Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Tel. 61 84 91 478
Tel. kom. 605 558 292

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. **Ilony Batko**
pod tytułem:

„Perioperative use of intravenous lidocaine in children undergoing spinal surgeries"
("Zastosowanie okołooperacyjnego wlewu dożylnego lidolainy u dzieci poddanych rozległym zabiegom chirurgicznym w obrębie kręgosłupa")

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

Ból związany jest z działaniem rzeczywistego lub potencjalnego bodźca uszkadzającego, spowodowanego urazami, stanami zapalnymi, lub procesami nowotworzenia. Jako że bywa także silnym i nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym został uznany za piąty parametr życiowy. Ból dzielimy na ostry i przewlekły, przy czym do tego pierwszego można zaliczyć ból pooperacyjny, natomiast jeśli trwa powyżej 3 miesięcy lub nie ustępuje pomimo wygojenia tkanek to rozpoznawany jest jalo ból przewlekły. Leczenie bólu powinno być priorytetem dla lekarzy wszystkich specjalności, ale to właśnie anestezjolodzy najczęściej wyznaczają trendy i standardy postępowania przeciwbólowego, zwłaszcza w bólu ostrym jakim jest ból pooperacyjny.

Ostatnie wyniki badań niemieckich badaczy wykazały, że leczenie bólu po rozległych zabiegach, takich jak operacje z otwarciem klatki piersiowej czy jamy brzusznej, jest dobrze kontrolowane, gdyż w ponad 50% z nich zastosowano zaawansowane metody analgezji śród- i pooperacyjnej. Jednocześnie stwierdzono, że większy ból rejestrowano u chorych poddanych zabiegom laparoskopowym czy wycięciu migdałków podniebiennych, czyli w zabiegach o mniejszym urazie, co powinno sugerować jednak mniejsze odczuwanie bólu.

W pracy poruszono z jednej strony problem leczenia bólu po operacjach kręgosłupa u dzieci, w których zakres chirurgicznej interwencji może być bardzo rozległy. Z drugiej, dość często dotyczy grupy pacjentów, u których dolegliwości bólowe pojawiły się dużo wcześniej przed kwalifikacją do operacji i ten właśnie czynnik może wpływać na silniejsze odczuwanie bólu po operacjach w tej grupie chorych. Szacuje się, że u 40% chorych ból w miejscu operowanym może utrzymywać się przez 3 miesiące, a u połowy z nich nawet ponad rok. Zabiegi kostno-stawowe zalicza się do grupy o średnim i silnym nasileniu dolegliwości bólowych, zatem zarówno postępowanie przed- jak i śród- oraz pooperacyjne powinno uwzględniać specyfikę tych procedur. Z powyższych powodów, praca przedstawiona do recenzji ma istotne znaczenie dla pogłębienia wiedzy i udoskonalenia metod leczenia bólu okołooperacyjnego, zwłaszcza w tej grupie chorych.

Istotnym aspektem zaprezentowanych badań jest podkreślenie znaczenia koncepcji multimodalnej leczenia bólu pooperacyjnego, z wykorzystaniem leków i technik o różnych punktach uchwytu działania. Doktorantka słusznie podkreśliła, że jedną z metod postępowania jest analgezja multimodalna, dzięki której uzyskuje się możliwość wielokierunkowego hamowania procesu nocycepcji i modulacji oraz percepcji informacji o bólu. Celem takiego postępowania jest łączenie min. leków o różnych mechanizmach działania, prowadzące do wzmocnienia ich działania, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych. Jednakże, jak podkreśla Autorka, zastosowanie wielu technik i leków w grupie pacjentów dorosłych nie zawsze przekłada się na podobne praktyki w grupie dzieci i często jest utrudnione ze względu na ich wiek, co traktowane jest jak leczenie *off-label*. Tym bardziej praca przedstawiona do recenzji stanowi niezwykle ważne źródło informacji, które może posłużyć do modyfikacji i uaktualnienia obowiązujących zaleceń

Oceniana rozprawa doktorska to cykl monochromatyczny dwóch artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowaych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters) uzupełnionych o opracowanie wstępne składające się z 36 stron maszynopisu podstawowego:

1. Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study. Pharmacological Reports 2020 Apr 15, doi: 10.10007/s43440-020-00100-7 IF = 2,761; MNiSW = 70
2. Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery. Medical Science Monitor 2020 Mar

21;26:e919971. Doi: 10.12659/MSM.919971

IF = 1,980; MNiSW = 70

Łączna ilość IF wynosi 4,741, co daje 140 punktów według wykazu MNiSW za rok 2020. Wszyscy współautorzy złożyli wymagane oświadczenia o własnym wkładzie merytorycznym w prezentowanych manuskryptach, podkreślając zarazem indywidulany wkład i zaangażowanie lek. Ilony Batko min. w opracowanie koncepcji badań i hipotez badawczych, rekrutacje pacjentów i tworzenie baz danych, przeprowadzenie badań, opracowanie wyników jak i przygotowanie oraz wysłanie manuskryptów do publikacji.

