

Adjuvantit lasten puudutuksissa

Miia Kokkonen

24.1.2019

Tays

Adjuvantit

- kirjallisuus tuntee monia eri adjuvantteja, joita on kokeiltu rohkeasti myös spinaali- ja epiduraalitilaan
- tavoitteena on pidentää puudutuksen kestoa, parantaa sen laatua ja saada parempi puutumisen aikaan pienemmällä puuduteainemäärällä ja pienillä sivuvaikutuksilla
- ihanteellista adjuvanttia ei vielä ole ja tutkimusnäyttö on ristiriitaista, lapsilla vähemmän tutkimusnäyttöä kuin aikuisilla

- HUOM! Spinaali- ja epiduraalitilaan on aina laitettava säilöntäaineetonta lääkeainetta, samaa suositellaan myös perifeerisiin puudutuksiin
- esim. benzyylialkoholi ja propyleeni aiheuttavat neurolyysiä

Erilaisia adjuvantteja

- opiaatit
 - morfiini, fentanyyli, hydromorfoni, sufentaniili, buprenorfiini, tramadoli
- klonidiini, deksmedetomidiini, deksametasoni
- ketamiini, adrenaliini, midatsolaami
- magnesiumsulfaatti, neostigmiini
- adnosiini, dekstraani
- uusia: tetrodotoksiini, neosaxitoksiini
- liposomaaliset puudutteet, microspheres (mikropallot?)

Spinaalipuudutus

- lähinnä käytetään keskosilla ja vastasyntyneillä lyhyisiin toimenpiteisiin
- ongelmana suhteellisen isosta puuduteainemäärästä huolimatta puudutuksen lyhyt kesto (keskimäärin 60 min)
- klonidiini 1 ug/kg pidentää keston keskimäärin 90 minuuttiin ilman merkittäviä sivuvaikutuksia
- tutkimuksia myös opioidien käytöstä pidentämään kestoja (hengityslama!)

Sakraali/kaudaalipuudutus

- kertapuudutus yleisin
- pelkällä puudutusaineella ongelmana puudutuksen lyhyt kesto (muutamia tunteja)
- monia eri lisäaineita käytetty

Adrenaliini

- käytetään usein testiannoksessa näyttämään tahaton intravaskulaarinen injektio
- pidentää puudutuksen kestoa ilmeisesti vähentämällä puudutteen absorptiota
- kaikissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä puudutuksen keston pidentymisestä
- selvin vaikutus lidokaiinilla ja muilla lyhytvaikutteisilla puudutteilla, vaikutus ei ole niin selvä pitkävaikutteisilla

Ketamiini

- vaikutuksen uskotaan tulevan selkäytimen dorsaalisen sarven NMDA-reseptorien kautta
- tehokkaampi adjuvantti kuin klonidiini
- aiheuttaa harvoin sivuvaikutuksia
- herättänyt keskustelua siitä, onko se turvallinen alle 1-vuotiaille
- eläintöissä ei todettu toistuvan intratekaaliannostelun aiheuttavan vaurioita

- suosituksissa edelleen ohjeita, että alle 1-vuotiaille sakraaliin adjuvantiksi klonidiini ja yli 1-vuotiaille ketamiini
- ketamiinia käytetty yksinäänkin
- vertailtaessa bupivakaiinia adrenaliinin, ketamiinin ja klonidiinin kanssa ketamiinin kesto oli keskimäärin 12h vs. 6h klonidiini ja 3h adrenaliini

Klonidiini ja deksmedetomidiini

- inhiboi nosiseptiivisiä impulsseja selkäytimessä
- sentraalisissa puudutuksissa estää sympaattista hermostoa
- deksmedetomidiinilla on lyhyempi puoliintumisaika, mutta tutkimuksissa ei ole ollut eroa puudutuksen pidentymisessä

- turvallinen, vähän sivuvaikutuksia
- voi sedatoida lievästi
- tapausselostuksia, että klonidiini on aiheuttanut keskosille apneonia
- pidentää sakraalipuudutuksen kestoa noin 4-6 h:lla

Dexmedetomidiini sakraalisesti

- Al-Zaben ym. 2015
 - 91 pot., 1-6 v, urologiaa ja nivustyrää
 - 3 ryhmää: sakraali 0,25% bupivakaiini vs bupi+dexmedetomidiini 1 ug/kg tai 2 ug/kg
 - ensimmäisen kipulääkkeen tarve pidempi DEX-ryhmissä (809/880 min vs 396 min, $p < 0,001$)
 - parasetamolin tarve pienempi DEX-ryhmissä
 - sedaatio kesti pidempään dex-ryhmissä, ja etenkin 2 ug/kg-ryhmässä
 - kahdella bradykardia ja hypotensio

