwojem sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej prowadzących do klinicznego zjawiska hiperalgezji. Niektóre techniki regionalne ponadto odpowiadają za ograniczenie utraty krwi oraz zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Z uwagi na profil bezpieczeństwa zasadne jest preferowanie blokad obwodowych nad centralnymi [7].

Należy zapobiegać wystąpieniu silnego bólu, zamiast leczyć ten, który już wystąpił. W celu indukowania tzw. efektu analgezji z wyprzedzeniem pierwsza dawka analgetyku z adiuwantem lub bez powinna zostać podana jeszcze przed zadziałaniem bodźca uszkadzającego. Powyższe założenia spełnia również wykonanie blokady regionalnej przed rozpoczęciem operacji. Do wczesnych korzyści takiego postępowania należy lepsza kontrola bólu pooperacyjnego i zmniejszenie zapotrzebowania na opioidy. W dłuższym okresie obserwacji wykazano redukcję ryzyka wystąpienia przetrwałego bólu pooperacyjnego [3].

Według ostrzeżenia Food and Drug Administration (FDA) [13] powtarzane lub przedłużające się znieczulenie ogólne dzieci przed ukończeniem 3. roku życia może zaburzać rozwój mózgu. Na liście potencjalnie szkodliwych substancji wymieniono wszystkie dostępne anestetyki dożylnie (propofol, tiopental, etomidat, ketamina), wziewne (desfluran, izofluran, sewofluran) oraz leki stosowane w sedacji (midazolam). W związku z powyższym można wnioskować, iż znieczulenie regionalne, ograniczając zapotrzebowanie na leki znieczulenia ogólnego, wywiera efekt ochronny na ośrodkowy układ nerwowy.

Nie dla wszystkich procedur zabiegowych istnieje dedykowana technika znieczulenia miejscowego. Za przykład może posłużyć laparoskopowe usunięcie wyrostka robaczkowego,

któremu towarzyszą dolegliwości bólowe związane z koniecznością intubacji, urazem powłok spowodowanym koniecznością wprowadzenia troakarów, a także podrażnieniem otrzewnej przez jej rozciąganie podczas wytwarzania i utrzymywania odmy. W celu ograniczenia śródoperacyjnego zapotrzebowania na opioidy, zmniejszenia natężenia bólu w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, zmniejszenia częstości nudności i wymiotów, przyspieszenia powrotu czynności przewodu pokarmowego po operacjach otwartych jak i laparoskopowych wytyczne polskie [3] oraz amerykańskie [7] zalecają stosowanie wlewu lidokainy. Wytyczne poświęcone terapii bólu u dzieci, zarówno ESPA [5], jak i APA [8], pomijają tę technikę.

Lidokaina jest LZM z grupy aminoamidów. Jest również lekiem przeciwartmycznym należącym do grupy Ib wg. klasyfikacji Vaughana Williamsa. Jej podstawowy mechanizm działania polega na blokowaniu bramkowanych napięciem kanałów sodowych, co zaburza inicjację i propagację impulsów nerwowych w aksonach [14]. Wykazuje działanie stabilizujące błony komórkowe.

Została opracowana w 1943 roku przez szwedzkiego chemika Nilsa Löfgrena. Torsten Gordh był pierwszym anestezyjologiem, który w latach 1944–1947 przeprowadził kliniczną analizę właściwości nowego leku znieczulenia miejscowego, Xylocaine® (AstraZeneca, London, United Kingdom) [15]. W 1947 r. roku na posiedzeniu Szwedzkiego Towarzystwa Anestezyjologii i Intensywnej Terapii w sali konferencyjnej Szpitala Karolinska obaj badacze zaprezentowali publiczności swoje odkrycie. Lidokaina, charakteryzująca się większą siłą działania i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa od popularnej wówczas prokainy, szybko zyskała popularność i z powodzeniem była wykorzystywana w znieczuleniu powierzchniowym, nasiękowym, podpajęczynówkowym, ciągłym znieczuleniu podpajęczynówkowym, znieczuleniu zewnątrzoponowym i znieczuleniu zewnątrzoponowym z dostępu krzyżowego.

W 1951 r. Gilbert i wsp. [16] opublikowali swoje doświadczenia z zastosowania dożylnego wlewu tej substancji. Badano właściwości lidokainy jako środka służącego do analgezji porodu, znieczulenia ogólnego porodu kleszczowego. Oceniano również skuteczność lidokainy w przełamaniu oporności na opioidy u pacjentów z bólem przewlekłym w przebiegu m.in. krwotocznego zapalenia trzustki, rozsianego nowotworu żołądka, przetrwałego bólu pooperacyjnego po resekcji pęcherza moczowego, po nefrektomii z cystektomią z powodu gruźlicy, w przebiegu wznowy nowotworu pęcherza i rozsianego raka płuca. W konkluzjach z badania lidokaina została oceniona jako substancja o szerokim marginesie bezpieczeństwa, efektywna w analgezji porodu, nacięcia krocza i szycia krocza. Nie zakłócała naturalnego przebiegu porodu, a stan matek jak i noworodków był określany jako

bardzo dobry. Podkreślono jej wyjątkową skuteczność w przełamaniu oporności na duże dawki opioidów stosowanych w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych. Oceniono ją natomiast jako nieprzydatną w indukcji i podtrzymaniu znieczulenia ogólnego, gdyż dawki stosowane w tym wskazaniu wywoływały działania niepożądane.

Od kilkudziesięciu lat lidokaina fascynuje naukowców swoimi właściwościami, wśród których należy wymienić działanie przeciwbólowe, przeciwhiperalgetyczne, przeciwzapalne, przeciwdziałające nadreaktywności oskrzeli, zabezpieczające przed laryngospazmem, przeciwarytmiczne, przyspieszające prawidłową motorykę jelit po operacjach brzusznych, przeciwzakrzepowe, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe [17].

W niniejszym opracowaniu skupiono się na właściwościach wykorzystywanych w okresie okołoperacyjnym, takich jak:

- ograniczenie zapotrzebowania na opioidy;
- kontrola bólu pooperacyjnego;
- zmniejszenie częstości nudności i wymiotów;
- skrócenie czasu hospitalizacji;
- ograniczenie reakcji hemodynamicznej na manipulacje na drogach oddechowych;
- zmniejszenie reaktywności dróg oddechowych.

Stężenia osoczowe lidokainy obserwowane podczas prowadzenia wlewów zgodnie z aktualnie zalecanymi protokołami mieszczą się w zakresie 1–5  $\mu\text{g ml}^{-1}$ .

W tych stężeniach lek nie blokuje przewodnictwa nerwowego, wywiera jednak działanie jako modulator przewodzenia w obwodowym układzie nerwowym oraz ogranicza zjawisko sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej, hamując w ten sposób rozwój hiperalgezji [3].

Niektórzy badacze zwracają uwagę, iż efekt przeciwbólowy utrzymuje się ponad 5,5 razy dłużej niż czas półtrwania lidokainy, co jest określane mianem analgezji zapobiegawczej [3, 18]. Jednym z proponowanych mechanizmów tłumaczących to zjawisko jest zdolność LZM do tłumienia reakcji zapalnej poprzez hamowanie uwalniania cytokin i wolnych rodników tlenowych przez aktywowane granulocyty. Dzięki temu nie dochodzi do uszkodzenia śródbłonek naczyń odpowiedzialnego za zaburzenia funkcji narządów [18].

Lidokaina hamuje również powstawanie samoistnych pobudzeń w uszkodzonych włóknach nerwowych, co ma znaczenie w patomechanizmie ostrego bólu neuropatycznego, który może być składową bólu pooperacyjnego [3].



Na poziomie rdzenia kręgowego lidokaina wywiera wpływ na przekaźnictwo synaptyczne, oddziałując bezpośrednio lub pośrednio na liczne receptory, m.in. NMDA, muskarynowe M3, glicynowe, neurokininowe, w konsekwencji wywołując efekt antyhiperalgetyczny [3].

Proponowanych jest wiele mechanizmów mogących tłumaczyć właściwości lidokainy, a zaprezentowany przegląd ukazuje, jak wielowymiarowe i wciąż nie w pełni zrozumiane jest jej działanie.

Wobec powyższych rozważań, obowiązujących zaleceń dla pacjentów dorosłych oraz konkluzji z dostępnych prób przeprowadzonych w populacji dziecięcej za zasadne uznano zaprojektowanie i zrealizowanie badania, z którego raport został opublikowany w recenzowanym czasopiśmie i włączony do prezentowanego cyklu publikacji [19].

Dostępne w Polsce preparaty lidokainy nie mają rejestracji we wskazaniu do ciągłego dożylnego wlewu jako składowej analgezji multimodalnej u dzieci [20].

Innymi koanalgetykami omówionymi w polskich zaleceniach poza lidokainą są: siarczan magnezu, klonidyna, deksmedetomidyna, deksametazon, ketamina w dawkach subanestetycznych, gabapentyna, pregabalina [3]. Żaden z wymienionych leków nie posiada rejestracji we wskazaniu do terapii multimodalnej u dzieci, pomimo iż dostępna literatura dostarcza argumentów przemawiających za ich stosowaniem.

### **Odmienności populacji dziecięcej**

Pod pojęciem populacji dziecięcej kryje się zróżnicowana pod względem wzrostu, masy ciała, stopnia dojrzałości poszczególnych układów i narządów, występowania ewentualnych wad wrodzonych oraz chorób nabytych grupa osób przed ukończeniem 18 roku życia.

Pacjenci pediatryczni prezentują szeroki zakres stopnia rozwoju emocjonalnego i zdolności poznawczych, przy czym najmłodszy nie są w ogóle w stanie werbalizować swoich dolegliwości i potrzeb, co czyni ich właściwe rozpoznanie problematycznym. W celu oceny natężenia bólu u dzieci wykorzystywane są rozmaite skale. Poniżej, za publikacją Gai i wsp. [9], scharakteryzowano rekomendowane współcześnie narzędzia.

Tabela 1. Wybrane skale oceny bólu u dzieci [9].

Nazwa skali	Populacja docelowa	Zasady oceny	Interpretacja wyniku
<i>Numeric Rating Scale</i> (NRS)	Dzieci 7-letnie i starsze	Pacjent dokonuje samooceny dolegliwości w 11-punktowej skali, w której 0 oznacza brak bólu a 10 najsilniejszy, jaki może sobie wyobrazić	0–10 (łagodne 0–3, umiarkowane 4–6, ciężkie 7–10)
<i>Faces Pain Scale – Revised</i> (FPS-R)	Dzieci w wieku 5–12 lat	Pacjent wskazuje 1 z 6 obrazków, który najlepiej odzwierciedla jego odczucia odnośnie bólu	0–10 (łagodne 0–3, umiarkowane 4–6, ciężkie 7–10)
<i>Pain word scale</i>	Dzieci w wieku 3–7 lat, lub starsze niezdolne do wykorzystania NRS	Pacjent określa ciężkość dolegliwości bólowych wybierając spośród określeń: „brak”, „małe”, „średnie”, „silne”	Brak dolegliwości bólowych/dolegliwości małe/średnie/silne.
<i>Revised Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale</i> (r-FLACC)	Dzieci w wieku od 2 miesięcy do 7 lat, lub starsze z upośledzeniem rozwoju mowy/ niepełnosprawnością intelektualną	Pacjent jest oceniany pod kątem 5 kryteriów behawioralnych. Każde jest punktowane od 0 do 2 punktów	0–10 (łagodne 0–3, umiarkowane 4–6, ciężkie 7–10)
<i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP-R)	Noworodki urodzone o czasie lub przedwcześnie	Pacjent jest oceniany pod kątem 5 kryteriów: 3 behawioralnych (wybrzuszenie brwi, zaciskanie powiek, bruzda nosowo-wargowa) i 2 fizjologicznych (częstość rytmu serca, saturacja)	0–21 (łagodne 0–6, umiarkowane 7–13, ciężkie 13–21)

Charakterystyczne dla wieku odmienności w zakresie anatomii i fizjologii wpływają na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków. Znajomość specyfiki poszczególnych grup wiekowych jest warunkiem prowadzenia właściwej opieki. Dla zobrazowania różnic w zakresie podstawowych parametrów życiowych poniżej załączono tabelę z wartościami referencyjnymi.

Tabela 2. Parametry życiowe u dzieci – wartości prawidłowe. Źródło: Wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji, aktualizacja 2021 [21].

Częstość oddechu – wartości prawidłowe w zależności od wieku					
Wiek / zakres wartości prawidłowych	1 miesiąc	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat
oddechów / minutę	25–60	20–50	18–40	17–30	14–25

Czynność serca – wartości prawidłowe w zależności od wieku					
Wiek / zakres wartości prawidłowych	1 miesiąc	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat
uderzeń / minutę	110–180	100–170	90–160	70–140	60–120
Skurczowe ciśnienie tętnicze – wartości prawidłowe w zależności od wieku					
Wiek / zakres między 5. i 50. percentylem	1 miesiąc	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat
mmHg	50–75	70–95	Nie podano	75–100	80–110
Średnie ciśnienie tętnicze – wartości prawidłowe w zależności od wieku					
Wiek / zakres między 5. i 50. percentylem	1 miesiąc	1 rok	2 lata	5 lat	10 lat
mmHg	40–55	50–70	Nie podano	55–75	55–75

Woda stanowi 70–75% masy ciała noworodka i 50–55% osoby dorosłej. Odsetek wody pozanacyniowej jest odwrotnie proporcjonalny do wieku. W efekcie u dzieci objętość dystrybucji wielu substancji jest większa niż u dorosłych. Tłumaczy to uzyskiwanie niższych stężeń szczytowych, a co za tym idzie wywieranie słabszego efektu klinicznego, przy jednoczesnym usposabianiu do kumulacji. Zjawisko to nabiera znaczenia, gdy dawki są powtarzane lub stosowane są wlewy ciągłe. Opóźnione uwalnianie leków z tkanek może doprowadzić do przedłużenia ich działania poza okres objęty ścisłym monitorowaniem, zwiększając ryzyko specyficznych powikłań.

Bezpośrednio po urodzeniu sprawność wydalnicza nerek jest ograniczona. W następstwie niskich ciśnień perfuzyjnych oraz niedojrzałości kłębuszków i cewek nerkowych możliwości eliminacji wody i substancji hydrofilnych są mniejsze niż na późniejszych etapach życia. Z tego powodu, planując podawanie analgetyków we wlewach dożylnych, konieczne jest uwzględnienie dłuższego okresu półtrwania leków, których eliminacja zależna jest od wskaźnika filtracji kłębuszkowej (*Glomerular Filtration Rate*, GFR), oraz takie dobranie stężeń roztworów, by uniknąć nadmiernego obciążenia płynami. Po ukończeniu drugiego roku życia funkcja wydalnicza nerek osiąga sprawność jak u osób dorosłych.

Wydolność metaboliczna wątroby noworodków i niemowląt istotnie odbiega od typowej dla starszych dzieci. Wynika to z relatywnie mniejszego przepływu krwi przez ten narząd, jak również niedokonanej jeszcze indukcji układów enzymatycznych. W konsekwencji zarówno reakcje pierwszej fazy (utlenianie, redukcja, hydroliza) odbywające się z udziałem cytochromów P450, jak również reakcje drugiej fazy (sprzęganie) polegające na przekształceniu leków do związków lepiej rozpuszczalnych w wodzie, łatwiej eliminowanych przez nerki, zachodzą mniej efektywnie.