Praca zawiera 6 głównych rozdziałów oraz 3 dodatkowe, w tym piśmiennictwo. W jej skład wchodzi wprowadzenie i opis projektu oraz wyniki, które zostały omówione jako podsumowanie obu publikacji. Wnioski recenzowanej dysertacji zostały zaprezentowane w sposób sumaryczny z obu publikacji jako osobny rozdział.

Praca zawiera 38 pozycji piśmiennictwa, z czego tylko 3 pochodzą sprzed roku 2000, a pozostałe zostały opublikowane po 2000 roku.

Praca w części wstępnej porusza wiele aspektów, od definicji bólu, poprzez jego mechanizmy, metody ocen i leczenie, a wszystko to razem decyduje o różnorodności i interesującym charakterze pracy doktorskiej.

W części pierwszej Autorka przedstawia współczesną i aktualną definicję bólu, a także definiuje koncepcję analgezji multimodalnej. Słusznie podkreśla, że istotnym uzupełnieniem klasycznej farmakoterapii jest zastosowanie dożylnie leku znieczulenia miejscowego (LZM) jakim jest lidokaina, która była przedmiotem badań przedstawionych w pracach przez Doktorantkę.

Autorka opisała w sposób wyczerpujący powyższy lek, uwzględniając przede wszystkim jego wielokierunkowy mechanizm działania przeciwbólowego, ale także mechanizmy przeciwzapalne, co ma istotne znaczenie w rozległych operacjach neurochirurgicznych. Pewnym zaskoczeniem jest niezwykle mała liczba doniesień naukowych o zastosowaniu lidokainy jako koanalgetyku u dzieci i to właśnie skłoniło Autorkę i Współbadaczy do zaprojektowania i przeprowadzenia tych badań.

Praca posiada trzy główne hipotezy i cele badawcze. Pierwsza z nich zakłada, że okołooperacyjna podaż dożylna lidokainy zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe u dzieci poddanym rozległym zabiegom w obrębie kręgosłupa. Druga z kolei zakłada, że lidokaina stosowana w okresie okołooperacyjnym przyspiesza proces zdrowienia, rozpoczęcia rehabilitacji oraz skraca czas hospitalizacji, co z kolei wpływa korzystnie na jakość życia dzieci według hipotezy trzeciej. Zatem za cel postawiono sobie ocenę wpływu lidokainy na

okołooperacyjne zużycie leków opioidowych i odczuwanie bólu przez pacjentów. Kolejnymi celami badań była ocena wpływu lidokainy na jakość życia we wczesnym jak i późnym okresie pooperacyjnym, obejmującym pierwszych 48 godzin po operacji jak i pierwszy oraz czwarty rok po hospitalizacji. Odległe oceny przeprowadzono w oparciu o zwalidowaną ankietę Acute Short-form (SF-12), która jest skrócona formą kwestionariusza SF-36. Duże uznanie należy się Autorce za podjęcie trudu oceny jakości życia pacjentów po tak długim okresie, co tak naprawdę leży w zakresie całego zespołu interdyscyplinarnego obejmującego neurochirurgów, ortopedów czy rehabilitantów.

Realizując cele Doktorantka zaprojektowała badania prospektywne, randomizowane z podwójnie ślepą próbą, co zasługuje na pozytywną ocenę. Do dwóch badań poddano randomizacji 66 pacjentów, w wieku od 13 do 18 lat, z których ostatecznie do badania zakwalifikowano 41 – 22 do grupy badanej i 19 do grupy kontrolnej. W obu grupach zastosowano ten sam model postępowania i nie różniły się one statystycznie, z wyjątkiem podaży lidokainy w grupie badanej. Próba była podwójnie zaślepiona, więc ocena stanu pacjentów podczas, jak i po zabiegu była jak najbardziej obiektywna.

