

**Streszczenie pracy doktorskiej mgr Barbary Kościelniak-Merak pt. „*The biochemical assessment of postoperative pain modulators in children undergoing extensive spinal surgeries*”**

**(„*Biochemiczna ocena modulatorów bólu pooperacyjnego u dzieci po przebytych rozległych zabiegach w obrębie kręgosłupa*”)**

**Cel**

Głównym celem projektu była kompleksowa ocena zmian stężenia w surowicy biochemicznych modulatorów bólu w zależności od protokołu znieczulenia, ze szczególnym uwzględnieniem dożylnie (iv) podawanej lidokainy jako koanalgetyku, podczas rozległych zabiegów w obrębie kręgosłupa u dzieci. Dodatkowym celem tego badania była analiza predyktorów, które mogą mieć wpływ na pooperacyjny komfort dzieci.

**Metody i wyniki**

**W publikacji 1:** Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Postoperative pain after spine surgery in pediatric population. Anaesthesiology Intensive Therapy* 2018; 50:252-258, opisano zmiany w rutynowo badanych parametrach takich jak stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu czy ciśnienia krwi stanowiące predyktory intensywności odczuwania bólu pooperacyjnego u dzieci. Mogą być one użyteczne podczas kohortowania pacjentów pediatrycznych do grup ryzyka o nasilonej intensywności bólu, a tym samym mogą być pomocne przy szybkim empirycznym wdrażaniu efektywnego, pooperacyjnego leczenia analgetycznego.

**W publikacji 2:** Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Intravenous, perioperative-administrated lidocaine regulates serum pain modulators' concentrations in children undergoing spinal surgery. Pain Medicine* 2019; pii:pnz212. doi: 10.1093/pm/pnz212, oceniano zmiany surowicznych stężeń mediatorów stanu zapalnego w okresie pooperacyjnym w zależności od zastosowanego protokołu analgetycznego (dzieci znieczulane z dołączeniem lidokainy jako koanalgetyku i dzieci znieczulane bez lidokainy). Zaobserwowano, że podawana

okołooperacyjnie iv lidokaina wpływa na zmniejszenie intensywności odczuwanego bólu pooperacyjnego poprzez regulację uwalniania do surowicy mediatorów prozapalnych.

**W publikacji 3:** Kościelniak-Merak B, Batko I, Fleszar M, Kocot-Kępska M, Gamian A, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Effect of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on serum levels of endocannabinoids and related N-acylethanolamines in children.* Minerva Anesthesiologica 2020; 86: 38-46. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13703-0, wykonano pomiar stężenia w surowicy endokannabinoidów (2-arachinyloglicerolu (2-AG) i anandamidu (AEA)) i N-acyloetanolamin w podgrupach pacjentów takich jak w publikacji 2. Odnotowano istotnie niższy poziom intensywności bólu pooperacyjnego u dzieci znieczulanych z dołączeniem iv lidokainy czemu towarzyszyło niższe stężenie 2-AG oraz zwiększone stężenie AEA w surowicy, w okresie pooperacyjnym.

**W publikacji 4:** Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Kocot-Kępska M, Tomasik P. *Impact of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on postoperative serum levels of endogenous opioids in children.* Current Pharmaceutical Design 2019; 25: 3209-3215. doi: 10.2174/1381612825666190718153209, oceniano surowicze stężenia endoopioidów. Odnotowano, że u pacjentów znieczulanych z dołączeniem iv lidokainy stężenie endogennych opioidów w okresie pooperacyjnym było istotnie wyższe niż u pacjentów znieczulanych wg protokołu bez lidokainy.

## **Wnioski**

Okołooperacyjnie, dożylnie podawana lidokaina jest obiecującym elementem skutecznej terapii przeciwbólowej. Jej korzystne działanie w okresie pooperacyjnym jest związane ze zmianami obwodowych stężeń biochemicznych modulatorów bólu takich jak mediatory prozapalne, endogenne kannabinoidy i endogenne opioidy. Przeprowadzone badanie rozszerza wiedzę nt. modulatorów bólu pooperacyjnego i ich zmian w okresie okołooperacyjnym w zależności

od postępowania analgetycznego u dzieci po przebytych rozległych zabiegach chirurgicznych, a w dłuższej perspektywie może przyczynić się do rozwoju bardziej skutecznych metod uśmierzania bólu okołoperacyjnego.

## Summary

### Objectives

The main goal of the project was to comprehensively assess alteration in serum concentration of biochemical pain modulators depending on the protocol of anesthesia, with particular emphasis on intravenous (iv) lidocaine administered as a coanalgesic in children undergoing extensive spinal surgeries. An additional aim of this project was to analyze predictors that may affect the postoperative comfort of children.

### Methods and results

In **paper 1**: Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Postoperative pain after spine surgery in pediatric population*. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2018; 50:252-258, the alterations in the routinely measured parameters such as the concentration of hemoglobin, hematocrit and mean blood pressure during surgery which might be the predictors of the intensity of postoperative pain were described. They could be useful during cohorting pediatric patients to risk groups with increased postoperative pain intensity and thus could be helpful in the rapid treatment implementation.

In **paper 2**: Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Intravenous, perioperative-administrated lidocaine regulates serum pain modulators' concentrations in children undergoing spinal surgery*. *Pain Medicine* 2019; pii:pnz212. doi: 10.1093/pm/pnz212, the changes in the serum concentration of proinflammatory mediators were evaluated during the postoperative period depending on the analgesic protocol (patients anesthetized generally with lidocaine as a coanalgesic, and the control group, anesthetized generally without lidocaine). It was observed that perioperative, iv administered lidocaine may reduce the intensity of postoperative pain by regulating the release of proinflammatory mediators.

In **paper 3**: Kościelniak-Merak B, Batko I, Fleszar M, Kocot-Kępska M, Gamian A, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. *Effect of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on serum levels of endocannabinoids and related N-acylethanolamines in children*. *Minerva Anesthesiologica* 2020; 86: 38-46. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13703-0, the serum concentration of endocannabinoids (2-arachininyglycerol (2-AG) and anandamide (AEA)) and N-acylethanolamines during postoperative period in pediatric patients (the same subgroups as in paper 2) were measured to assess how it varies depending on the analgesic protocol. A significantly lower level of postoperative pain intensity in children anesthetized with the addition of iv lidocaine was noted. It was accompanied by a lower concentration of 2-AG and an increased concentration of AEA in patients' serum after surgery.

In **paper4**: Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Kocot-Kępska M, Tomasik P. *Impact of intravenous, perioperative-administrated lidocaine on postoperative serum levels of endogenous opioids in children*. *Current Pharmaceutical Design* 2019; 25: 3209-3215. doi: 10.2174/1381612825666190718153209, the serum concentrations of endooids were determined. It was reported that patients anesthetized with the addition of iv lidocaine showed significantly higher serum concentration of endogenous opioids in the postoperative period when compared to the patients anesthetized without lidocaine.

## **Conclusions**

Perioperatively, iv administrated lidocaine seems to be a promising option for postoperative pain control. Its beneficial effect in the postoperative period is associated with alterations in the peripheral concentration of biochemical pain modulators such as proinflammatory mediators, endogenous cannabinoids and endogenous opioids. The study extends the knowledge about alterations in concentrations of pain modulations in regard to various treatments in children

undergoing major surgeries, and in the long term should contribute to the development of more effective methods for minimizing perioperative pain.