Spowolniony przebieg metabolizmu i eliminacji skutkujący znacznym wydłużeniem czasu półtrwania dotyczy między innymi morfiny, kofeiny, pochodnych benzodiazepiny [14]. Poszczególne szlaki metaboliczne dojrzewają niezależnie. Na przykład sprzęganie środków znieczulenia miejscowego o budowie amidowej z kwasem glukuronowym jest w pełni wydolne dopiero w 3. roku życia.

Wspomniane odmienności w zakresie dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków, choć wynikają ze zrozumiałych przesłanek, są trudne do zobiektywizowania i bezpośredniego przełożenia na codzienną praktykę. Tempo przebiegu przemian analgetyków bywa nieprzewidywalne i często różni się nawet między pacjentami będącymi w tym samym wieku. Istotnym czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo i skuteczność terapii bywa jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów szlaków metabolicznych.

Pomocne w ustaleniu właściwego dawkowania może być oznaczanie stężeń osoczowych leków, ma ono jednak liczne ograniczenia:

- konieczność dodatkowego przeprowadzenia bolesnej procedury pobrania krwi;
- brak powszechnej dostępności oznaczeń większości stosowanych analgetyków;
- brak protokołów modyfikacji dawkowania;
- czas uzyskania wyniku oznaczenia często nie daje możliwości podejmowania na bieżąco decyzji klinicznych;
- wzrost kosztów leczenia.

Obecnie standardem oceny skuteczności terapii bólu ostrego pozostaje ocena kliniczna dokonywana przez odpowiednio wyedukowany i doświadczony personel wyposażony w adekwatne narzędzia. Dawki większości leków przeciwbólowych wyznacza się w oparciu o wiek i masę ciała pacjenta [4, 5, 9, 14]. W ustaleniu zapotrzebowania na opioidy zaleca się metodę miareczkowania.

W kontekście bezpieczeństwa obowiązuje zasada odwrotnej proporcjonalności długości okresu prowadzenia ścisłego monitorowania do wieku pacjenta. Nieprzewidywalny czas

działania anestetyków i opioidów oraz niedojrzałość ośrodka oddechowego ze zmniejszoną wrażliwością na prężność dwutlenku węgla w konsekwencji usposabiają do bezdechów. Z powyższych powodów wiek poniżej 6 tygodni w przypadku noworodka urodzonego o czasie oraz 55–60 tygodnia życia postkonceptualnego dla wcześniaków jest przeciwwskazaniem do przeprowadzenia zabiegów w trybie tzw. „chirurgii jednego dnia” [22].

Rozważając odmienności dzieci w kontekście znieczulenia regionalnego, na szczególną uwagę zasługują poniższe uwarunkowania:

1. Niskie stężenie białek transportujących leki znieczulenia miejscowego (albuminy oraz alfa-1-kwasnej glikoproteiny) w pierwszych miesiącach życia przekłada się na zwiększenie wolnej frakcji anestetyku w osoczu i związany z tym wzrost ryzyka wystąpienia działań toksycznych;
2. Zwiększony regionalny przepływ krwi tłumaczy większą absorpcję leków znieczulenia miejscowego (krótszy czas trwania blokad) oraz ryzyko osiągnięcia wyższych, zagrażających toksycznością stężeń osoczowych;
3. Niedojrzałość układu współczulnego i względna przewaga układu przywspółczulnego przy mniejszej objętości żylnego łożyska naczyniowego kończyn dolnych skutkuje brakiem lub minimalną reakcją krążeniową po wykonaniu blokady centralnej. U pacjentów do 8. roku życia nie zaleca się wcześniejszego dodatkowego bolusa płynowego, rzadko też zachodzi konieczność podania leków obkurczających naczynia;
4. Niższe położenie zakończenia rdzenia kręgowego (L3–L4 u noworodka, L1 u dorosłego), które należy uwzględnić podczas wykonywania blokad centralnych;
5. Łącząca grzebień talerzy kości biodrowej linia Tuffiera, stanowiąca punkt odniesienia przy wyznaczaniu miejsca wprowadzenia igły podczas blokad centralnych u niemowląt, wyznacza przestrzeń L5–S1, podczas gdy u dorosłych jest to L4–L5;
6. Niższe położenie zakończenia worka oponowego (S3–S4 u noworodka, S2 u dorosłego) predysponuje do niezamierzonego podpajęczynówkowego podania leku;
7. Niepełna mielinizacja włókien nerwowych wpływa na łatwiejsze przenikanie leków przez osłonki, szybszy rozwój blokady, możliwość stosowania mniej stężonych roztworów. Ma znaczenie kliniczne do 12. roku życia;
8. Zwiększone uwodnienie tkanki tłuszczowej w przestrzeni zewnątrzoponowej zapewnia łatwe i przewidywalne rozchodzenie się leku podczas znieczulenia zewnątrzoponowego krzyżowego do 6–7 roku życia;

9. Luźne połączenie i zwiększona przepuszczalność osłonek otaczających struktury nerwowe predysponuje do swobodnego rozprzestrzeniania się leku. Jest również powodem ucieczki roztworu z kanału kręgowego podczas znieczulenia zewnątrzoponowego. Implikuje to stosowanie relatywnie mniejszych objętości leków podczas obwodowych blokad nerwów i większych objętości podczas blokad centralnych [14].

### **Kontrowersyjne zagadnienia dziecięcej anestezjologii regionalnej**

U pacjentów dorosłych zaburzenia psychiczne lub brak możliwości współpracy są przeciwwskazaniami względnymi do wykonania blokady. Tymczasem trudna, a czasami wręcz niemożliwa współpraca z nierozumiejącym okoliczności, przestraszonym, pozbawionym bliskości rodzica noworodkiem, niemowlęciem, czy małym dzieckiem jest normą i nie jest rozpatrywana w kontekście przeciwwskazań. Rozbieżność w podejściu przy kwalifikacji pacjentów do zastosowania anestezjologii regionalnej jest źródłem licznych kontrowersji.

Głęboka sedacja lub znieczulenie ogólne, często niezbędne do przeprowadzenia blokady u pacjentów pediatrycznych, znosi możliwość zasygnalizowania dolegliwości towarzyszących niezamierzonemu uszkodzeniu struktur nerwowych. Anestezjolog traci zarazem możliwość przerwania procedury lub skorygowania techniki. W 2015 r. po przeprowadzeniu systematycznej analizy dostępnych danych European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA) i American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) wydały dokument rozstrzygający tę i inne dyskusyjne kwestie [23]. Stwierdzono, że wykonywanie blokad regionalnych u dzieci po wcześniejszym wprowadzeniu w stan sedacji lub narkozy wiąże się z akceptowalnym ryzykiem i powinno być standardem postępowania. Całkowite ryzyko wystąpienia powikłań oszacowano na 0,66%, a ryzyko spowodowania trwałego porażenia na 0%.

Kolejnym problematycznym zagadnieniem jest ocena reakcji na podanie dawki testowej podczas wykonywania blokady centralnej u pacjenta będącego pod wpływem sedacji lub znieczulenia ogólnego. Typowo dawka testowa składa się z roztworu krótko działającego LHM z dodatkiem adrenaliny, podawanego po implantacji cewnika zewnątrzoponowego. Niewystąpienie objawów znieczulenia podpajęczynówkowego lub zmian w częstości pracy serca i/lub morfologii załamka T pozwalają z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć nieprawidłowe położenie cewnika w worku oponowym lub naczyniu krwionośnym. Uzyskanie negatywnego wyniku próby pozwala rozpocząć wykorzystywanie dostępu do przestrzeni zewnątrzoponowej.

U pacjenta poddanego głębokiej sedacji lub znieczuleniu ogólnemu nie jest możliwa ocena obecności blokady motorycznej, natomiast odpowiedź hemodynamiczna może być osłabiona przez działanie anestetyków dożylnych i opioidów.

Towarzystwa ASRA i ESRA orzekły, że z uwagi na trudności interpretacyjne oraz możliwość uzyskania fałszywie negatywnych wyników zaleca się powolne podawanie roztworu LZM do przestrzeni zewnątrzoponowej (objętości po 0,1–0,2 ml/kg), wykonywanie aspiracji pomiędzy kolejnymi porcjami i ciągłą obserwację krzywej elektrokardiogramu. Jakikolwiek zmiany w morfologii załamka T lub wzrost częstości pracy serca o ponad 10 uderzeń na minutę w ciągu 30–90 sekund od podania roztworu należy interpretować jako donaczyniowe podanie leku wymagające podjęcia stosownych kroków [23].

Podczas wykonywania blokad u sedowanych lub znieczulonych ogólnie pacjentów użycie ultrasonografii może okazać się skuteczne w ograniczeniu ryzyka donaczyniowego podania leku, lecz dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń [23].

## V. Założenia i cel pracy

Prezentowany cykl publikacji jest poświęcony multimodalnemu podejściu do leczenia bólu u dzieci podczas operacji i w okresie pooperacyjnym.

Celem publikacji było dostarczenie danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa i skuteczności wybranych protokołów terapii multimodalnych uwzględniających zastosowanie technik anestezjologii regionalnej i adiuwantów w populacji dziecięcej.

W skład cyklu wchodzi dwa opisy przypadków oraz raport z randomizowanego badania klinicznego.

W opisach przypadków przedstawiono przykłady protokołów zgodnych z aktualnie postulowanymi zasadami analgezji multimodalnej u dzieci.

Badanie kliniczne jest poświęcone ocenie bezpieczeństwa i skuteczności śródoperacyjnego dożylnego wlewu lidokainy u dzieci poddawanych laparoskopowej appendektomii. Interwencja ta, choć pozytywnie oceniana i zalecana u pacjentów dorosłych, dotychczas nie została uwzględniona w rekomendacjach dla dzieci.

W publikacjach przeprowadzono dyskusję na temat doboru metod w oparciu o aktualne zalecenia [3, 5, 7, 8] oraz specyficzne uwarunkowania kliniczne.



## VI. Kopie opublikowanych prac

1. Kaszyński M, Deszczyński JM, Pągowska-Klimek I. Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(4):352–353. Doi: 10.5114/ait.2020.100301. PMID: 33165889.
2. Kaszyński M, Mierzewska-Schmidt M. Sedacja i analgezyja proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2019; 13: 104–110.
3. Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pągowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021 Jan 5;21(1):2. Doi: 10.1186/s12871-020-01218-0. PMID: 33397287; PMCID: PMC7784324.

## Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report

Maciej Kaszyński<sup>1</sup>, Jarosław M. Deszczyński<sup>2</sup>, Izabela Pągowska-Klimek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw University Clinical Centre, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Orthopaedics and Rehabilitation, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Dear Editor,

Choosing the right anaesthetic technique and postoperative analgesia after major surgery can be a great challenge for paediatric anaesthetists, especially when younger children are concerned. The simultaneous use of systemic analgesics with adjuncts in combination with single-shot blocks performed at the right time may facilitate the patient's recovery and result in a comfortable postoperative period.

Current guidelines recommend individualised pain management strategies and support the use of multimodal regimens offering effective pain relief, reduced incidence of postoperative respiratory complications, and promoting faster return of gut function and feeding [1–3]. Potentially, these goals can be achieved with the use of continuous epidural anaesthesia. However, in young children, it requires the addition of sedatives. Different combinations of multimodal techniques have been proposed, but only a few have been evaluated

in high-quality trials [1, 4]. Through this paper, we would like to report a successful selection of multimodal therapy for an extensive orthopaedic procedure affecting both legs.

This case report describes an 18-month-old female, weighing 9.2 kg, with bilateral fibular hemimelia Paley type 3c with a fixed equinovarus deformity and shortening of both lower limbs. The SUPERankle technique, which is a combination of bone and soft tissue procedures, was selected to address all deformities and stabilise the feet. The surgery was performed under tourniquet control and comprised tarsal tunnel decompression and distal tibial osteotomy with shortening osteoplasty and tibiofibular syndesmosis reconstruction to realign the ankle joint. The osteotomy was fixed with a plate and screws (Figure 1), wounds were closed in layers.

After the induction of general anaesthesia, a single-shot caudal epidural anaesthesia was attempted. Following skin disinfection with the patient in the lateral decubitus position, the caudal epidural anaesthesia was accomplished using anatomical landmarks. Nine millilitres of 0.2% ropivacaine was injected via a 22G paediatric needle with a 32° Crawford type bevel. According to the multimodal paradigm, despite the successful neuraxial block, 100 mg acetaminophen, 100 mg metamizole (Metamizole Kalceks, Akciju sabiedrība "Kalceks", Riga, Latvia), and 2 mg dexamethasone were administered in adjuncts. In total 90 mcg of fentanyl was used

Anaesthesiol Intensive Ther 2020; 52, 4

Received: 18.04.2020, accepted: 9.08.2020



FIGURE 1. Anteroposterior radiograph of the lower extremities following the SUPERankle procedure

### CORRESPONDING AUTHOR:

Maciej Kaszyński, Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw University Clinical Centre, 63A Żwirki i Wigury St., 02-091 Warsaw, Poland, e-mail: [mkaszynski@wum.edu.pl](mailto:mkaszynski@wum.edu.pl)

for induction (30 mcg) and maintenance (60 mcg) of general anaesthesia. Surgery was completed without complications. The duration time of general anaesthesia calculated from tracheal intubation to the removal of an endotracheal tube was 5 hours and 40 minutes.

Before the end of general anaesthesia, a bilateral ultrasound-guided subgluteal sciatic nerve block was attained as described below.

With the patient in the left lateral decubitus position for the right-sided block, and the right lateral decubitus position for the left-sided block, the skin was disinfected.

The linear high frequency transducer (15–7 MHz) was positioned to identify the sciatic nerve. The echogenic needle (22 G × 50 mm with facet tip, dull version) was inserted in-plane from the lateral aspect of the thigh, and advanced towards the sciatic nerve.

The proper position of the needle tip was confirmed by the circumferential perineural spread of the local anaesthetic. Two mL of 0.2% ropivacaine was injected into each side.

After 15 minutes, the patient was extubated and transferred to the Post-anaesthesia Care Unit (PACU).

During the first 24 hours after surgery, the vital signs, respiratory status, sedation, and pain were monitored according to the standard hospital protocols. Acetaminophen and metamizole were administered by the clock, and nurse-controlled opioid analgesia with nalbuphine was commenced. Nurses utilised a descriptive behavioural pain scale assessing facial, vocal, and bodily pain expressions. The scale contains of five different levels of pain intensity. While pain reached the third level (restrained movements, withdrawal movement, restrained interaction with the environment, complaint of pain) the rescue analgesic was administered.

During the first 24 hours after surgery, the patient received 400 mg acetaminophen, 300 mg metamizole, and 4 mg nalbuphine. The patient started to drink 90 minutes after admission to the PACU. Total oral intake

at that time was 230 mL. No episode of nausea or vomiting was observed. In the early postoperative period, the patient remained calm and slept well throughout the night without the need for rescue analgesics or additional sedatives. Satisfaction with pain management, as assessed by the patient's parents, was high.

This case report highlights the strength of the multimodal pain management approach. From the very beginning, a variety of analgesic medications was offered to the patient. Efficient techniques were commenced before tissue injury occurred. Systemic opioid and nonopioid analgesics, as well as adjuvants, were administered. The selection of the regional technique was adjusted to the area of pain sensation at each stage of the treatment.

Because both legs from the thighs to the ankles needed to be covered by regional anaesthesia during the SUPER-ankle procedure, the single-shot caudal epidural anaesthesia was chosen.

After surgery a long-lasting effect in the region below the knees was desired. Analgesia from the sciatic nerve block performed using ropivacaine 0.2% in children aged between 1 and 16 years lasted  $17.3 \pm 5.4$  hours (95% CI: 14.4–20.2) in a report by Dillow *et al.* [5]. For this reason, the more complicated and time-consuming bilateral sciatic nerve block was chosen over the easy-to-perform caudal block.

Due to the presence of dressings reaching up to the mid-thighs, the sciatic nerve block at the popliteal fossa was infeasible. That is why the subgluteal approach was chosen.

As advised in the literature, local anaesthetics were placed where the nerves were best visualised in ultrasound [3].

The total dose of ropivacaine administered in all locations, over the course of five hours, was 26 mg ( $2.8 \text{ mg kg}^{-1}$ ). This was less than the maximum recommended safe dose of ropivacaine –  $3 \text{ mg kg}^{-1}$ .

Continuous epidural anaesthesia that covers all regions affected by the procedure both during and after surgery is frequently chosen for ortho-

paedic surgeries. In an 18-month-old child, the need to maintain an epidural catheter in place usually implies an additional use of sedatives at the risk of consequences such as difficulties with feeding, nursing, delirium, or respiratory complications.

Low requirement for analgesics in the postoperative period probably cannot be explained only by the action of the peripheral nerve block. The long-acting amide local anaesthetic agent – ropivacaine – according to its pharmacokinetics does not cover the whole postoperative period, but in combination with systemic analgesics and adjuvants it might exert a preventive effect. The painstaking multimodal analgesia regimen might prevent central and peripheral sensitisation manifesting as hyperalgesia or allodynia.

Our patient benefited from high-quality pain control, minimal discomfort related to the pain treatment, and the lack of need for sedation. As a consequence, the postoperative period was uneventful, and the patient was discharged home three days after the surgery.

## ACKNOWLEDGEMENTS

1. Assistance with the article: none.
2. Financial support and sponsorship: none.
3. Conflicts of interest: none.

## REFERENCES

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17: 131–157. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
2. Vittinghoff, M, Lönnqvist, P-A, Mossetti, V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Pediatr Anesth* 2018; 28: 493–506. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13373>.
3. Merella F, Mossetti V. Ultrasound-guided upper and lower extremity nerve blocks in children. *BJA Educ* 2020; 20: 42–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.11.003>.
4. Flack S, Anderson C. Ultrasound guided lower extremity blocks. *Pediatr Anesth* 2012; 22: 72–80. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03666.x.
5. Dillow JM, Rosett RL, Petersen TR, Vagh FS, Hruschka JA, Lam NCK. Ultrasound-guided parasacral approach to the sciatic nerve block in children. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 1042–1047. doi: 10.1111/pan.12194.

## OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 12.03.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 10.06.2019

© Akademia Medycyny

### **Sedacja i analgeza proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku**

### ***Procedural sedation and analgesia for thoracic surgery in the patient with massive mediastinal mass. The pectoral nerves block type II – case report***



**Maciej Kaszyński, Magdalena Mierzewska-Schmidt**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego, Warszawa

## Streszczenie

**Wstęp.** Postępowanie anestezjologiczne umożliwiające przeprowadzenie procedur chirurgicznych u pacjentów pediatrycznych z guzem śródpiersia niesie za sobą ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań. Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego może skutkować katastrofalnymi następstwami nawet u wcześniej bezobjawowych pacjentów. W przedstawionym przypadku zastosowano analgezję multimodalną z wykorzystaniem blokady nerwów piersiowych typu II (PECS II) oraz sedacji proceduralnej. **Opis przypadku.** 16-letnia pacjentka z olbrzymim guzem klatki piersiowej, przemieszczającym śródpiersie na prawą stronę, z niedodmą płuca lewego została zakwalifikowana do otwartej biopsji zmiany z dostępu przez lewą pierś, przez którą patologiczne masy były dobrze wyczuwalne palpacyjnie. W porozumieniu z pacjentką, jej opiekunem i operatorem przeprowadzono głęboką sedację i znieczulenie regionalne pod postacią blokady PECS II. **Dyskusja.** W zaprezentowanym przypadku zastosowanie multimodalnej strategii znieczulenia, w celu utrzymania oddechu spontanicznego pozwoliło uniknąć krytycznych następstw znieczulenia ogólnego z intubacją tchawicy i oddechem kontrolowanym. Blokady PECS II jest skuteczną techniką anestezji regionalnej podczas zabiegów przeprowadzanych w obrębie piersi i przedniej ściany klatki piersiowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 104-110.*

**Słowa kluczowe:** sedacja proceduralna, blokada nerwów piersiowych (PECS II), guz śródpiersia, analgeza multimodalna

## Abstract

**Background.** Anaesthetic management for surgical procedures in children with mediastinal mass is challenging and may result in life-threatening complications. Particularly induction of general anaesthesia, especially including muscle relaxation, intubation, and mechanical ventilation, may cause both airway and vascular collapse even in asymptomatic patients. In some cases it may lead to cardiac arrest. In the presented case we propose alternative approach including multimodal analgesia: regional blockade PECS II (The pectoral nerve block type II) and procedural sedation as a safer option. **Case report.** 16 year-old girl with massive thoracic tumor, causing mediastinal shift to the right and complete left lung atelectasis was scheduled for open tumor biopsy. The access through the breast was chosen as the tumor there was easily palpable. After the patient's and her parents' informed consent the girl was sedated and PECS II was performed. **Discussion.** In the management of our patient we aimed to maintain

spontaneous ventilation. Our strategy to use multimodal approach - systemic analgesics and sedatives combined with PECS II – allowed us to avoid critical complications related to muscle relaxation, intubation and mechanical ventilation. PECS II is effective for breast surgery as well as for surgical procedures of the anterior thoracic wall. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 104-110.*

*Keywords: procedural sedation, pectoral nerve block type II (The PECS Block), mediastinal mass, multimodal analgesia*

## Wstęp

Postępowanie anestezjologiczne umożliwiające przeprowadzenie procedur chirurgicznych u pacjentów pediatrycznych z guzem śródpiersia niesie za sobą ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań. Wśród dzieci ze zmianami zlokalizowanymi w przednim śródpiersiu częstość niepożądanych zdarzeń krążeniowo – oddechowych w okresie okołoperacyjnym szacuje się na 9-20% [1]. Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego może skutkować katastrofalnymi następstwami nawet u wcześniej bezobjawowych pacjentów [1]. Gwałtownie rozwijająca się niewydolność krążeniowo-oddechowa, niekiedy z progresją do nagłego zatrzymania krążenia, zwykle jest następstwem ucisku przez masy guzowate na duże naczynia i drogi oddechowe. W konsekwencji dochodzi do:

- zamknięcia światła dróg oddechowych;
- utrudnienia/uniemożliwienia powrotu żylnego do serca;
- zamknięcia drogi wypływu z prawej komory [1-3].

Pośród wymienionych najczęstszą przyczyną załamania jest bezpośredni ucisk na żyłę główną górną, tętnicę płucną i prawy przedsionek [1]. Szczególne zagrożenie niosą masy guzowate zlokalizowane w śródpiersiu górnym i przednim. Dlatego u wszystkich chorych diagnozowanych w kierunku chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych, neuroblastoma, nowotworów z komórek germinalnych i ostrej białaczki limfoblastycznej kwalifikowanych do znieczulenia należy wykluczyć ich obecność.

Ponieważ podstawą ustalenia rozpoznania choroby rozrostowej jest wynik badania histopatologicznego, pacjenci często narażeni są na bolesne procedury diagnostyczne, takie jak biopsja szpiku czy biopsja guza. Ponadto po zakwalifikowaniu do chemioterapii, czy przeszczepienia szpiku zazwyczaj wskazana jest implantacja permanentnego cewnika lub portu naczyniowego, która również jest bolesna i najczęściej w przypadku dzieci odbywa się w znieczuleniu ogólnym.

Podczas kwalifikacji do znieczulenia należy poddać wnikliwej analizie stan kliniczny pacjenta, oraz wykonać radiogram klatki piersiowej. Za objawy wiążące się z wysokim ryzykiem powikłań anestezjologicznych uznaje się przyspieszenie oddechu, kaszel, nieprawidłowe zjawiska osłuchowe, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, przymusową pozycję ciała (niemożność spania w pozycji leżącej), omdlenia, obrzęki twarzy oraz zgłaszane uczucie duszności [2].

W razie zidentyfikowania w radiogramie klatki piersiowej poszerzenia śródpiersia wskazana jest echokardiografia, badanie ultrasonograficzne, tomografia komputerowa w celu określenia dokładnego umiejscowienia, rozległości guza oraz ucisku/naciekania otaczających struktur [1-3]. Uzasadnione bywa wykonanie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na konieczność współpracy badania czynnościowe układu oddechowego w populacji dziecięcej mają ograniczone zastosowanie.

Za istotne czynniki ryzyka powikłań krążeniowo-oddechowych uznaje się:

- Średnicę tchawicy  $\leq 70\%$  normy i/lub ucisk na ostrogę tchawicy lub oskrzeli;
- Ucisk na żyłę główną górną;
- Obecność wysięku w worku osierdziowym;
- Cechy utrudnienia wypływu z prawej komory;
- Upośledzenie funkcji komór serca;
- Szczytowy przepływ wydechowy w pozycji leżącej  $\leq 50\%$  wartości należytnej.

Po zidentyfikowaniu któregokolwiek z wyżej wymienionych należy rozważyć postępowanie alternatywne dla znieczulenia ogólnego. Szczególnie przydatne wydają się techniki anestezji regionalnej z lub bez równoczesnego przeprowadzenia sedacji [1,2]. Pozwalają one uniknąć konieczności intubacji i wentylacji mechanicznej, których potencjalnie groźne dla życia konsekwencje opisano powyżej.

Celem pracy jest przedstawienie postępowania anestezjologicznego u pacjentki z ogromnym guzem powodującym przemieszczenie śródpiersia i niedodmę

jednego płuca zakwalifikowanej do otwartej biopsji guza naciekającego ścianę klatki piersiowej z dostępu przez lewą pierś.

### Opis przypadku

Dziewczynka w wieku 16 lat została przekazana ze szpitala powiatowego ze wstępnym rozpoznaniem pleuropneumonii lewostronnej. Chora uskarżała się na suchy kaszel, osłabienie, zmniejszoną tolerancję wysiłku. Przy przyjęciu była w stanie ogólnym dość dobrym, bez duszności i z saturacją krwi tętniczej mierzoną pulsoksymetrem 98%.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono brak szmeru pęcherzykowego i stłumienie odgłosu opukowego nad całym lewym płucem. Badaniem palpacyjnym stwierdzono niebolesną zmianę guzowatą w okolicy piersiowej lewej.

W radiogramie klatki piersiowej występowała niedodma płuca lewego z obecnością dużej ilości płynu w jamie opłucnowej oraz przemieszczeniem serca na stronę prawą. W wykonanym USG okolicy sutka lewego zobrazowano dużą, guzowatą zmianę z widocznymi segmentami naczyniowymi.

W badaniu tomografii komputerowej (rycina 1) została opisana w górnej i środkowej części lewej połowy klatki piersiowej rozległa, nieprawidłowa, niejednorodna, nieregularnego kształtu masa o orientacyjnych wymiarach 22 x 17 x 10 cm, z licznymi obszarami rozpadu. Patologiczne masy rozprzestrzeniały się przez przestrzenie międzyżebrowe II-VIII na przednią i boczną powierzchnię klatki piersiowej powodując znaczną destrukcję kostną i powiększenie przedniej części żebra IV. W lewej jamie opłucnowej stwierdzono dużą ilość płynu do 10 cm, ponadto warstwę płynu wokół masy w szczycie płuca i śródpiersiu. Uwidoczniono niewielki obszar płuca lewego w tylny-przyśrodkowej części lewej jamy opłucnowej, a płuco było częściowo zmienione niedodmowo w wyniku ucisku. Serce i śródpiersie były znacznie przemieszczone na stronę prawą. Tchawica była drożna, bez cech zwężeń i modelowana od strony lewej.

Pacjentkę zakwalifikowano do otwartej biopsji guza (rycina 2) wyczuwalnego w lewej piersi, w trakcie której pobrano fragment nacieku o konsystencji miękkiej ziarniny ze skłonnością do obfitego krwawienia. Materiał przesłano do badania histopatologicznego.



Rycina 1. Obraz w badaniu tomografii komputerowej. Rozległa masa z licznymi obszarami rozpadu. Serce i śródpiersie znacznie przemieszczone na stronę prawą  
Figure 1. CT image of the chest. Large mediastinal masses displacing trachea and heart



Rycina 2. Pole operacyjne  
Figure 2. The operative field

### Opis postępowania anestezjologicznego

#### Plan postępowania

Ze względu na dużą masę guza znacznie przesuwającą serce i śródpiersie oraz uciskającą większą część lewego płuca uznano, że znieczulenie ogólne z intubacją wiąże się z istotnym ryzykiem zagrażającym życiu powikłań. Część autorów w takiej sytuacji zaleca wyłącznie znieczulenie regionalne. W przypadku naszej pacjentki podjęliśmy decyzję o przeprowadzeniu procedury chirurgicznej w głębokiej sedacji i analgezji multimodalnej - regionalnej w połączeniu z ogólnoustrojową. Celem takiego postępowania było zachowanie wydolnego oddechu własnego, oraz odruchów obronnych z dróg oddechowych a zarazem unik-

nięcie konieczności stosowania wentylacji z dodatnim ciśnieniem. Jednocześnie istotne było oszczędzenie nastolatce traumatycznych przeżyć. Dziewczynka dobrze rozumiała potencjalne konsekwencje choroby rozrostowej, toteż jej nagłe wykrycie wiązało się u niej z dużym stresem. Uznano, że negatywne doświadczenia w trakcie procesu diagnostycznego mogłyby niekorzystnie wpłynąć na dalszą współpracę w trakcie długotrwałego leczenia onkologicznego i jej nastawienie wobec własnej choroby.

#### ▪ Sposób znieczulenia

Do sprawowania nadzoru nad drogami oddechowymi wyznaczony był drugi specjalista anestezjologii i intensywnej terapii, który za pomocą maski twarzowej połączonej z układem okrężnym zapewniał tlenoterapię bierną (FGF 6L/min, FiO<sub>2</sub> 1,0, następnie 0,5), pozostając w gotowości do przejęcia kontroli nad oddechem, czy przeprowadzenia instrumentacji dróg oddechowych.

Po premedykacji (2 mg midazolamu iv.) pacjentkę przetransportowano na salę operacyjną, gdzie podano fentanyl 50 mcg iv., włączono wlew 5,26 mg/kg/godz. propofolu, bez dawki wstępnej i podano 20 mg ketaminy. Po dezynfekcji skóry wykonano blokadę PECS II w następujący sposób. Liniową głowicę USG 12 MHz (Philips Sparq L12-4 MHz) przyłożono równolegle do obojczyka, uwidaczniając naczynia pachowe, następnie głowicę obrócono o ok. 90 stopni, przesunięto bocznie i doogonowo uwidaczniając gałąź piersiową tętnicy piersiowo-barkowej, mięsień piersiowy większy, piersiowy mniejszy, oraz zębaty przedni. Iglę wprowadzono od strony przyśrodkowej w kierunku bocznym i doogonowym, równolegle do długiej osi czoła głowicy USG („in-plane”). W przestrzeni między mięśniami piersiowymi zdeponowano 10 ml 0,33% ropiwakainy, kolejne 20 ml 0,33% ropiwakainy zdeponowano w przestrzeni między mięśniem piersiowym mniejszym, a zębatym przednim.

Po 20 minutach podano 20 mg ketaminy i rozpoczęto operację. Po kolejnych 20 minutach zredukowano wlew propofolu do 3,5 mg/kg/godz. oraz podano ostatnią dawkę ketaminy 20 mg. Podczas 70 minut znieczulenia w tym 40 minut operacji pacjentka nie wymagała czynnego wsparcia oddechu, nie zaobserwowano ani odpowiedzi ruchowej, ani hemodynamicznej na bodźce chirurgiczne. Nie odnotowano powikłań ze strony układu krążenia i oddechowego, parametry życiowe w tym saturacja były stabilne, prawidłowe.

Po zakończeniu procedury a przed przekazaniem pacjentki do sali nadzoru poznieczuleniowego dożylnie podano 1,0 g paracetamolu.

#### Dyskusja

Pojęcie „sedacja proceduralna i analgeza” oznacza wprowadzenie pacjenta w stan umożliwiający przeprowadzenie bolesnej procedury. Polega na zniesieniu uczucia lęku, pamięci, graniczeniu reakcji ruchowych i percepcji doznań bólowych. Kluczowe jest zachowanie przez pacjenta oddechu spontanicznego i wydolnych odruchów obronnych z dróg oddechowych. Niezamierzone pogłębienie skutkuje przejściem do znieczulenia ogólnego, dlatego niezależnie od zaplanowanej głębokości sedacji musi być ona przeprowadzana na w pełni wyposażonych i przygotowanych stanowiskach anestezjologicznych.

Najczęściej stosowany podział głębokości sedacji na cztery stopnie ma charakter umowny, zakłada płynne przechodzenie jednego w drugi. Nie ma jednoznacznie wyznaczonych granic, zamiennie stosowane są również określenia poszczególnych stopni. W niniejszym opracowaniu posłużono się często spotykanym w literaturze podziałem na sedację minimalną, umiarkowaną, głęboką, znieczulenie ogólne [4,5].

W trzecim stopniu, którego osiągnięcie było celem w prezentowanym przypadku pacjent nie może być łatwo wybudzony, reaguje celową odpowiedzią ruchową na bodziec bólowy, ma zachowany oddech własny i odruchy obronne z dróg oddechowych. Jego uzyskanie jest zalecane w bolesnych procedurach, w których znieczulenie regionalne może nie być wystarczające.

Osiągnięcie głębokiej sedacji było warunkiem komfortowego dla pacjentki przeprowadzenia blokady we wrażliwej okolicy. Dzięki odpowiedniemu doborowi leków, właściwemu ich miareczkowaniu i prawidłowej reakcji pacjentki zdołano uniknąć epizodu bezdechu.

Skuteczność kontroli bólu była wynikiem zastosowania analgezji multimodalnej (wielokierunkowej, zbilansowanej), polegającej na oddziaływaniu na wielu poziomach powstawania i przetwarzania doznania bólowego. Wymaga ona połączenia leków działających ogólnoustrojowo o różnych mechanizmach działania z technikami anestezji regionalnej. Takie podejście zwiększa skuteczność leczenia bólu, zmniejsza zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe, ogranicza ryzyko działań niepożądanych poszczególnych

leków, dzięki możliwości zmniejszenie ich dawek, a także zmniejsza ryzyko powstania przetrwałego bólu pooperacyjnego [6], które jest szczególnie wysokie po operacjach w obrębie piersi i ściany klatki piersiowej. W prezentowanym przypadku z leków oddziałujących na poziomie percepcji doznania bólowego, oraz modulacji nocycepcji zastosowano paracetamol, fentanyl oraz ketaminę. Ketamina uważana jest za dodatkowy czynnik zapobiegający rozwojowi przetrwałego bólu pooperacyjnego [6].

W celu zablokowania procesu przewodzenia w obwodowym układzie nerwowym wykonano blokadę nerwów piersiowych typu II (Pectoral nerve block type II – PECS II). Jako technika wykorzystywana w operacjach onkologicznych, rekonstrukcyjnych i plastycznych w obrębie piersi [7,8], jawiła się metodą z wyboru zważywszy na planowany dostęp chirurgiczny.

Za wyborem blokady PECS II przemawiały następujące argumenty:

- możliwe jest jej bezpieczne przeprowadzenie pod kontrolą USG;
- jako blokada obwodowa pozbawiona jest zagrożeń specyficznych dla blokad centralnych (znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym wciąż pozostaje „złotym standardem” [7]);
- zapewnia skuteczną analgezję pooperacyjną, ograniczając konieczność zastosowania opioidów [7];
- redukcja dawek opioidów może zwiększać szansę skutecznego leczenia onkologicznego [6,9];
- jako blokada regionalna ogranicza ryzyko wystąpienia przetrwałego bólu pooperacyjnego wnikającego zabiegi w tej okolicy;
- jako metoda objętościowa, przedziałowa, charakteryzuje się niewielkim stopniem trudności wykonania;
- w odróżnieniu od znieczulenia zewnątrzoponowego w odcinku piersiowym, blokady przykręgowej, czy blokady przedziału mięśnia prostownika grzbietu nie wymaga ułożenia pacjenta w pozycji bocznej.

Blokada nerwów piersiowych została po raz pierwszy opisana w 2011 r. przez R. Blanco [7]. Autor donosił o wymienionej analgezji po operacjach mastektomii z wszczepieniem ekspanderów, czy protez piersi. W swej publikacji zaproponował nazwę „pecs block” (pisownia oryginalna) z uwagi na to, że lek znieczulenia miejscowego (LZM) deponowany jest w przestrzeni

między mięśniami piersiowym większym i mniejszym – *musculus pectoralis major et minor* w celu zablokowania gałęzi splotu ramiennego, tj. nerwów piersiowego przyśrodkowego i bocznego – *nervus pectoralis medialis et laterialis*.

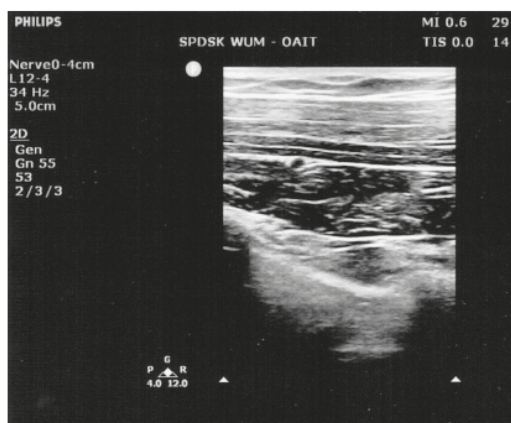
W roku 2012 R. Blanco opisał modyfikację metody, polegającą na zdeponowaniu dodatkowej objętości LZM pomiędzy mięśniem piersiowym mniejszym i zębatym przednim. Blokada PECS II swym zasięgiem obejmuje nerwy piersiowe, międzybrowo-ramienne, międzybrowe III-IV-V-VI oraz nerw piersiowy długi, odpowiadające za unerwienie całej piersi i okolicy dołu pachowego [8]. Zapewnia analgezję podczas tumorektomii, mastektomii, czy wycięcia węzła wartowniczego zlokalizowanego w dole pachowym.

W ostatnich latach pojawiają się doniesienia o pomyślnym zastosowaniu blokady PECS w chirurgii piersi, drenażu opłucnej, implantacji cewników i portów naczyniowych, czy operacjach w obrębie obojczyka [7,8,10]. Opisanych jest wiele wariantów jej przeprowadzenia. W prezentowanym przypadku zastosowano ten, który po uzyskaniu charakterystycznego sonogramu (ryciny: 3 i 4) pozwala po wprowadzeniu igły w jednym miejscu zdeponować lek w dwóch pożądanym przedziałach. Populacja dzieci i nastolatków charakteryzuje się dobrą penetracją LZM w obrębie struktur powięziowych, większą przepuszczalnością osłonek nerwowych, przekładających się na szybsze i pełniejsze rozwijanie blokad nawet przy zastosowaniu niższych stężeń leków. Z powyższych powodów zaprezentowany dostęp mimo, niewielkiego stopnia trudności wykonania charakteryzuje się zadowalającą skutecznością.

Podanie modulatora nocycepcji (ketaminy), oraz wykonanie skutecznej obwodowej blokady nerwów przed zadziałaniem bodźca chirurgicznego wpisuje się w koncepcję tzw. „Analgezji z wyprzedzeniem” („pre-emptive analgesia”). To postępowanie terapeutyczne może ograniczać zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe w całym okresie pooperacyjnym jak również chronić przed przeksztalceniem bólu ostrego w przewlekły [11].

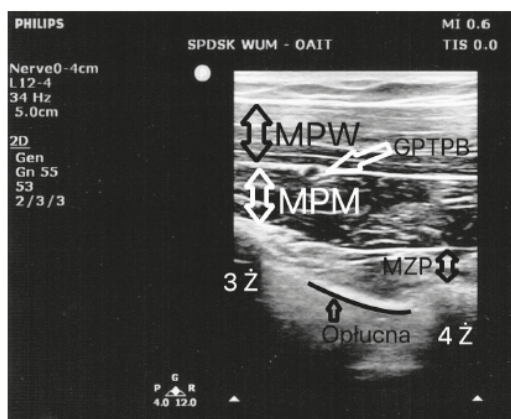
W obrębie bloku operacyjnego pomimo komfortu bólowego pacjentki rozpoczęto podaż paracetamolu w stałych odstępach czasu, co było kolejnym elementem strategii tzw. „Analgezji ochronnej” („preventive analgesia”) zakładającej blokowanie nocycepcji w okresie od nacięcia skóry do ostatecznego wygojenia rany [11].





Rycina 3. Sonogram umożliwiający przeprowadzenie opisywanego wariantu blokady PECS II

Figure 3. Ultrasound image allowing to perform the PECS II block



Rycina 4. Sonogram z ryciny 3. wraz z naniesionymi objaśnieniami

Skróty oznaczają odpowiednio: MPW – mięsień piersiowy większy, GPTPB – gałąź piersiowa tętnicy piersiowo-barkowej, MPM – mięsień piersiowy mniejszy, MZP – mięsień zębaty przedni, 3 Ż – trzecie żebro, 4 Ż – czwarte żebro.

Figure 4. Ultrasound image as in Figure 3. with anatomical structures description

Explanation of abbreviations: MPW - pectoralis major muscle, GPTPB - pectoral branch of the thoracoacromial artery, MPM - pectoralis minor muscle, MZP - serratus anterior muscle, 3 Ż - third rib, 4 Ż - fourth rib.

## Wnioski

Przedstawione postępowanie anestezjologiczne pozwoliło uniknąć powikłań krążeniowo-oddechowych u pacjentki z ogromnym guzem w obrębie klatki piersiowej, jednocześnie zapewniło komfort i niepaamięć okresu wykonywania blokady, oraz procedury chirurgicznej. W okresie pooperacyjnym osiągnięto skuteczną kontrolę bólu bez konieczności stosowania opioidów. Nie doszło do rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego, mogącego wkląć operacje tej okolicy ciała. Nie odnotowano powikłań przeprowadzonego postępowania.

Skuteczna blokada regionalna z zastosowaniem sedacji, gdy jest ona niezbędna (np. dzieci, pacjenci niewspółpracujący, z wysokim poziomem lęku) może stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla znieczulenia ogólnego z intubacją i wentylacją mechaniczną.

## Podziękowanie/Acknowledgement

Dziękuję Pani dr hab. n. med. Izabeli Pągowskiej-Klimek za konsultację i pomoc okazaną podczas prowadzenia prac nad publikacją.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address:

Maciej Kaszyński  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej,  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego, Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie  
ul. Żwirki i Wigury 63A; 02-091 Warszawa  
☎ (+48 22) 317 98 61  
✉ mkaszynski2@wum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Adamson PC. More on anesthesia with a large mediastinal mass. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2182-4.
2. Stricker PA, Gurnaney HG, Litman RS. Anesthetic management of children with an anterior mediastinal mass. *J Clin Anesth.* 2010;22(3):159-63.
3. Thakur P, Bhatia P, Sitalakshmi N, Virmani P. Anaesthesia for mediastinal mass. *Indian J Anaesth.* 2014 Mar-Apr;58(2):215-7.
4. Krauss BS, Krauss BA, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *N Engl J Med.* 2014;370:e23.
5. Coté, CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: Update 2016. *Pediatrics.* 2016;138(1): pii: e20161212. doi: 10.1542/peds.2016-1212.
6. Misiołek H, Zajązkowska R, Daszkiewicz A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J i wsp. Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018 — stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. *Anest Intens Ter.* 2018;50(3):173-99.
7. Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia.* 2011;66(9):847-8.
8. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): A novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012 Nov;59(9):470-5.
9. Tedore T, Hemmings HC. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115 Suppl 2:ii34-45.
10. Schuitemaker RJB, Sala-Blanch X, Rodriguez-Pérez CL, Mayoral RJT, López-Pantaleon LA, Sánchez-Cohen AP. The Pecs II block as a major analgesic component for clavicle operations: A description of 7 case reports. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2018 Jan;65(1):53-8.
11. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zielińska M. „Analgezya wyprzedzająca” jako sposób na poprawę efektywności terapii bólu pooperacyjnego. *Anest Ratow.* 2018;12:323-6.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial



Maciej Kaszyński<sup>1\*</sup>, Dorota Lewandowska<sup>2</sup>, Piotr Sawicki<sup>1</sup>, Piotr Wojcieszak<sup>1</sup> and Izabela Pagowska-Klimek<sup>1</sup>

## Abstract

Intravenous lidocaine, a potent local anesthetic with analgesic and anti-inflammatory properties, has been shown to be an effective adjunct that reduces intra- and postoperative opioid consumption and facilitates pain management in adults. While it shows promise for use in the pediatric population, limited evidence is available.

**Objectives:** To determine if general anesthesia with intraoperative intravenous lidocaine infusion versus general anesthesia without intravenous lidocaine infusion in children undergoing laparoscopic appendectomy decreased opioid requirements intra- and postoperatively.

**Design:** A single-center parallel single-masked randomized controlled study. A computer-generated blocked randomization list was used to allocate participants. The study was conducted between March 2019 and January 2020. Setting: Pediatric teaching hospital in Poland.

**Participants:** Seventy-four patients aged between 18 months and 18 years undergoing laparoscopic appendectomy. Seventy-one patients fulfilled the study requirements.

**Intervention:** Intravenous lidocaine bolus of 1.5 mg/kg over 5 min before induction of anesthesia followed by lidocaine infusion at 1.5 mg/kg/h intraoperatively. The infusion was discontinued before the patients' transfer to the postanesthesia care unit (PACU).

**Primary outcome measure:** The primary outcome measure was total nalbuphine requirement in milligrams during the first 24 h after surgery.

**Secondary outcome measures:** The secondary outcome measures were intraoperative fentanyl consumption, intraoperative sevoflurane consumption, time to the first rescue analgesic request, incidence of postoperative nausea and vomiting during the first 24 h after surgery, frequency of side effects of lidocaine.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [mkaszynski2@wum.edu.pl](mailto:mkaszynski2@wum.edu.pl)

<sup>1</sup>Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw University Clinical Centre, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **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/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

**Results:** Children ( $n = 74$ ) aged 5–17 randomly allocated to receive intraoperative lidocaine infusion ( $n = 37$ ) or no intervention ( $n = 37$ ). Seventy-one were included in the analysis (35 in the study group and 36 in the control group). There was no difference in the cumulative dose of nalbuphine in the first 24 h after removal of the endotracheal tube between groups [median of 0.1061 (IQR: 0.0962–0.2222) mg/kg in the lidocaine group, compared to the control group median of 0.1325 (IQR: 0.0899–0.22020) mg/kg,  $p = 0.63$ ].

Intraoperative fentanyl consumption was lower in the lidocaine group [median of 5.091 (IQR: 4.848–5.714)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ] than in the control group [median of 5.969 (IQR: 5.000–6.748),  $p = 0.03$ ].

Taking into account the additional doses administered based on clinical indications, the reduction in the requirement for fentanyl in the lidocaine group was even greater [median of 0.0 (IQR: 0.0–0.952) vs 0.99 (IQR: 0.0–1.809)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $p = 0.01$ ].

No difference was observed in the sevoflurane consumption between the two groups [median of 32.5 ml (IQR 25.0–43.0) in the lidocaine group vs median of 35.0 ml (IQR: 23.5–46.0) in the control group,  $p = 0.56$ ].

The time to first analgesic request in the lidocaine group was prolonged [median of 55 (IQR: 40–110) min in the lidocaine group vs median of 40.5 (IQR: 28–65) min in the control group,  $p = 0.05$ ].

There was no difference in the frequency of PONV between the two groups (48.57% in the lidocaine group vs 61.11% in the control group,  $p = 0.29$ ).

No lidocaine related incidence of anaphylaxis, systemic toxicity, circulatory disturbances or neurological impairment was reported, during anesthesia or postoperative period.

**Conclusions:** Intraoperative systemic lidocaine administration reduced the intraoperative requirement for opioids in children undergoing laparoscopic appendectomy. This effect was time limited, and hence did not affect opioid consumption in the first 24 h following discontinuation of lidocaine infusion.

**Trial registration:** NCT03886896.

## Introduction

According to current guidelines, intravenous lidocaine infusion emerges as an important component of a multimodal pain management strategy [1, 2]. Intravenous lidocaine, a potent local anesthetic with analgesic and anti-inflammatory properties, has been shown to be an effective adjunct that reduces intra- and postoperative opioid consumption and facilitates pain management in adults. Lidocaine also seems to improve gastrointestinal recovery, reduce postoperative nausea and vomiting, and shorten length of hospital stay [2–4].

While it shows promise for use in the pediatric population [5, 6], limited evidence is available and meta-analyses are inconclusive [7, 8]. This study was planned to evaluate the efficacy of continuous intravenous infusion of lidocaine in reducing opioid consumption during and after laparoscopic appendectomy in children. Intraoperative sevoflurane consumption, time to the first rescue analgesic request, incidence of postoperative nausea and vomiting during the first 24 h after surgery, frequency of side effects of lidocaine was also assessed.

## Methods

### Study design

The study was conducted in a single teaching hospital – the University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw.

In this single-blind, randomized controlled trial, children were randomly assigned to two groups according to the use of intraoperative intravenous lidocaine infusions to compare the requirement for opioids during and after laparoscopic appendectomy. Sevoflurane consumption, time to the first nalbuphine dose, incidence of postoperative nausea and vomiting and side effects were also assessed. The study was conducted between March 2019 and January 2020. Patients were enrolled between 26/03/2019 and 15/01/2020.

In accordance with the current Polish law and Declaration of Helsinki the study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/24/2019).

The trial was registered at the US National Institutes of Health ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)): NCT03886896. The date of registration: 15/03/2019.

### Study population

Children presenting for laparoscopic appendectomy to be anesthetized by the physicians involved in the study were assessed for eligibility criteria.

The inclusion criteria are listed below:

- Age between 18 months and 18 years;
- ASA physical status class 1E, 2E, 3E;
- Patients undergoing laparoscopic appendectomy.

The exclusion criteria are listed below:

- Allergy to local anesthetics or contraindications for the use of lidocaine;
- ASA physical status class 4E or higher;
- Severe cardiovascular disease;
- Preoperative bradycardia;
- Preoperative atrioventricular block;
- Renal failure;
- Chronic treatment with analgesics;
- Legal guardians' refusal.

Researchers spoke to the parents or legal guardians and informed them about the study. They described the potential risks and benefits of the procedure, discussed questions and concerns, and then obtained written informed consent.

**Study interventions**

The enrolment team consisted of three physicians. Only patients operated on during their shifts were evaluated for eligibility criteria (Fig. 1). The other patients were

labelled "Not available for the study team". Participants were randomly assigned to one of two groups.

Patients in the experimental arm received intravenous lidocaine bolus of 1.5 mg/kg over 5 min before induction of anesthesia followed by lidocaine infusion at 1.5 mg/kg/h intraoperatively. The infusion was discontinued before the patients' transfer to the postanesthesia care unit (PACU).

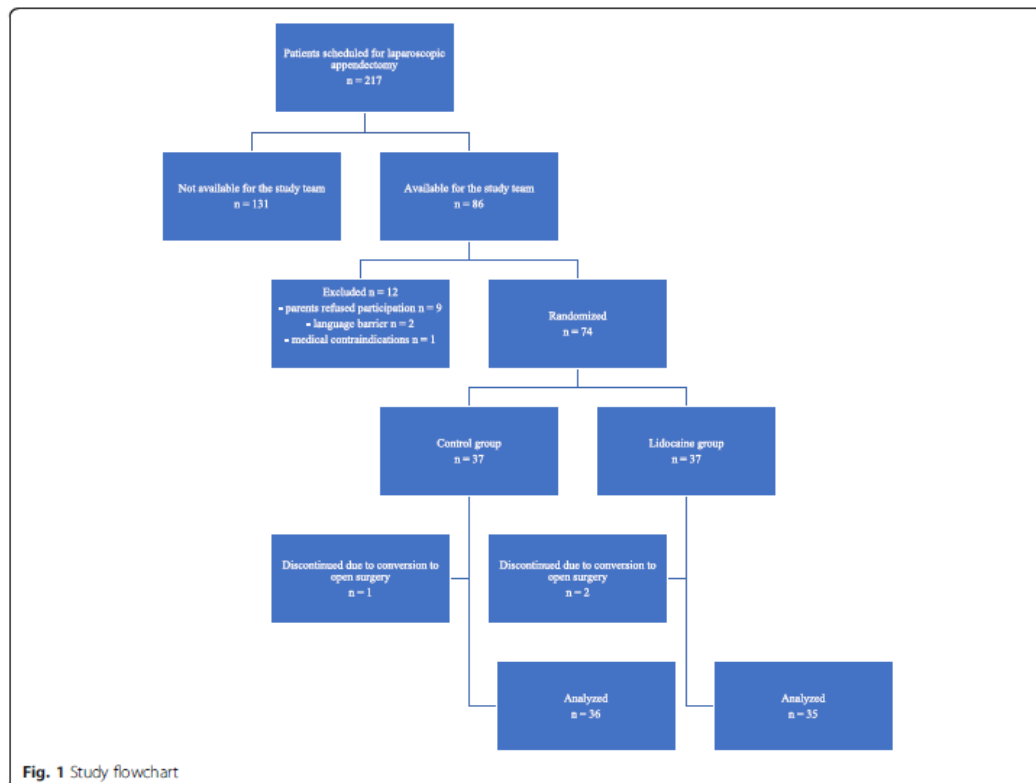
Patients in the control arm received no additional treatment.

Other than the studied intervention, both groups of participants were treated according to the same fixed perioperative care protocol.

**Anesthesia protocol description**

The peripheral intravenous catheter was inserted in the Emergency Room or in the Surgery Ward when obtaining blood samples. Topical local anesthetics were not used.

Due to the principal diagnosis – acute appendicitis, all of the cases were classified as emergencies (E).



**Fig. 1** Study flowchart

The decision to perform rapid sequence intubation with a high dose of rocuronium was made after individual evaluation based on anamnesis and physical examination carried out by the anesthesiologist. Meeting preoperative fasting recommendations (intervals of 6, 4, and 2 h of fasting for solids, breast milk, and clear fluids, respectively) was one of the factors taken into account in the assessment of the risk of aspiration, but due to the nature of acute abdomen it was of minor importance. Cricoid pressure (Sellick Maneuver) was not utilized.

Upon admission to the operating wing, IV midazolam at 0.05 mg/kg was administered for premedication. The patient was then transferred to the operating theatre, where their vital signs were captured. In the lidocaine group, the loading dose of lidocaine was administered.

Induction of anesthesia was achieved with IV propofol 4 mg/kg, fentanyl 3 µg/kg and rocuronium 0.6–1.2 mg/kg. Intravenous infusion of lidocaine was started in the participants concerned. The second dose of 2 µg/kg fentanyl was administered before skin incision. While under anesthesia, patients were also given acetaminophen 15 mg/kg and metamizole 10 mg/kg. Anesthesia was maintained with sevoflurane. Additional fentanyl doses of 1 µg/kg were given when the heart rate or blood pressure exceeded 20% of baseline readings. The minimal alveolar concentration of sevoflurane was titrated to maintain the bispectral index (BIS) in the 40–45 range. A fixed protocol of fresh gas flow (FGF) was utilized. The initial FGF during induction and the first 5 min after intubation was 6 L/min, subsequently reduced to 3 L/min until the vaporizer was closed. The consumption of air and oxygen was used to assess adherence to protocol.

Heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), BIS, BIS signal quality index (SQI) and electromyography (EMG), total anesthetic gases and anesthetic agent consumption were recorded and archived in the study database. Electrocardiogram, end-tidal carbon dioxide tension, end-expired sevoflurane concentration, gas flow, oxygen concentration, peak and mean airway pressures were monitored as well, however, due to technical limitations, these parameters could not be transferred directly to the database, and some have been archived as photos.

If laparoscopy was converted to open surgery, data collection was discontinued, but pain management strategy was not changed.

After surgery, the children were extubated and transferred to the PACU.

In the PACU, patient monitoring included the heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), pain, sedation score, nausea and vomiting (Table 1).

Postoperative pain was assessed using common scales: FLACC (Face – Legs – Activity – Crying – Consolability Scale), NRS (Numerical Rating Scale), or VAS (Visual Analog Scale for pain), depending on the participant's age and compatibility. When the pain score exceeded 3, nalbuphine titration with an initial dose of 0.1 mg/kg was commenced.

In the surgery ward, non-opioid analgesics were administered on a scheduled around-the-clock (ATC) basis (acetaminophen 15 mg/kg every 6 h and metamizole 10 mg/kg every 8 h). Postoperative pain was assessed every 4–6 h, and on patients' demand. The nalbuphine dose established previously by titration was administered when the pain score exceeded 3. Incidences of PONV were observed and treated with ondansetron 0.1 mg/kg if necessary.

#### Randomization

The eligible children were assigned to groups according to a computer-generated permuted block randomization list prepared by a statistician with no clinical involvement in the trial.

The size of each block was six. Study allocation ratio was 1:1. Information about the participant's allocation was concealed in a sealed envelope.

During the informed consent process, the researchers, attending anesthesia teams and the children's families were blinded to treatment allocation. After the consent had been obtained, the investigator opened the envelope. The study drug was prepared by a nurse.

Throughout the study, all medication was administered to randomized patients according to their allocation.

The attending care team at the PACU was not informed about the patients' treatment allocation, but

**Table 1** Scales of sedation and PONV used in the study

Sedation scale for PACU		Nausea and vomiting scale	
Score	Description	Score	Description
5	Fully awake	0	Without nausea and Vomiting
4	Drowsy, but awakening with eye contact to voice	1	Nausea
3	No response to voice, but awakening to physical stimulation	2	Vomiting 1 episode per hour
2	Any movement to painful stimuli	3	Vomiting more than 1 episode per hour
1	No response to voice or physical stimulation		

information about the drugs administered during anesthesia (including lidocaine) was accessible in medical records.

The attending team at the surgery ward was not informed about the patients' participation in the study prior to one of the researchers coming to the ward to collect the data from medical records (at least 24 h after surgery). No additional information sheet about the patients' inclusion was attached to medical records. Written information about the trial and the consent forms were given to the participants' parents or legal guardians, and these were not part of medical documentation. Participants and their families were not informed about the allocation unless they asked.

#### Study outcomes

Data were collected in three settings:

1. Operating theatre (OT) by the anesthetist – one of researchers;
2. PACU by one of the researchers if available, or by a regular PACU staff member;
3. Surgical ward (SW) by local nurses.

The primary outcome was postoperative opioid consumption in the first 24 h after removal of the endotracheal tube. Total nalbuphine requirement in milligrams per kilogram body weight was assessed. Data were collected from the patients' regular medical records.

The secondary outcomes of this study were:

1. The requirement for opioids during anesthesia – assessed by measuring the total amount of fentanyl in micrograms per kilogram body weight used from the induction of anesthesia through to PACU admission.
2. The requirement for volatile anesthetics – assessed by measuring the amount of sevoflurane in milliliters used during anesthesia.
3. Time to first perception of significant pain (time to first rescue analgesic request – defined as pain score > 3 points) – the time to the first dose of nalbuphine that was administered.
4. Incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) in the first 24 h after removal of the endotracheal tube – a four-point ordinal scale was utilized (Table 1).
5. Side effects of lidocaine – assessed by recording the rates of the following complications: arrhythmia, hypotension (defined as <70th percentile for age), light-headedness, tinnitus, perioral numbness, during anesthesia and 24 h after removal of the endotracheal tube.

There were no amendments to the study protocol after the commencement of the study.

#### Sample size and statistical analysis

Determination of sample size requirement was based on the data available from the study by Lauwick [9]. To detect a minimum 25% reduction in opioid requirement in the postoperative period, with a type-1 error of 0.05 and a power of 80%, the study required 32 subjects in each group.

We allowed for a 15% rate of children lost to follow-up due to conversion to open surgery, need for opioid rotation, incomplete medical records, and other reasons. The final recruitment target of 74 was split into two cohorts of 37 patients each.

Categorical data are expressed as the number of participants and the corresponding percentage of the group. Differences between the proportions of qualitative data were assessed with the  $\chi^2$  test. Quantitative data were assessed for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data are expressed as mean (SD) and Student's t-test was used for inter-group comparison. Non-parametric data are reported as median (interquartile range – IQR) and were compared using the Mann-Whitney U test. A  $p$ -value < 0.05 was considered to be statistically significant. All analyses were conducted using the Statistica software version 13.1 (Statsoft Co.).

## Results

### Study population

Of the 86 patients who were screened, 1 patient did not meet the criteria (ECG abnormalities), 2 patients could not be enrolled due to the language barrier, while 9 patients refused participation. Patient recruitment was suspended from 6 May to 12 May 2019 due to the lack of nalbuphine in the surgery ward.

Seventy-four children met the eligibility criteria and were randomized between March 2019 and January 2020. Seventy-one participants completed the trial. Thirty-five were assigned to the lidocaine infusion group and 36 were assigned to the control group – without lidocaine infusion.

Three patients were excluded due to the conversion from laparoscopic to open surgery.

Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 2.

### Intraoperative clinical data and perioperative non-opioid analgesics consumption

The bispectral index, duration of surgery, duration of anesthesia, time to emerge from anesthesia did not differ between groups (Table 3).

**Table 2** Patients' characteristics

Variable	Lidocaine group <i>n</i> = 35	Control group <i>n</i> = 36	<i>p</i> -value
<b>Gender</b>			
Female/Male	11/24	11/25	0.94
<b>Age [years]</b>			
Median (IQR)	12 (9–13)	12 (9–13.5)	0.87
<b>Weight [kg]</b>			
Median (IQR)	40 (28–54)	41 (29–60)	0.73
<b>ASA Classification</b>			
IE / IIE	28/7	26/10	0.44

Data are presented in absolute numbers, median (interquartile range – IQR). *P*-values are calculated with  $\chi^2$  test for qualitative data, and Mann-Whitney U test for quantitative non-parametric data. ASA American Society of Anesthesiologists

Doses of Acetaminophen and Metamizole in the whole perioperative period were similar in both groups (Table 4).

#### Primary outcome

##### *Postoperative opioid consumption in the first 24 h after removal of the endotracheal tube*

Of the 71 patients, 51 required nalbuphine in the postoperative period: 27 from the lidocaine group and 30 from the control group. There was no difference in the cumulative dose of nalbuphine in the first 24 h after removal of the endotracheal tube between groups [median of 0.1061 (IQR: 0.0962–0.2222) mg/kg in the lidocaine group, compared to the control group median of 0.1325 (IQR: 0.0899–0.22020) mg/kg, *p* = 0.63].

#### Secondary outcomes

##### *The requirement for opioids during anesthesia*

According to the study protocol, doses of fentanyl administered before intubation and before skin incision were similar in both groups (Table 3).

The number of patients demanding additional doses of fentanyl was different in both groups: 11 (31.43%) in the lidocaine group and 24 (66.67%) in the control group, *p* = 0.003.

Patients in the lidocaine group required less fentanyl intraoperatively (median of 5.091 (IQR: 4.848–5.714) vs 5.969 (IQR: 5.000–6.748)  $\mu$ g/kg, *p* = 0.03).

Taking into account the additional doses administered based on clinical indications (when the heart rate or blood pressure exceeded 20% of baseline readings), the reduction in the requirement of fentanyl in the lidocaine group was even greater [median of 0.0 (IQR: 0.0–0.952) vs 0.99 (IQR: 0.0–1.809)  $\mu$ g/kg, *p* = 0.01].

##### *The consumption of volatile anesthetics*

No difference in the sevoflurane consumption between the two groups was observed [median of 32.5 ml (IQR 25.0–43.0) in the lidocaine group vs median of 35.0 ml (IQR: 23.5–46.0) in the control group, *p* = 0.56] (Table 3).

##### *Time to first perception of significant pain*

The time to first analgesic request in the lidocaine group was prolonged [median of 55 (IQR: 40–110) min in the lidocaine group vs median of 40.5 (IQR: 28–65) min in the control group, *p* = 0.05] (Table 4).

##### *Incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) in the first 24 h after removal of the endotracheal tube*

Thirty-nine of 71 participants suffered from nausea and vomiting: 17 (48.57%) in the lidocaine group and 22 (61.11%) in the control group, *p* = 0.28838.

The differences between groups in the duration of PONV and in the number of patients requiring the use of ondansetron was of no statistical importance (Table 5).

##### *Side effects of lidocaine*

No lidocaine related incidence of anaphylaxis, systemic toxicity, circulatory disturbances or neurological impairment was reported, during anesthesia or 24 h after removal of the endotracheal tube.

#### Discussion

Lidocaine is an amide local anesthetic primarily used as an antiarrhythmic agent. In 1951 Gilbert et al. published a preliminary report, finding that intravenous lidocaine is safe and effective in relieving severe opiate-resistant pain due to disseminated carcinomatosis and can also produce a useful analgesic effect during labour, forceps delivery, episiotomy, and subsequent repair [10]. Since then, more than 2000 papers have been published demonstrating its benefits: analgesic and antihyperalgesic properties, anti-inflammatory effects, inhibition of bronchial hypersensitivity induced by mechanical irritation, restoring of postoperative bowel function, antithrombotic or even antimicrobial effect [11].

The mechanism underlying the analgesic effect of lidocaine is multifactorial and remains elusive. Lidocaine inhibits sodium, potassium and calcium channels, glycinergic system, NMDA receptors. It can stimulate



**Table 3** Intraoperative clinical data

Variable	Lidocaine group n = 35	Control group n = 36	p-value
<b>Mean arterial pressure</b>			
Mean ± SD	68.71 ± 6.51	71.83 ± 7.10	0.07
<b>Heart rate</b>			
Mean ± SD	86.31 ± 12.80	90.10 ± 16.03	0.28
<b>Bispectral index</b>			
Median (IQR)	44 (42–46)	44 (42–45)	0.23
<b>Duration of surgery (min)</b>			
Median (IQR)	58 (48–85)	64 (46.5–89)	0.62
<b>Duration of anesthesia (min)</b>			
Median (IQR)	86 (71–114)	90 (74–109.5)	0.39
<b>Time from the end of surgery ("last strip") to extubation</b>			
Median (IQR)	8 (4–12)	8 (5.5–12)	0.79
<b>Fentanyl before intubation</b>			
[µg] Median (IQR)	120.0 (90–150)	115.0 (77.5–190)	0.85
[µg/kg] Median (IQR)	3.0 (2.857–3.077)	2.975 (2.857–3.06)	0.81
<b>Fentanyl before skin incision</b>			
[µg] Median (IQR)	80.0 (50–100)	80.0 (55–100)	0.94
[µg/kg] Median (IQR)	2.0 (1.852–2.105)	1.961 (1.89–2.067)	0.84
<b>Cumulative dose of additional fentanyl</b>			
[µg] Median (IQR)	0.0 (0–30)	40.0 (0–67.5)	< 0.01
[µg/kg] Median (IQR)	0.0 (0.0–0.952)	0.99 (0.0–1.809)	0.01
<b>Total dose of fentanyl</b>			
[µg] Median (IQR)	200.0 (160–280)	240.0 (160–337.5)	0.52
[µg/kg] Median (IQR)	5.091 (4.848–5.714)	5.969 (5–6.748)	0.03
<b>Number of patients who received additional fentanyl dose</b>			
Number (%)	11 (31.43%)	24 (66.67%)	< 0.01
<b>Amount of oxygen used</b>			
[L] Median (IQR)	121.2 (98.4–142.41)	122.98 (101.1–145.9)	0.91
<b>Amount of air used</b>			
[L] Median (IQR)	250.96 (214.0–316.22)	255.0 (204.3–327.75)	0.92
<b>Amount of sevoflurane used</b>			
[mL] Median (IQR)	32.5 (25.0–43.0)	35.0 (23.5–46.0)	0.56
[mL/h] Median (IQR)	30.53 (25.7–33.3)	30.9 (27.6–36)	0.52

Data are presented in absolute numbers (percentage), mean ± standard deviation – SD, or median (interquartile range – IQR). Normally distributed data are expressed as mean ± SD and Student's t-test was used for inter-group comparison. Non-parametric data are reported as median (interquartile range – IQR) and were compared using the Mann-Whitney U test.

opioid receptors, decrease excitability and conduction of unmyelinated C fibres, suppress polysynaptic reflexes in the spinal dorsal horn, stimulate muscarinic and nicotinic receptors, and can also act on the cerebral level [10]. In acute neuropathic pain, lidocaine suppresses spontaneous ectopic activity in injured neurons. This property is observed at lidocaine concentration 40 times lower than that required to inhibit nerve conduction [2].

The capacity of lidocaine to alleviate a systemic reaction to surgical trauma may also be due to its anti-

inflammatory properties. It inhibits leucocyte adhesion, activation and migration, blocks neutrophil priming, inhibits the release of superoxide anions, attenuates the release of pro-inflammatory cytokines [3, 11].

Similarly, the exact mechanism of the effect of lidocaine on gut motility is not fully understood. According to animal studies, lidocaine may have a direct effect on circular and longitudinal intestinal smooth muscles. Restoring bowel function may be connected with the reduction of pain and opioid consumption [11].

**Table 4** Perioperative non-opioid analgesics and postoperative opioid analgesic requirements

Variable	Lidocaine group n = 35	Control group n = 36	p-value
<b>Non-opioid analgesics consumption in the whole perioperative period</b>			
[mg/kg] Acetaminophen Median (IQR)	75.76 (71.43–77.38)	75.0 (73.25–82.05)	0.63
[mg/kg] Metamizole Median (IQR)	41.46 (40.0–45.98)	40.0 (37.65–44.73)	0.38
<b>Nalbuphine requirement in all patients</b>			
[mg] Median (IQR)	5 (2.5–8)	5.5 (2.5–11)	0.64
[mg/kg] Median (IQR)	0.1061 (0.0962–0.2222)	0.1325 (0.0899–0.2202)	0.63
<b>Nalbuphine consumption in patients who demanded rescue analgesia</b>			
Variable	Lidocaine group n = 27	Control group n = 30	
<b>Nalbuphine requirement</b>			
[mg] Median (IQR)	6 (4–12)	8 (4–12)	0.76
[mg/kg] Median (IQR)	0.1212 (0.1034–0.2791)	0.1951 (0.1–0.3)	0.74
<b>The time to first analgesic request (to the first dose of nalbuphine)</b>			
[min] Median (IQR)	55 (40–110)	40.5 (28–65)	0.05

Data are presented as median (interquartile range – IQR)

Non-parametric data are reported as median (interquartile range – IQR) and were compared using the Mann-Whitney U test

Due to these properties, intravenous lidocaine can play a pivotal role in the concept of Day Surgery and the Enhanced Recovery After Surgery program, especially in abdominal surgery. Despite great interest, the data concerning the benefits of intravenous lidocaine are inconsistent and high-quality studies are still lacking, especially in the pediatric population. The proposed research evaluates the efficacy of perioperative intravenous

lidocaine in children undergoing laparoscopic appendectomy.

The study showed that the intraoperative intravenous administration of lidocaine in children undergoing laparoscopic appendectomy was associated with a decrease in intraoperative opiate consumption. The reported effect is consistent with the data observed in other studies [2, 3, 9, 11].

**Table 5** Postoperative outcome measures

Variable	Lidocaine group n = 35	Control group n = 36	p-value
<b>PONV</b>			
number (%)	17 (48.57%)	22 (61.11%)	0.29
<b>PV</b>			
number (%)	16 (45.7%)	18 (50.0%)	0.72
<b>Duration of PONV in patients with PONV</b>			
Median (IQR)	10.1 (5.13–18.75)	14.2 (8.23–19.33)	0.54
<b>Patients who received Ondansetron</b>			
number (%)	8 (22.86%)	12 (33.33%)	0.33
<b>Dose of ondansetron</b>			
Median (IQR)	3.5 (3.0–4.0)	4.0 (4.0–4.0)	0.32
Variable	Females n = 22	Males = 49	
<b>Number of patients who received Ondansetron</b>			
number (%)	6 (27.27%)	14 (28.57%)	0.91
Variable	Lidocaine group n = 35	Control group n = 36	p-value
<b>Length of hospital stay after extubation</b>			
[days] Median (IQR)	4 (4–5)	4.5 (4–6)	0.31
[hours] Median (IQR)	96 (88–116)	109 (87–141.5)	0.41

Data are presented in absolute numbers (percentage), median (interquartile range – IQR)

Non-parametric data are reported as median (interquartile range – IQR) and were compared using the Mann-Whitney U test. PONV – postoperative nausea and vomiting, PV – postoperative vomiting

Despite a reduction of the intraoperative opioid requirement, intravenous lidocaine infusion did not significantly reduce postoperative opioid consumption in the study population.

An intravenous lidocaine infusion might affect the postoperative period by increasing the time to the first rescue analgesic request from 40 min in the control group to 55 min in the lidocaine group ( $p = 0.05$ ).

The preventive analgesic effect is commonly considered significant if it extends beyond 5.5 half-lives of the investigated agent, that is for lidocaine approximately 320 min (elimination half-life of lidocaine ( $t_{1/2\beta}$ ) 58 min) [12]. Our study did not confirm the mentioned property.

In a study by Alebouyeh et al., lidocaine added to the morphine solution used in patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) significantly decreases the pain score and opioid dose after orthopedic surgeries without causing side effects [13].

In light of the findings from the aforementioned paper and other trials investigating prolonged infusions [3, 14], it seems justified to continue systemic lidocaine administration also in the postoperative period, especially in those groups of patients in whom the opioid-sparing effect is particularly indicated. However currently due to the lack of clear evidence, further trials on this issue are required.

Some trials [5, 15] have suggested that intravenous lidocaine accelerates the resolution of postoperative ileus. In our study, however, lidocaine infusion failed to decrease PONV incidence (48.57% in the lidocaine group vs 61.11% in the control group,  $p = 0.29$ ).

The reported frequency of postoperative nausea and vomiting (PONV) in children averages between 33.2 and 82% [16]. The risk factors for PONV can be categorized as those associated with the patient, the type of surgical procedure, and the anesthesia. Eberhart et al. indicated the following clinical risk factors that correlate with postoperative vomiting frequency: duration of surgery  $\geq 30$  min, age  $\geq 3$  years, strabismus surgery, and a positive history of PV in the child, or a history of PONV in parents or siblings [17].

Surgical procedures associated with a high risk of PONV include: strabismus, ear-nose-throat surgery, and appendectomy [16]. In turn, anesthesia-associated risk factors are the use of nitrous oxide and volatile agents, inadequate hydration, high doses of opioids.

In our study, the incidence of PONV was as high as 55%. Höhne [16] recommended triple PONV prophylaxis for inpatients, older than 3 years of age, undergoing high risk procedures, with surgery time longer than 30 min and predicted frequent use of postoperative opioids.

In the ERAS protocol, aggressive prevention with 2–3 antiemetics in addition to a propofol-based total

intravenous anesthetic (TIVA) and opioid-sparing strategies should be encouraged for adult patients at a high risk of PONV [18].

In conclusion, due to the high incidence of PONV in children undergoing laparoscopic appendectomy, antiemetic prophylaxis should be considered.

Intravenous lidocaine infusion, while an effective part of the opioid-sparing strategy, may also be useful in a multimodal antiemetic regimen.

Because of the limited time of action, prolonged infusions should also be considered when used for this indication.

The requirement for hypnotic medication in an adult population was significantly reduced by up to 35% as a result of intravenous lidocaine in a report by Kaba et al. [19] Hamp et al. concluded that a bolus of intravenously administered lidocaine produces a relative reduction of MAC of approximately 12% [20]. We provided an analysis of sevoflurane consumption expressed in milliliters of the utilized agent, and no difference between the studied groups was observed (Table 3).

Volatile anesthetics consumption might be affected by many factors, like the type of agent, duration of administration, agent uptake (patient characteristics, surgical conditions), fresh gas flow, atmospheric pressure, and others [21]. Therefore we managed to prove that lidocaine has no statistically important influence on total sevoflurane consumption which might be of interest from the economic viewpoint. It is worth emphasizing that the results are not comparable with the previously mentioned studies exploring lidocaine influence on patient requirements.

Some authors have suggested that lidocaine infusion might shorten the length of hospital stay [2, 3, 5, 9]. In our study this effect was not confirmed (Table 5), but this outcome measure was not an object of interest and no validated tool supporting hospital discharge decision was utilized.

Due to the risk of inducing systemic toxicity, safety considerations were addressed at the beginning of the study construction. According to the research conclusions of Finholt DA et al., there are no significant differences in the pharmacokinetics of intravenously administered lidocaine during general anesthesia between children older than 6 months of age and adults [12]. El-Deeb et al. studied a protocol with a bolus of 1.5 mg/kg lidocaine administered intravenously followed by infusion at the rate of 1.5 mg/kg/h up to 6 h postoperatively. The studied population of 80 pediatric patients aged 1–6 years had their serum lidocaine levels recorded. Toxic plasma lidocaine level of 5  $\mu\text{g/ml}$  was not reached, and no serious lidocaine-related side effects were reported [5]. Research on healthy volunteers showed that neurotoxic symptoms occur at plasma concentrations

above 15 µg/ml while signs of cardiotoxicity occur at plasma concentrations exceeding 21 µg/ml<sup>10</sup>. The aforementioned toxic thresholds are far above the concentrations recorded in El-Deeb's protocol of infusion administration. In light of these considerations as well as other data available in the literature [6, 22] the proposed scheme of dosage was regarded as safe and chosen for investigation in our study. It was also approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw. The scale of potential benefits was described in other sections. Considering the safety profile of intravenous lidocaine infusion at the proposed dose, we decided that the benefits may outweigh the risks.

Our study did not reveal any signs of anaphylaxis, systemic toxicity, circulatory disturbances or neurological impairment. This observation is consistent with other trials [3, 5, 6, 14, 15, 22] investigating the issue.

In the presented study protocol cricoid pressure (Sellick Maneuver) was not implemented. There was no event of tracheal aspiration.

## Conclusions

In conclusion, intraoperative systemic lidocaine administration in the studied pattern reduced the intraoperative requirement for opioids in children undergoing laparoscopic appendectomy. This effect was time limited, and hence did not affect opioid consumption in the first 24 h following discontinuation of lidocaine infusion.

## Study limitations

Single-blinding is the main limitation of the study.

In the study team only three physicians were responsible for providing anesthesia. Only one of them was on duty at the hospital at any one time. He was responsible for participant recruitment, obtaining consent, providing anesthesia, and data collection. Due to the aforementioned circumstances, we concluded that the effort involved in double blinding would further complicate the protocol and might be a source of potential inadequacies in other fields. The measures taken to compensate for the lack of double blinding are described further in this section.

The patients were not informed about allocation. Due to their age and being under general anesthesia, they were obviously unable to consciously affect the measured parameters. The anesthesia team was blinded to group assignment until just before surgery, when the envelope was opened. While selection bias and response bias were prevented, the anesthetist might have, consciously or unconsciously, influenced opioid consumption. To minimize the effects of this bias, the following measures were employed:

- The group of physicians responsible for anesthesia was narrow;
- An explicit protocol of opioid administration was created;
- The researchers strictly adhered to the protocol;

Another limitation is that the effect of intravenous lidocaine infusion on the neuroendocrine response to surgical trauma was not assessed using objective biochemical markers like blood levels of stress hormones and cytokines.

Due to technical limitations, the age-adjusted minimal alveolar concentration (MAC) of sevoflurane, however routinely utilized, was not analyzed. The lack of communication between the anesthetic gases and vapors monitor and the server meant that the data were unavailable for statistical testing. BIS values obtained by the cardiac monitor were continuously sent to the server and are available for further evaluation.

## Acknowledgements

I would like to express my very great appreciation to our statistician, Dr. Piotr Lewandowski, for his contribution in data analysis.

## Financial support and sponsorship

None.

## Authors' contributions

M. Kaszyński conceived the study, collected and analyzed data and wrote the manuscript. D. Lewandowska helped conceive the study and wrote the manuscript. P. Sawicki collected data and wrote the manuscript. P. Wojcieszak collected data and wrote the manuscript. I. Pałowska-Klimek helped conceive the study and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The authors have no sources of funding to declare for this manuscript.

## Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/24/2019).

The trial was registered at the US National Institutes of Health ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)): NCT03886896. The date of registration: 15/03/2019.

Parents provided written informed consent.

## Competing interests

The authors declare no conflicts of interest.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Medical University of Warsaw University Clinical Centre, ul. Zwirki i Wigury 63A, 02-091 Warsaw, Poland. <sup>2</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Division of Teaching, Medical University of Warsaw, ul. Lindleya 4, 02-005 Warsaw, Poland.

Received: 13 October 2020 Accepted: 2 December 2020

Published online: 05 January 2021

## References

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American pain

- society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *J Pain*. 2016;17:131–57.
- Misiolek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A, et al. Postoperative pain management – 2018 consensus statement of the section of regional Anaesthesia and pain therapy of the polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the polish Association for the Study of pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(3):173–99. <https://doi.org/10.5603/AIT.2018.0026>.
  - Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729–37. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001527>.
  - Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial [published correction appears in *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):701. Dijkgraaf, Marcel G W [corrected to Dijkgraaf, Marcel G W]]. *Ann Surg*. 2007;246(2):192–200. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31805dac11>.
  - El-Deeb A, El-Morsy GZ, Ghanem AAA, Bsharkawy AA, Elmetwally AS. The effects of intravenous lidocaine infusion on hospital stay after major abdominal pediatric surgery. A randomized double-blinded study. *Egypt J Anaesth*. 2013;29(3):225–30. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2013.02.005>.
  - Both CP, Thomas J, Bühler PK, Schmitz A, Weiss M, Piegeler T. Factors associated with intravenous lidocaine in pediatric patients undergoing laparoscopic appendectomy – a retrospective, single-Centre experience. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:88. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0545-1>.
  - Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD009642.
  - 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 Anesth*. 2016;116:770.
  - Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth*. 2008;55:754. <https://doi.org/10.1007/BF03016348>.
  - Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, Hingson RA. Intravenous use of xylocaine. *Curr Res Anesth Analg*. 1951;30:301–13.
  - Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, et al. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs*. 2018;78:1229–46. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>.
  - Finholt DA, Stirt JA, DiFazio CA, Moscicki JC. Lidocaine pharmacokinetics in children during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1986;65(3):279–82.
  - Alebouyeh MR, Imani F, Rahimzadeh P, Entezary SR, Falz SHR, Soraya P. Analgesic effects of adding lidocaine to morphine pumps after orthopedic surgeries. *J Res Med Sci*. 2014;19(2):122–7.
  - Lee HM, Choi KW, Byon HJ, Lee JM, Lee JR. Systemic Lidocaine infusion for post-operative analgesia in children undergoing laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Med*. 2019; 8(11):2014.
  - Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy—a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2017;45:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.07.042>.
  - Höhne C. Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3):303–8. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000073>.
  - Eberhart L, Geldner G, Kranke P, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1630–7. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000135639.57715.6C>.
  - Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(3):289–334.
  - Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11–8.
  - Hamp T, Krammel M, Weber U, Schmid R, Graf A, Plochl W. 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):323–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318294820f>.
  - Coetzee JF, Stewart LI. Fresh gas flow is not the only determinant of volatile agent consumption: a multi-centre study of low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2002;88(1):46–55. <https://doi.org/10.1093/bja/88.1.46>.
  - Echevarria GC, Altermatt FR, Paredes S, et al. Intra-operative lidocaine in the prevention of vomiting after elective tonsillectomy in children: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:343–8.

### Publisher's Note

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

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## VII. Podsumowanie

Założenia teoretyczne analgezji multimodalnej przekładają się na wymierne efekty w praktyce klinicznej. Drobiazgowo zaplanowana strategia leczenia przeciwbólowego zapewnia skuteczną kontrolę ostrego bólu pooperacyjnego, jak również chroni pacjenta przed następstwami jego nieskutecznego leczenia.

Miarą skuteczności leczenia przeciwbólowego jest liczba punktów uzyskiwanych w dostosowanych do wieku i stopnia dojrzałości pacjentów specjalistycznych skalach, takich jak FLACC, NRS, VAS czy FPS-R. Celem jest utrzymywanie dolegliwości na poziomie poniżej 4 punktów [1, 3, 7, 8]. Współcześnie jest on osiągalny niemal we wszystkich przypadkach ostrego bólu pooperacyjnego. Wyjątek stanowią przełamujące działanie analgetyków systemowych oraz prawidłowo stosowanych blokad regionalnych dolegliwości w przypadku niedokrwienia i zespołów ciasnoty przedziałów powięziowych. Takie sytuacje wymagają jednak nie intensyfikacji leczenia przeciwbólowego, lecz pilnej interwencji chirurgicznej [23].

Gremia ekspertów wydających zalecenia są zgodne, iż multimodalna strategia leczenia jest obowiązującym standardem postępowania we wszystkich grupach wiekowych.

Przykład podejścia zgodnego z zaleceniami omówionymi we wstępie przedstawia opis przypadku [24] stanowiący część prezentowanego cyklu publikacji. Pacjentka, pomimo poddania trwającej 5 godzin i 40 minut rozległej operacji obydwu kończyn dolnych w znieczuleniu ogólnym, dzięki zastosowaniu analgezji multimodalnej z wykorzystaniem prostych analgetyków (paracetamol, metamizol), analgetyków opioidowych (fentanyl – śródoperacyjnie, nalbufina – pooperacyjnie), adiuwantu (deksametazon) oraz blokady centralnej przed operacją i obwodowych blokad nerwów bezpośrednio po zabiegu komfortowo przetrwała okres poznieczuleniowy, nie doświadczając typowych powikłań.

Miarą dobrej jakości przebiegu okresu rekonwalescencji były:

- utrzymywanie prawidłowych parametrów życiowych;
- skuteczna kontrola dolegliwości bólowych w oparciu o uznane skale bólowe, spokojne przespanie nocy po operacji;
- brak konieczności stosowania sedacji w zerowej dobie po operacji i wynikająca z tego możliwość przekazania pacjentki pod opiekę rodziców;

- szybki powrót czynności przewodu pokarmowego manifestujący się możliwością wczesnego rozpoczęcia pojenia, tj. 90 minut po wybudzeniu, bez nudności i wymiotów;
- krótki okres hospitalizacji – wypis do domu w trzeciej dobie po operacji.

Nie stwierdzono komplikacji przeprowadzonego postępowania.

Drugi prezentowany przypadek [25] dowodzi analgetycznej skuteczności terapii multimodalnej, jak również przedstawia postępowanie pozwalające uniknąć znieczulenia ogólnego z zastosowaniem oddechu kontrolowanego z dodatnim ciśnieniem.

Pacjenci z rozległymi zmianami w śródpiersiu uciskającymi na duże naczynia, serce i drogi oddechowe po indukowanym lekami obniżeniu napędu oddechowego i zwiotczeniu mięśni poprzecznie prążkowanych zagrożeni są nieodwracalnym zatrzymaniem krążenia w mechanizmie:

- zmniejszenia powrotu krwi żyłnej do serca skutkującego uniemożliwieniem jego napełniania;
- zamknięcia drogi wypływu z serca;
- ucisku na drogi oddechowe.

Ostrożnie miareczkowana sedacja i skuteczne znieczulenie regionalne obejmujące swym zakresem przednią ścianę klatki piersiowej zapewniły pacjentce komfort podczas zabiegu otwartej biopsji zmiany nowotworowej przeprowadzonej z dostępu przez lewą pierś. Dziewczynka przez cały czas miała zachowane odruchy z dróg oddechowych i własny, wydolny oddech. W okresie pooperacyjnym osiągnięto skuteczną kontrolę bólu bez konieczności stosowania opioidów. Nie doszło do rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego, mogącego wikłać operację tej okolicy ciała. Nie stwierdzono komplikacji przeprowadzonego postępowania.

W obydwu omawianych przypadkach zastosowano techniki znieczulenia wymagające wykorzystania ultrasonografii. Takie podejście zaklasyfikowane jest jako zaawansowane, należące do trzeciego, tj. najwyższego stopnia drabiny postępowania przeciwbólowego ESPA [5]. Wspomniana technologia sprawiła, że część blokad – dotychczas możliwych do wykonania jedynie u pacjentów dorosłych – stała się dostępna również dla dzieci. Opisany przypadek 18-miesięcznej dziewczynki ważącej 9,2 kg, u której w ciasnej przestrzeni między pośladkiem a opatrunkiem gipsowym zidentyfikowano nerwy kulszowe i precyzyjnie zdeponowano 2 ml leku, jest tego przykładem.

Wykorzystana u pacjentki z masami modelującymi narządy klatki piersiowej blokada nerwów piersiowych typu II (PECS II) jest możliwa do wykonania jedynie z użyciem ultrasonografii niezależnie od grupy wiekowej. Wzrost dostępności tej techniki obrazowania na przestrzeni ostatniej dekady umożliwił gwałtowny rozwój anestezjologii regionalnej u dzieci.

Z uwagi na uwarunkowania anatomiczne lub specyficzne przeciwwskazania zdarzają się sytuacje, w których nie jest możliwe zastosowanie technik anestezjologii regionalnej. Szczególnego znaczenia nabiera wówczas dostępność skutecznych adiuwantów.

Publikacja pod tytułem „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial” jest raportem z randomizowanego badania klinicznego zarejestrowanego w bazie US National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov) pod numerem NCT03886896 (data rejestracji: 15 marca 2019 r.). Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr: KB/24/2019. Rekrutacja pacjentów odbyła się w Szpitalu Dziecięcym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego między 26 marca 2019 r. a 15 stycznia 2020 r.

Badanie było pojedynczo zaślepienie, uczestnicy byli przydzielani do grup losowo w oparciu o wygenerowaną komputerowo listę randomizacyjną. Alokacja była ukryta do momentu ukończenia procesu rekrutacji. Prowadzono rejestr pacjentów zdyskwalifikowanych z przyczyn medycznych, niewyrażających zgody oraz nie włączonych do badania z uwagi na niedostępność członka zespołu badawczego lub okresowy brak jednego z leków, którego użycie poddawane było analizie.

Protokół został zaprojektowany i sporządzony zgodnie z wytycznymi *Consolidated Standards of Reporting Trials 2010* (CONSORT 2010) dla raportowania randomizowanych badań klinicznych.

W badaniu poddano analizie wpływ śródoperacyjnego dożylnego wlewu lidokainy zastosowanego u dzieci poddawanych laparoskopowej appendektomii na:

1. Zapotrzebowanie na opioidy w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji;
2. Śródoperacyjne zapotrzebowanie na opioidy;
3. Zapotrzebowanie na anestetyki wziewne podczas znieczulenia;
4. Upływ czasu od zakończenia operacji do wystąpienia silnego bólu, wymagającego ratunkowego podania analgetyku;



5. Częstość występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji;
6. Występowanie objawów ubocznych specyficznych dla badanej substancji.

Kryteriami włączenia do badania był wiek od 18 miesięcy do 18 lat, stan ogólny według skali ASA odpowiadający stopniowi I, II, lub III, kwalifikacja chirurgiczna do laparoskopowej appendektomii. Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu była alergia na amidowe środki znieczulenia miejscowego, stan ogólny według skali ASA odpowiadający stopniowi IV, V, ciężka choroba układu krążenia, przedoperacyjna bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy dowolnego stopnia, niewydolność nerek, przewlekłe leczenie analgetykami, brak zgody pacjenta powyżej 16. roku życia i/lub opiekuna.

Grupę badaną stanowili pacjenci, którzy otrzymali śródoperacyjny wlew lidokainy.

Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których nie zastosowano żadnej dodatkowej interwencji. Postępowanie z pacjentami różniło się jedynie w zakresie badanej interwencji. Szczegółowa charakterystyka zastosowanych metod oraz wyników zawarte są w załączonej publikacji. Konkluzje z badania przedstawiono poniżej.

### **Ryzyko związane z dożylną podażą lidokainy**

Podczas projektowania badania punktem wyjścia była analiza ryzyka związanego z prowadzeniem dożylnego wlewu lidokainy w zakresie dawek stosowanych we wskazaniu do uzupełnienia analgezji multimodalnej. Dostępne publikacje [18, 26, 27, 28, 29] nie zgłaszały wystąpienia incydentów groźnych reakcji niepożądanych, takich jak anafilaksja, toksyczność leków znieczulenia miejscowego, zaburzenia ze strony układu krążenia oraz nerwowego. Zgodnie z przewidywaniami prezentowane badanie jest kolejnym potwierdzającym bezpieczeństwo badanej metody.

### **Wpływ dożylnego wlewu lidokainy na okres operacji**

Odnotowano istotne statystycznie ograniczenie całkowitego zużycia fentanylu w grupie badanej [mediana 5,091 (IQR: 4,848–5,714) µg/kg vs. mediana 5.969 (IQR: 5,000–6,748),  $p = 0,03$ ]. Potencjał lidokainy w tym zakresie może być jeszcze większy, lecz w trosce o bezpieczeństwo pacjentów w celu zabezpieczenia przed odruchową reakcją krążeniową (bradykardią, asystolią) na wytworzenie odmy otrzewnowej uczestnicy w obydwu grupach przed insuflacją gazu otrzymywali dodatkową dawkę opioidu.

Analiza liczby interwencyjnych dawek fentanylu podanych w odpowiedzi na przekroczenie precyzyjnie określonych wartości progowych parametrów hemodynamicznych wykazała mniejsze zapotrzebowanie u pacjentów z grupy badanej [mediana 0,0 (IQR: 0,0–0,952) vs. 0,99 (IQR: 0,0–1,809)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $p = 0,01$ ].

Otrzymane wyniki potwierdzają skuteczność wlewu lidokainy w redukcji zapotrzebowania na opioidy i są zgodne z danymi pochodzącymi z literatury [3, 17, 18, 30].

Dożylny wlew lidokainy w badanej populacji nie skutkował zmniejszeniem zużycia wziewnych środków anestetycznych.

### **Wpływ dożylnego wlewu lidokainy na okres pooperacyjny**

Przeprowadzone badanie nie wykazało istotnego wpływu śródoperacyjnej podaży lidokainy na okres pooperacyjny.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy zapotrzebowania na opioidy w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji. Na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ) jest potencjał opóźnienia wystąpienia bólu o natężeniu wymagającym zastosowania ratunkowej analgezji.

Różnica częstości występowania pooperacyjnych nudności i wymiotów między badanymi grupami nie była istotna statystycznie.

Powyższe obserwacje nie oznaczają braku związku między podażą poddanego ocenie adiuwantu na przebieg okresu pooperacyjnego, lecz raczej jego ścisły związek z czasem półtrwania leku. Nie wykazano zatem w populacji dziecięcej obserwowanego u pacjentów dorosłych potencjału do indukcji analgezji ochronnej, za której próg uznaje się utrzymywanie działania danej substancji ponad 5,5 razy dłużej niż jej czas półtrwania.

### **Ograniczenia badania**

Pojedyncze zaślepienie stanowi główne ograniczenie badania. Zaślepienie dotyczyło pacjenta, który nie był informowany, w której grupie się znajduje, nie miał też możliwości świadomego wpływania na wartości poddawanych analizie parametrów, gdyż podczas uzyskiwania tych charakteryzujących punkty końcowe okresu operacji poddany był znieczuleniu ogólnemu. Badacze na etapie rekrutacji nie wiedzieli, do której grupy dany uczestnik zostanie przydzielony (ukrycie alokacji). Przed znieczuleniem z przyczyn logistycznych anesteziolog dowiadywał się, czy pacjent został włączony do grupy eksperymentalnej, czy kontrolnej. W celu minimalizacji błędów systematycznych zespół składał się z wąskiej grupy osób

znieczulających, stworzono precyzyjny, jednoznaczny protokół podaży leków i reakcji na odchylenia parametrów życiowych pacjentów, a badacze ściśle przestrzegali założeń, czego wyrazem jest brak istotnych statystycznie różnic w dawkach wszystkich stosowanych leków czy gazów anestetycznych, których zużycie nie znalazło się w obszarze zainteresowania badania.

Według oceny recenzentów publikacji ograniczeniem badania było nieoznaczanie stężeń osoczowych zarówno lidokainy, jak i biochemicznych markerów mogących odzwierciedlać reakcję stresową. Z oznaczania stężenia LZM zrezygnowano, gdyż z dostępnych publikacji wynika, iż dożylny wlew lidokainy w zastosowanym protokole nie powoduje przekroczenia stężenia  $5 \mu\text{g ml}^{-1}$  [3, 17, 26, 27]. Z badań na zdrowych ochotnikach wiadomo, że działania neurotoksyczne pojawiają się przy stężeniu osoczym  $15 \mu\text{g ml}^{-1}$ , zaś kardiotoxyczne – powyżej  $21 \mu\text{g ml}^{-1}$  [17]. Uznano zatem, że nie ma konieczności potwierdzania danych, co do których nie ma rozbieżności w literaturze.

Oznaczenie wykładników ogólnoustrojowej reakcji na uraz chirurgiczny z pewnością dostarczyłoby cennego materiału do analizy, jednak nie charakteryzowało żadnego z punktów końcowych przeprowadzonego badania. Sugestia recenzentów zostanie uwzględniona przy projektowaniu kolejnych prac.

### **Podsumowanie badania**

Dożylny wlew lidokainy u dzieci poddawanych appendektomii laparoskopowej zmniejszył śródoperacyjne zapotrzebowanie na opioidy. Z uwagi na ograniczenie czasowe związane z farmakokinetyką leku nie wpływał istotnie na przebieg okresu pooperacyjnego. W nawiązaniu do przytoczonych obserwacji pozostających w zgodzie z zaleceniami dla pacjentów dorosłych zasadne może być kontynuowanie wlewu po zakończeniu znieczulenia [3, 18]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatów dostępnych w Polsce u dorosłych możliwe jest bezpieczne przedłużenie wlewu do 48 godzin.

Uzyskane wyniki w opinii autora uzasadniają kontynuację badań nad dożylnym wlewem lidokainy u dzieci.

W oparciu o dane z literatury oraz pozytywne doświadczenia własne autora celem prowadzonych prac będzie doprowadzenie do uwzględnienia dożylnego wlewu lidokainy w rekomendacjach dotyczących terapii bólu po operacjach brzusznych u dzieci.

## VIII. Wnioski

1. Przedstawione opisy przypadków [24, 25] dowodzą skuteczności multimodalnej strategii leczenia bólu w skomplikowanych sytuacjach klinicznych u dzieci.
2. Precyzyjne opisy postępowania [24, 25] mogą posłużyć za przewodnik w analogicznych do przedstawionych przypadkach klinicznych.
3. Przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne [19] ocenia w populacji dziecięcej wybrane aspekty zastosowania adiuwantu uznanego i zalecanego u pacjentów dorosłych.
4. Badanie nad zastosowaniem w populacji dziecięcej dożylnego wlewu lidokainy [19] dostarczyło danych przemawiających za jego korzystnym profilem bezpieczeństwa i skutecznością w ograniczaniu śródoperacyjnego zapotrzebowania na opioidy.

## Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Zajązkowska R, Dutka J, Wordliczek J. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2011; 7 (1): 20–30.
2. Mathews L. Pain in children: neglected, unaddressed and mismanaged. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(Suppl):S70–S73. doi:10.4103/0973-1075.76247.
3. Misiołek H, Zajązkowska R, Daszkiewicz A, et al. Postępowanie w bólu pooperacyjnym 2018 – stanowisko Sekcji Znieczulenia Regionalnego i Terapii Bólu Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2018;50(3):175–203.
4. Friedrichsdorf SJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children, *PAIN Reports* 2019 Dec 19;5(1):e804. doi: 0.1097/PR9.0000000000000804.
5. Vittinghoff M, Lönnqvist P, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, Dmytriiev D, Hölzle M, Zielinska M, Kubica CA, Lorraine LE, Budić I, Karisik M, Maria BDJ, Smedile F & Morton NS. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Pediatric Anesthesia* 2018 Jun; 28(6), 493–506. <https://doi.org/10.1111/pan.13373>.
6. Anand KJ, Brown MJ, Causon RC, Christofides ND, Bloom SR, Aynsley-Green A. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Pediatr Surg*. 1985 Feb;20(1):41–8. doi: 10.1016/s0022-3468(85)80390-0. PMID: 3973812.
7. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131–57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008. Erratum in: *J Pain*. 2016 Apr;17(4):508–10. Dosage error in article text. PMID: 26827847.

8. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. *Paediatr Anaesth*. 2012 Jul;22 Suppl 1:1–79. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03838.x. PMID: 22817132.
9. Gai N, Naser B, Hanley J, Peliowski A, Hayes J, Aoyama K. A practical guide to acute pain management in children. *J Anesth*. 2020 Jun;34(3):421–433. doi: 10.1007/s00540-020-02767-x. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236681; PMCID: PMC7256029.
10. Rupniewska-Ladyko A, Malec-Milewska M. A High Dose of Fentanyl May Accelerate the Onset of Acute Postoperative Pain. *Anesth Pain Med*. 2019 Oct 20;9(5):e94498. doi: 10.5812/aapm.94498. PMID: 31903331; PMCID: PMC6935250.
11. Tedore T, Hemmings HC. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth*. 2015 Dec;115 Suppl 2:ii34–45.
12. Cata JP. Outcomes of regional anesthesia in cancer patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31(5):593–600. doi: 10.1097/ACO.0000000000000636.
13. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women, 03/08/2018, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and>
14. *Miller's Anesthesia*, wydanie VIII, 2015, Rozdział 36, 92, 93.
15. Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS. Lidocaine: The Origin of a Modern Local Anesthetic. *Anesthesiology* 2010; 113:1433–1437  
doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48>.
16. Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, Hingson RA. Intravenous use of xylocaine. *Current Researches in Anesthesia & Analgesia*. 1951 Nov–Dec;30(6):301–13. PMID: 14887342.
17. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, *et al*. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs* 78, 1229–1246 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>.
18. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729–737. doi:10.1097/ALN.0000000000001527.
19. Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pągowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 Jan 5;21(1):2. doi: 10.1186/s12871-020-01218-0. PMID: 33397287; PMCID: PMC7784324.

20. Korespondencja z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w sprawie wskazań rejestracyjnych w populacji dziecięcej dostępnych w Polsce dożylnych preparatów lidokainy; do wglądu u autora.
21. Perkins GD *et al.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary, *Resuscitation* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>.
22. Maciejewski D. Guidelines for system and anaesthesia organisation in short stay surgery (ambulatory anaesthesia, anaesthesia in day case surgery). *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2013;45(4):205–215.
23. Ivani G, Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist PA, Krane E, Veyckemans F, Polaner DM, Van de Velde M, Neal JM. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Joint Committee Practice Advisory on Controversial Topics in Pediatric Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Sep–Oct;40(5):526–32. doi: 10.1097/AAP.0000000000000280. PMID: 26192549.
24. Kaszyński M, Deszczyński JM, Pągowska-Klimek I. Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(4):352–353. doi: 10.5114/ait.2020.100301. PMID: 33165889.
25. Kaszyński M, Mierzewska-Schmidt M. Sedacja i analgezyja proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2019; 13: 104–110.
26. 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. *Egypt J Anaesth*. 2013;29(3):225–30. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2013.02.005>.
27. Both CP, Thomas J, Bühler PK, Schmitz A, Weiss M, Piegeler T. Factors associated with intravenous lidocaine in pediatric patients undergoing laparoscopic appendectomy – a retrospective, single-centre experience. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:88. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0545-1>.
28. Lee HM, Choi KW, Byon HJ, Lee JM, Lee JR. Systemic Lidocaine infusion for post-operative analgesia in children undergoing laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Med*. 2019; 8(11):2014.

29. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy – a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2017;45:8–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.07.042>.
30. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, *et al*. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth*. 2008;55:754. <https://doi.org/10.1007/BF03016348>.



## IX. Ocena komisji bioetycznej



### Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.../2019

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym  
w dniu 18 lutego 2019 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Lek. Maciej Kaszyński  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

**dotyczącym:** wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Ocena przydatności dożylnego wlewu lidokainy u dzieci poddawanych laparoskopowej appendektomii, w kontekście obowiązującej multimodalnej strategii leczenia bólu pooperacyjnego.”

wyraża następującą  
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi\*.
- stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.\*

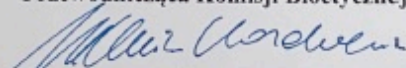
Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

  
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

\*niepotrzebne skreślić

## X. Oświadczenia współautorów publikacji

Magdalena Mierzewska-Schmidt

.....

(imię i nazwisko)

Warszawa, 28.03.2021 r.

(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Sedacja i analgezja proceduralna do operacji w obrębie ściany klatki piersiowej u pacjentki z guzem śródpiersia. Blokada nerwów piersiowych typu II – opis przypadku.” opublikowanej w czasopiśmie Anestezjologia i Ratownictwo. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.



.....  
(podpis oświadczającego)

Izabela Pągowska-Klimek

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 28.03.2021 r.

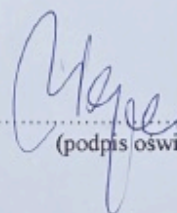
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report.” opublikowanej w czasopiśmie *Anaesthesiology Intensive Therapy*. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przegląd piśmiennictwa, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.

  
.....  
(podpis oświadczającego)

Jarosław Michał Deszczyński

.....  
(imiona i nazwisko)

Warszawa, 22.05.2021 r.

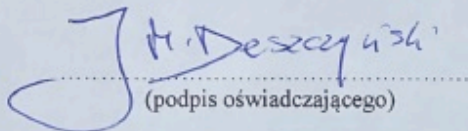
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Combination of neuraxial and peripheral regional anaesthetic techniques in a multimodal analgesia regimen – case report.” opublikowanej w czasopiśmie Anaesthesiology Intensive Therapy. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opis procedury zabiegowej, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji, korespondencja z rodzicami pacjentki.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.

  
.....  
(podpis oświadczającego)

Dorota Lewandowska

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 28.03.2021 r.  
(miejsowość, data)

#### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial.” opublikowanej w czasopiśmie BMC Anesthesiology, oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w zaprojektowaniu badania, analiza i dyskusja wyników, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.

.....  
(podpis oświadczającego)

Piotr Sawicki

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 28.03.2021 r.

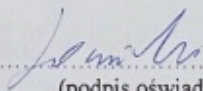
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial.” opublikowanej w czasopiśmie BMC Anesthesiology. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: rekrutacja pacjentów, zbieranie danych, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.

  
.....  
(podpis oświadczającego)

Piotr Wojcieszak

.....

(imię i nazwisko)

Warszawa, 29.03.2021 r.

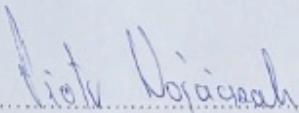
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial.” opublikowanej w czasopiśmie BMC Anesthesiology. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: rekrutacja pacjentów, zbieranie danych, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.

  
.....  
(podpis oświadczającego)

Izabela Pągowska-Klimek

.....  
(imię i nazwisko)

Warszawa, 28.03.2021 r.

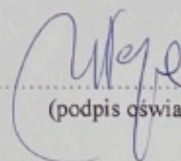
(miejsowość, data)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial.” opublikowanej w czasopiśmie BMC Anesthesiology. oświadczam, iż mój wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań, oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w zaprojektowaniu badania, analiza i dyskusja wyników, ocena artykułu przed oddaniem do recenzji.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako ....10....%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Macieja Kaszyńskiego.



.....  
(podpis oświadczającego)