Dalej Doktorantka w sposób przejrzysty przedstawiła zastosowany w badaniach schemat znieczulenia ogólnego, z dokładnym dawkowaniem leków i tę część można by z pewnością zarekomendować jako model praktyczny w anestezjologii dziecięcej, choć pewne pytania nasuwają się w odniesieniu do zastosowania **śródoperacyjnie morfiny** jako drugiego leku przeciwbólowego opioidowego (razem z fentanylem), podawanego po indukcji znieczulenia typowo z zastosowaniem fentanylu, propofolu i rokuronium. Ponownie morfina była podawana przed wybudzeniem pacjenta, pomimo że głównym lekiem przeciwbólowym był fentanyl stosowany dożylnie w dawkach frakcjonowanych przez cały czas trwania znieczulenia i operacji: *„podczas zabiegu chirurgicznego analgezję zapewniono frakcjonowanymi dawkami fentanylu"*. Dodatkowo w zastosowanym modelu badawczym podawano w premedykacji gabapentynę doustnie w dawce 15 mg/kg (max 600 mg) na 4 godziny przed zabiegiem, natomiast 30 minut przed nacięciem skóry paracetamol 15 mg/kg i deksametazon 0,1 mg/kg dożylnie, metamizol (zgodnie ze schematem przyjętym w szpitalu) a dodatkowo tyko w grupie badanej dołączono lidokainę w dawce 1,5 mg/kg/30 min. W tej grupie badanej lidokainę kontynuowano we wlewie ciągłym przez cały czas trwania procedury chirurgicznej oraz 6 godzin po zabiegu w przepływie 1 mg/kg/h. W tym czasie w grupie kontrolnej podawano „placebo".

Uwagę zwraca zastosowanie wielu preparatów jako leki *stricte* przeciwbólowe lub jako koanalgetyki tj. fentanyl, morfina, paracetamol, metamizol, gabapentyna, lidokaina, deksametazon. Jednakże taki schemat zastosowano u wszystkich pacjentów, stąd możliwe było porównanie wpływu lidokainy na zużycie opioidowych leków przeciwbólowych po zabiegu w obu grupach badanych. Lidokaina wpłynęła na zmniejszenie zużycia morfiny podawanej w systemie kontrolowanym przez pacjenta (PCA) o około 30% w porównaniu z grupą kontrolną, zwłaszcza u chorych o masie ciała powyżej 40 kg. Podobny wynik uzyskano porównując dzieci otrzymujące lidokainę, wśród których te o masie ciała powyżej 40 kg wymagały mniejszych dawek morfiny. Liczne publikacje opisują niższy próg bólowy u płci żeńskiej, co znalazło potwierdzenie także u Autorki. Dziewczynki wymagały wyższych dawek morfiny w pierwszej dobie pooperacyjnej, ale porównując cały okres hospitalizacji to ta różnica nie była istotna statystycznie. Niezwykle ważnym wynikiem, zwłaszcza dla pacjentów jest ich samopoczucie i odczuwanie bólu po operacji jak i możliwość picia i jedzenia czy poruszania się. Wyniki Autorki potwierdzają jednoznacznie korzyści z zastosowania lidokainy, gdyż pacjenci z tej grupy mieli możliwość wcześniejszego picia (3 godziny w porównaniu z 7) i jedzenia (14 godzin w porównaniu z 20) a także siadania (54 vs 69 godz.) i chodzenia (67 vs 82 godz.). Te czynności decydują o stopniu komfortu i zadowolenia, a tym samym o pozytywnej ocenie całej procedury. Wprawdzie późne wyniki wg SF-12 nie wykazały różnic pomiędzy obu grupami, ale nie można tych faktów wiązać ze znieczuleniem czy leczeniem ostrego bólu pooperacyjnego a raczej przewlekłym charakterem choroby. Dowodzą tego informacje uzyskane po 2 miesiącach po operacji - u 17 z 41 pacjentów ból był na tym samym poziomie jak w okresie przedoperacyjnym i tylko niewiele zmniejszył się po 4 i 12 miesiącach. Wprawdzie jak słusznie opisano – odpowiedzi udzielali rodzice, co może nie być rzeczywistą informacją jaką można by uzyskać od zaawansowanych już nastolatków. Pozostaje zatem niestety nadal otwarte pytanie jak poprawić stan tych pacjentów i kto powinien być za to odpowiedzialny. Wprawdzie w badaniu Autorka podejmuje trud oceny jakości życia pacjentów w długofalowym badaniu, co może wyróżnić tę pracę jako anestezjologiczną, ale według mnie częściej należy to do innych zespołów terapeutycznych i lekarzy zajmujących się leczeniem bólu przewlekłego.