Dexmedetomidiini

- Fares ym. 2014
 - 40 pot, 3-12 v, vatsan alueen syöpäleikkaus (neuroblastooma
Willmsin tuumori)
 - sakraalipuudutus joko bupivakaiini 0,25% 1 ml/kg tai
bupi+dexmedetomidiini 1 ug/kg
 - kipupisteet matalammat 12h asti (FLACC-score), 18 ja 24 h
välillä ei eroa
 - ensimmäisen kipulääkkeen tarve 19 h vs 6,6 h ($p < 0,0001$)

- Saadawy ym. 2009
 - 60 pot., 1-6 v, nivustyrä/orchidopeksia
 - bupivakaiini 0,25% vs bupi+dexmedetomidiini 1 ug/kg
 - ensimmäisen kipulääkkeen tarve 18 h vs 6 h ($p < 0,001$)
 - dex-ryhmässä 77% ei tarvinnut kipulääkettä 24h seuranta-aikana vs 10%
 - dex-ryhmässä vähemmän agitaatiota heräämössä 7% vs 27%
 - hemodynaamikassa ei eroja

- meta-analyysi Tong et al. 2014
 - kuusi RCT:tä, yht. 328 potilasta, 1-6 v, nivustyrää/alavatsan toimenpiteitä
 - sakraalipuudutus kesti n. 8h kauemmin, kun mukana dexmedetomidiniä (annos vaihteli 1-2 ug/kg)
 - puuduteaineena joko bupi- tai ropivakaiinia
 - ei eroa hemodynamiikassa tai heräämisessä
 - kirjoittajat pitivät ongelmana kuitenkin tutkimusten heterogeenisyyttä

Opiaatit

- joko yksin tai yhdessä puudutteen kanssa
- hydrofiilinen
 - leviää laajemmin
 - morfiini
- lipofiilinen
 - paikallisempi vaikutus
 - fentanyyli

Opiaatit

- voidaan käyttää parantamaan laatua ja kesto
- riski hengitysdepressiolle
 - morfiini!
 - varsinkin alle 1-vuotiaat
 - ei päiväkirurgisille
 - alle 1-vuotiaat ja ne, jotka saavat opiaattia iv:sti, tarvitsevat monitoroinnin
 - raportoidut tapaukset 12h sisään

- sivuvaikutukset
 - kutina, pahoinvointi, oksentelu
 - muilla adjuvanteilla (klonidiini, dexmedetomidiini, ketamiini) vähemmän sivuvaikutuksia
- morfiini tuplaa kestopuudutuksen keston
- fentanyylillä ja muilla synteettisillä ei niin suurta riskiä hengitysdepressioon
- sakraalinen fentanyyli ei näytä tosin lisäävän puudutuksen kestoa merkittävästi

Epiduraali-infuusio

- lisäaineita ei käytössä niin aktiivisesti kuin aikuisilla
- klonidiini
 - 0,08-0,12 ug/kg/h vähensi kipupisteitä, vähensi lisäkipulääkkeen tarvetta, ei merkittäviä sivuvaikutuksia
- fentanyylistä ei lasten kohdalla niin hyvää näyttöä kuin aikuisilla
- morfiinia voi käyttää parantamaan epäoptimaalisesti sijaitsevan epiduraalin vaikutusta, mutta hengityslama mahdollinen

Deksametasoni

- pitkä historia esimerkiksi epiduraalitilaan laitettuna (kipuepiduraalit) aikuisilla
- on edelleen epäselvää, onko kortisonia turvallista laittaa lähelle kehittyvää hermostoa

Zhu ym. Pediatric Anesthesia 2018 meta-analyysi

- 7 randomoitua työtä, ortopediaa/urologiaa/nivustyrä
- bupi/ropivakaiini sakraali, osa sai iv-deksametasonia 0,5 mg/kg ja osa epiduraalisesti deksametasonia 0,1 mg/kg, osassa tutkimuksia myös dexmedetomidini ja magnesium
- hyvin heterogeenisiä tutkimuksia, mutta meta-analyysin kirjoittajat päätyivät, että sekä epiduraalinen että iv-kortisoni pidensivät puudutuksen kestoja

Perifeeriset puudutukset

- lapsilla vähemmän tutkimuksia kuin aikuisilla
- tarve pidentyneelle puutumiselle olisi (katetritekniikat haastavia välillä lapsilla, päiväkirurgia)

Adrenaliini

- pidentää varsinkin lyhytkestoisten puudutteen vaikutusaikaa
- vähentää puudutteen absorptiota
- adrenaliinin on todettu häiritsevän endoneuraalista verenkiertoa ja lisäävän neurotoksisuutta, varsinkin eläindiabeetikotöissä, joten sitä ei suositella perifeerisiin puudutuksiin rutiinisti

Klonidiini ja deksmedetomidiini perifeerisesti

- perifeerisissä hermoissa hyperpolarisoi kationikanavia, joka johtaa pidentyneeseen analgesiaan
- lapsilla ristiriitaista näyttöä
- retrospektiivinen tutkimus Philadelphian lasten sairaalasta viittaa, että klonidiini pidentää perifeerisen puudutuksen kestoja n. 17h vs 13h
- vaikutuksen piteneminen tulee parhaiten esiin laimeilla puudutteilla (bupivakaiini 0,125%, ropivakaiini 0,2%)

Klonidiini

- Trifa ym. 2012
 - 60 pot., 1-6 v, käsikirurgiaa (osteotomia, pehmytkudoskirurgia), axillaarinen plexus
 - ropivakaiini 0,2% vs ropi 0,2% + klonidiini 1 ug/kg
 - kipupisteissä ei eroa 24h aikana, ei eroa motorisen blokin kestossa

- Kaabachi et al 2005
 - 89 1-12v nivustyrä, orchidopexia
 - ILIH bupivakaiini 0,25%+klonidiini 1 ug/kg vs pelkkä bupivakaiini
 - seuranta 6h postop ja puhelinhaastattelu kotiin
 - ei eroa kipulääkkeen kulutuksessa

Dexmedetomidini perifeerisesti

- aikuisilla todettu pidentävän puudutusta
- Lundblad et al. 2015
 - 43 pot., 1,5-8 v, nivustyrä
 - ILIH ropivakaiini 0,197% vs ropi 0,197%+dexmed 0,3 ug/kg
 - ensimmäisen kipulääkkeen tarve 4 vs 7,6h (p=0,07)
 - kipupisteet korkeammat pelkässä puuduteryhmässä (CHIPPS>4) (7 pot vs 0)

Dexmedetomidiini perifeerisesti

- Raof ym. 2016
 - 60 pot, 1-4 v, nivustyrä tai hydroceeoper.
 - TAP 0,125 mg bupivakaiini 1 ml/kg tai bupi+dexmedetomidiini 2 ug/kg
 - dex-ryhmässä bupivakaiinin tarvittava konsentraatio pienempi, postop. morfiinin tarve pienempi 0,11 mg/kg vs 0,17 mg/kg, seuranta-aika 1. POP

Deksametasoni

- vaikutus epäselvä, ajatellaan tulevan myös systeemisesti, koska iv-annoksen on todettu myös pidentävän puudutuksen vaikutusta
- ehkä vähentää C-säikeiden toimintaa
- pidetään turvallisena myös perifeerisille hermoille aikuisilla (mutta osa epäilee, onko hyväksi kehittyville hermoille)
- eläintöissä ei merkkejä neurotoksisuudesta, kliinisissä töissä ei haittatapahtumia

- Cochrane 2017
 - 35 tutkimusta, aikuisilla
 - perineuraalinen deksametasoni pidensi sensorista puudutusta n. 7 h: lla
 - iv-deksametasoni pidensi puudutusta n. 6h:lla
 - kipua vähemmän 12h ja 24h kohdalla, mutta näyttö heikohkoa
 - perineuraalinen vs iv: perineuraalinen parempi, puudutus kesti n. 3h pidempään
- Cochrane-työryhmän päätelmä oli, että näyttö on heikkoa-keskinkertaista, lapsilla ei näyttöä

Deksametasoni

- Veneziano ym. 2018
 - 73 10-18 v, polven a-skopia, päiväkirurginen
 - femoraaliblokki
 - ropivakaiini 0,5%+im NaCl, ropi+perineuraalinen
dexametasoni 0,1 mg/kg (max 4 mg)+im NaCl,
ropivakaiini+im deksametasoni 0,1 mg/kg (max 4 mg)
 - kipulääkkeen tarpeessa ei eroa ryhmien välillä, puudutuksen kestossa ei eroa, kipupisteissä ei eroa
 - ei neurologisia haittavaikutuksia

Magnesium

- blokkaa NMDA-reseptoreja ja kalsiumkanavia keskushermostossa ja selkäytimessä
- aikuisilla vähentänyt kipua perioperatiivisena infuusiona annettuna
- pediatriassa ei kuitenkaan vähentänyt kipulääkkeen tarvetta tonsillektomiassa
- epiduraalinen MgSO_4 (50 mg) paransi ja pidentä analgesian kestoa

- intratekaalinen magnesium (0,5-1 mg/kg) vähensi analgeettien kulutusta avosydänkirurgiassa
- Kim et al.
 - 2-6 v lapsia, nivustyrä, randomisoitu, kaksoissokkoutettu
 - sakraalipuudutus ropivakaiini vs ropivakaiini+magnesium 50 mg
 - kipupisteitä, toipumista, haittavaikutuksia seurattiin 72h asti
 - kipupisteet matalamma Mg-ryhmässä
 - heräämössä vähemmän fentanyyliä (39% vs 15%)
 - vähemmän kipulääkkeitä po kotiutumisen jälkeen magnesiumryhmässä (52% vs 20%)

Muita aineita

- buprenorfiini
 - intratekaalisesti, epiduraalisesti, perifeerisissä puudutuksissa aikuisilla, ei mitään mainintaa lapsista
 - perifeerisesti annosteltuna lisää PONV:a
- tramadoli
 - käytetty samoin it ja epiduraalisesti, liittyy pahoinvointia, ei lapsista raporttia
- midatsolaamia ei tule käyttää (neurotoksinen eläintöissä)

Tulevaisuutta?

- pitkävaikutteiset “slow-release” puudutteet
 - puudute ympäröidään liposomilla tai mikrorakeilla, vapauttaa puuduteainetta hitaasti
 - markkinoilla jo yksi liposomaalinen bupivakaiini-valmiste (Exparel)
 - lapsilla kaksi tutkimusta plastiikkakirurgiassa (suu- ja kitalakihalkiot)
 - turvallisuus vielä epäselvä (artikkeli v. 2018 Best Practice & Research Clin Anesth)

- mikrorakeet (“microspheres”)
 - suurempia kuin liposomit, tehty biohajoavista polymeereistä
 - eläintöitä bupivakaiiniin yhdistettynä, blokki kesti 10h-5 päivää (v. 96)
- Na-kanava –salpaajat, jotka sitoutuvat eri kohtaan kuin puudutteet, saadaan luonnosta
 - tetrodotoksiini
 - neosaxitoksiini (levästä)

ESRA/ASRA –suositus 2/2018

- spinaalipuudutus
 - klonidiini 1-2 ug/kg
 - morfiini 10-30 ug/kg
 - näytön aste A2
- ketamiini 0,5 mg/kg (B3)
 - ei suositella intratekaalisesti vastasyntyneille ja imeväisille neuroapoptoosiepäilyn vuoksi
 - käytettävä muutenkin pienimpiä mahdollisia annoksia

- dexmedetomidini pidentää neuraksiaalisten puudutusten kestoja, mutta lasten kohdalla turvallisuudesta vähän näyttöä, joten käytettävä mahd. pieniä annoksia (A2)
- synteettisistä opioideista ei hyvää näyttöä lapsilla, ei suositella epiduraalin lisänä (A2)
- deksametasonista pieniä tutkimuksia sakraalipuudutuksen lisänä, komitea ei suosittele käyttöä tällä näytöllä (B2)
- perifeerisissä puudutuksissa suositellaan vain deksmedetomidiniä, vaikka näyttö turvallisuudesta lapsilla rajallinen (A1)

P-A Lönnqvist Ped Anesth 2014

- sakraalipuudutus
 - alle 1-vuotias klonidiini 1 ug/kg
 - yli 1-vuotias ketamiini 0,5 mg/kg tai klonidiini 1-2 ug/kg
- epiduraali-infuusio
 - tarv. klonidiini 0,1 ug/kg/h
- perifeeriset hermot
 - klonidiini 1-2 ug/kg
 - infuusio klonidiini 0,1 ug/kg/h

Kirjallisuutta

- Lundblad, Lönnqvist. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. *Curr Opin Anesthesiol* 2016;29:626-631.
- Emelife ym. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Practice&Research Clinical Anaesthesiology* 32 (2018):83-99.
- The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:211-216.
- Lundblad ym. Dexmedetomidine as adjunct to IINB. *Ped Anesth* 25 (2015):897-905.
- Lönnqvist. Adjuncts should always be used in pediatric regional anesthesia. *Ped Anesth* 25 (2015):100-106.
- Knight ym. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin Anesthesiol* 2015;28:598-604.
- Fares ym. Efficacy and safety of dexmedetomidine added to caudal bupivacaine in pediatric major abdominal cancer surgery. *Pain Physician* 2014;17:393-400.

- Veneziano ym. Dexamethasone as an adjuvant to femoral nerve block in children and adolescents undergoing knee arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:438-444.
- Kim ym. Magnesium as an adjuvant for caudal analgesia in children. *Ped Anesth* 24 (2014):1231-1238.
- Zhu ym. Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: a systematic review and meta-analysis. *Ped Anesth* 2018;28:195-203.
- Lundblad ym. Alpha-2-adrenoreceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis. *Ped Anesth* 26 (2016): 232-238.
- Pehora ym. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.