Oceniając jakość znieczulenia w tej samej grupie pacjentów, ale w drugiej publikacji Autorka porównała wpływ zastosowanej lidokainy na zużycie środka anestetycznego, czyli sewofluranu. W opisie procedury użyto określenia **„extended monitoring",** choć wg rozporządzenia w sprawie anestezjologicznych procedur uznać by je należało jako obowiązujące, również wtedy, gdy stosuje się TOF czy BIS. Zabrakło mi jednak w metodologii

opisu w jaki sposób stosowano sewofluran, czy rozpoczynano od tych samych przepływów u wszystkich pacjentów i w ciągu znieczulenia korygowano wartości według wartości BIS? Czy może półgodzinny wlew BF (blinded fluid) po indukcji znieczulenia wykazywał istotne różnice w wartościach BIS u pacjentów, pozwalając tym samym na odpowiednie korygowanie a'priori %vol sewofluranu. Dodatkowo zabrakło informacji nt. wartości MAC (Minimal Alveolar Concentration) dla sewofluranu w całej publikacji, co znacznie zmniejsza wartość wyników badania. Z wyników badań wynika, że u pacjentów, u których zastosowano śródoperacyjnie wlew lidokainy przepływy sewofluranu mieściły się w granicach 1,6-1,9vol%, co dało wartości istotnie statystycznie niższe niż w grupie drugiej, w której przekraczały one 2vol%. Stanowić to może ważną wskazówkę praktyczną dla anestezjologów, którą wzmocniłoby podanie jeszcze wartości MAC_{sevo}. Po znieczuleniu mierzono stopień sedacji wg RASS, uzyskując wartości podobne w obu grupach. Opierając się na doniesieniach naukowych dotyczących delirium pooperacyjnego (POD – postoperative delirium), w którym dość istotną role może odgrywać sewofluran, zwłaszcza u dzieci, ciekawym uzupełnieniem pracy mogłaby być ocena tego właśnie czynnika i porównanie w obu grupach.

Interesującym dla mnie i dla innych anestezjologów byłoby wyjaśnienie mechanizmu działania lidokainy, który - jak sama Autorka sugeruje – może polegać na własnej aktywności antynocyceptywnej leku lub synergistycznym działaniu z innym lekami przeciwbólowymi. Mam nadzieję, że dalsze badania pozwolą na zwiększenie wiedzy również w tym aspekcie.

Autorka pracy przeanalizowała również zdarzenia niepożądane, które we wszystkich grupach miały podobny rozkład i nie wykazywały istotnych różnic w obu grupach.

Praca jest wyraźnie dwuwątkowa. Pierwsza część dotyczy w głównej mierze zagadnienia związanego z ostrym bólem pooperacyjnym u nastolatków poddanych rozległym zabiegom operacyjnym w obrębie kręgosłupa. W drugiej części Doktorantka prezentuje wyniki z zakresu korelacji pomiędzy stosowaniem lidokainy śródoperacyjnie a zapotrzebowaniem na sewofluran w tej samej grupie chorych. Według mojej wiedzy liczba doniesień w tym zakresie ciągle wzrasta, jednak każda nowa publikacja może przyczynić się do udoskonalenia i poprawy postępowania okołooperacyjnego, zwłaszcza w tak specyficznych grupach jak pacjenci małoletni zakwalifikowani do operacji kręgosłupa, których liczba z roku na rok rośnie.

Doktorantka sformułowała pięć wniosków z obu prac. W punkcie „c" zdefiniowała, że „lidokaina w zastosowanym schemacie podaży, nie osiąga toksycznych stężeń w surowicy krwi i jest lekiem bezpiecznym, o łatwej formie aplikacji", co w mojej opinii podkreśla znacznie wartość prac nie tylko z punktu widzenia klinicznego, ale również farmakologicznego.

Po zapoznaniu się z pracą chcę skierować dodatkowe pytania do Doktorantki:

1. Dlaczego w schemacie znieczulenia ogólnego podawano dwukrotnie morfinę, gdy głównym lekiem był fentanyl podawany przez cały czas znieczulenia w dawkach frakcjonowanych?
2. Czy znieczulenie było wykonywane przez jednego anestezjologa, który przeprowadzał monitorowanie głębokości znieczulenia wg BIS i na tej podstawie sterował stężeniem sewofluranu?
3. Interesującym i istotnym uzupełnienie pracy byłoby podanie wartości MAC dla sewofluranu.
4. Podobnie jak powyżej - interesującym i istotnym uzupełnienie pracy byłaby ocena delirium pooperacyjnego (POD) w kontekście niższych wartości stężeń sewoflurnau, koniecznych dla uzyskania wartości BIS między 40 a 60.

Oceniana rozprawa doktorska przedstawia bardzo ciekawy temat, dzięki czemu czyta się ją z dużym zainteresowaniem, a potwierdzają to dwie publikacje w czasopismach z punktacją łączną IF równą 4,741.

Rozprawa odpowiada wymogom niezbędnym do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Wnioskuję zatem do Rady Dyscypliny Nauki Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek. med. Ilony Batko o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska

Poznań 12/08/2020

Kierownik Kliniki Anestezjologii
i Intensywnej Terapii Pediatrycznej

dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska