



Miia Kokkonen

LL, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
PSHP, Tays, EKA, Anestesiayksikkö
miiia.kokkonen@pshp.fi



Lisäaineista potkua lasten puudutuksiin?

Pitkävaikutteisetkaan puudutteet eivät riitä kattamaan kokonaan pahinta leikkauksenjälkeisen kivun aikaa. Erilaisilla lisäaineilla voidaan puudutusten kestoa pidentää.

Kestopuudutus on kelpo tekniikka, kun halutaan pitkäkestoinen puudutus, mutta se on teknisesti hieman vaativampi laittaa ja vaatii erilaisia resursseja kuin kertapuudutus (bolusannostelu, jatkuva infuusio tai automaattiset annostelulaitteet). Kestopuudutus ei myöskään aina sovellu parhaiten lapselle: lapsi voi olla lähdössä kotiin, lapsella katetri voi helposti irrota tai katetrin avulla toteutettu puudutus ei toimi optimaalisesti. Tällöin olisi toivottavaa, että jollain lisäaineella olisi mahdollista saada kertapuudutus kestävämpään pitempään. Lisäaineilla on myös muita hyötyjä kuin vain puudutuksen keston piteneminen: niiden avulla voidaan vähentää tarvittavan puuduteaineen määrää ja parantaa puudutuksen laatua. Lisäaineet mahdollistavat laimean puudutteen käytön ja vähentävät näin motorisen salpauksen voimakkuutta.

Vain klonidiini ja säilöntäaineeton morfiini on rekisteröity intratekaaliseen tai epiduraaliseen käyttöön. Mikään aine ei ole rekisteröity ruiskutettavaksi perifeeristen hermojen läheisyyteen. Näin ollen monen aineen käyttö on virallisen käyttöaiheen ulkopuolista käyttöä ("off-label"). (1) Kaikkien puudutuksissa käytettävien lisäaineiden tulee olla säilöntäaineettomia. Säilöntäaineista esimerkiksi bentsyylialkoholi ja propyleeni aiheuttavat hermokudostuhoa. (1, 2) Joidenkin lisäaineina käytettävien lääkkeiden vaikutusmekanismi puudutuksen keston tai voimakkuuden suhteen on edelleen epäselvä (esimerkiksi deksametasoni) (4).

Spinaalipuudutus

Spinaalipuudutusta käytetään lapsilla harvoin, lähinnä vastasyntyneiden nivustyräleikkauksissa. >>



Kuva 1. Perifeerisiä puudutuksia voi harjoitella ultraäänimallilla. Kuva Miia Kokkonen, 2019.

Ongelma imeväisillä on puudutuksen lyhyt kesto verraten korkeasta puuduteainemäärästä huolimatta. Klonidiini 1–2 µg/kg lisää puudutuksen kesto (1, 2, 4, 5). Sivuvaikutuksia ei yleensä ole, mutta kirjallisuus kuvaa tapauksia, joissa klonidiiniin on yhdistetty apneatapauksia (5, 6). Spinaalipuudutuksessa on käytetty myös morfiinia, mutta siihen liittyy apneariski, jolle ovat erityisesti alttiita alle 1-vuotiaat ja ne potilaat, jotka saavat suonensisäisesti opiaatteja samanaikaisesti puudutuksen kanssa. (1, 6)

Epiduraali- ja sakraalipuudutus

Epiduraalipuudutuksessa käytetään yleensä kateetria ja jatkuvaa infuusiota, joten puudutuksen keston pidentyminen ei ole oleellista. Joskus joudutaan miettimään puudutteiden konsentraatiota tai parantelemaan puudutusseosta lisäaineilla, jos puudutus tuntuu jäävän vajaaksi. De Negrin ja kumppaneiden tutkimuksessa 0,1-prosenttiseen ropivakaiini-infuusion liitetty klonidiini paransi puudutuksen laatua kipupisteillä mitattuna ja vähensi tarvittavan kipulääkkeen määrää. Klonidiinin annos oli 0,08–0,12 µg/kg/h. (7)

Lapsilla käytetään epiduraalista opioidia vähemmän kuin aikuisilla. Morfiini on hydrofiilinen ja leviää epiduraalilissa laajemmin kuin lipofiiliset synteettiset opioidit (fentanyl, sufentaniili). Tämän vuoksi morfiinin käyttöön näyttää liittyvän suurempi hengityslaman ja sedaation riski. Morfiini tulee harvoin kyseeseen epiduraali-infusion lisälääkkeenä. Lapsilla ei ole näyttöä siitä, että fentanyl parantaisi jatkuvan epiduraalipuudutuksen laatua, joten sitä ei suositella. (1, 2)

Sakraalipuudutus eli kaudaalipuudutus on yleisesti käytössä oleva kertaepiduraalipuudutus lapsilla. Adrenaliini on pitkään käytössä ollut lisäaine, jonka ajatellaan vaikuttavan vähentämällä puuduteaineen imeytymistä supistamalla verisuonia. Sillä on mahdollisesti myös vaikutusta alfa-2-reseptoreihin selkäytimen takasarvesta. Nykyisin adrenaliini on useimmin käytössä vain testiannoksessa osoittamassa suonensisäistä ruiskutusta. Adrenaliini pidentää lähinnä lyhytvaikutteisten puudutteiden kesto, pitkävaikutteisten puudutteiden (ropivakaiini, bupivakaiini) kesto on sillä ei ole niin suurta vaikutusta. (3)

Morfiini pidentää sakraalipuudutuksen kesto selvästi noin 10 tuntiin, joskus jopa 24 tuntiin asti. Siihen liittyy kuitenkin haittavaikutuksia, kuten kutina, pahoinvointi ja hengityslaman riski. Annossuositus on 30–50 µg/kg. Se ei sovellu päiväkirurgiaan, ja potilasta on monitoroitava huolellisesti vähintään 24 tunnin ajan annoksesta. Fentanyylin hyödyllisyydestä ei ole näyttöä kertosakraalipuudutuksessa. (3, 5, 6)

Klonidiini ja deksmedetomidiini sitoutuvat selkäytimen takasarven alfa-2-reseptoreihin. Molempia on käytetty sakraalipuudutuksessa ja molemmat pidentävät puudutusta. Eläin- ja kliiniset työt ovat todistaneet, ettei deksmedetomidiinistä ole haittaa intratekaalisesti käytettynä. Rottatöissä sen on todettu jopa vähentävän perineuraalista tulehdusreaktiota pelkkään bupivakaiinin verrattuna. (2) Klonidiini 1–2 µg/kg pidentää sakraalipuudutusta noin kuudella tunnilla (3, 5, 8). Annosriippuvaisesti klonidiini

on saattanut aiheuttaa pitkittyntä sedaatiota, bradykardiaa ja verenpaineen laskua, mutta on yleensä hyvin siedetty pienemmillä annoksilla. (5) Faresin ja kumppaneiden tutkimuksessa sakraalipuudutuksessa bupivakaiiniin lisätty deksmedetomidiini annoksella 1 µg/kg vähensi kipupisteitä 12 tuntiin asti ja ensimmäisen kipulääkkeen

tarve ilmaantui myöhemmin verrattuna pelkkään bupivakaiiniin. (9) Sakraalinen deksmedetomidiini 2 µg/kg verrattuna 1 µg/kg aiheutti pidemmän leikkauksen jälkeisen sedaation. Pienempi annos oli kivunhoidollisesti verrattavissa suurempaan. (10) Meta-analyysissä todettiin, että sakraalipuudutus kesti noin 8 tuntia pidempään, kun mukana oli deksmedetomidiiniä 1–2 µg/kg. Sivuvaikutuksia ei ollut. Kirjoittajat kuitenkin pitivät meta-analyysin ongelmana tutkimusten heterogeenisyyttä. (11)

Ketamiinia on käytetty pitkään sakraalipuudutuksissa. Se on jopa tehokkaampi kuin klonidiini. Annoksella 0,5 mg/kg se pidentää sakraalipuudutuksen kesto selvästi ilman sivuvaikutuksia. Kesto on noin 8–12 tuntia. (3, 5) Ketamiinin turvallisuudesta on keskusteltu, mutta tällä hetkellä ajatellaan, ettei ketamiinista ole haittaa kerta-annoksena. Joissakin eläintöissä sen on todettu kiihdyttävän apoptoosia (3), mutta toisissa eläintöissä toistuvat annokset ketamiinia eivät aiheuttaneet histologisia muutoksia (8). ESRA

Kestopuudutus ei aina sovi parhaiten lapselle.

(The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) ja ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) eivät rajaa suosituksessaan epiduraalista käyttöä. Suosituksessa rajataan vain intratekaalista käyttöä vastasyntyneillä ja imeväisillä. (1)

Deksametasonia on käytetty paljon aikuisilla kipuepiduraalipuudutuksissa. Muutamia tutkimuksia löytyy myös lapsilla deksametonin käytöstä sakraalipuudutuksessa. Srinivasanin työssä verrattiin nivustyräpotilaita kolmessa ryhmässä: kaikki saivat sakraalipuudutuksen ropivakainilla, mutta tutkimusryhmät saivat deksametonina joko sakraalisesti 0,1 mg/kg tai suonensisäisesti 0,5 mg/kg. Kortisoniryhmissä puudutuksen kesto oli pidempi ja kipulääkkeiden tarve pienempi. Deksametasonia sakraalisesti saaneiden ensimmäisen kipulääkkeen tarve oli keskimäärin 100 minuuttia myöhemmin kuin suonensisäisesti saaneiden. (12) Zhun ja kumppaneiden meta-analyysissä tutkimukset olivat hyvin heterogeenisiä, mutta viitteitä oli siitä, että deksametonini pidentäisi sakraalipuudutuksen kestoja. Myös suonensisäisesti annettu deksametonini pidentäisi puudutuksen kestoja. Tietoa ei kuitenkaan ollut tarpeeksi, jotta olisi ollut mahdollista tehdä luotettava ala-analyysi suonensisäisen ja epiduraalisen deksametonin eroista. (13) Deksametatonin turvallisuudesta lapsilla ei ole tarpeeksi tietoa, eivätkä asiantuntijat vielä suosittele deksametonin rutiininomaista epiduraalista käyttöä lapsilla. (1)

Perifeeriset puudutukset

Alfa-2-reseptoreja ei ole perifeerisisissä hermoissa, joten klonidiinin ja deksmedetomidiniin vaikutusmekanismi selittyy sillä, että ne häiritsevät hermoimpulssien välittymistä erityisesti C-säikeissä (14). Lapsilla käytettynä näistä aineista on ristiriitaisista tutkimustietoa. Trifan ym. tutkimuksessa aksillaarisen pleksuspuudutuksen lisänä käytetty klonidiini 1 µg/kg ei lisännyt puudutuksen kestoja eikä kipupisteissä ollut eroa (15). Myöskään ilioinguinaali-iliohypogastricus-puudutuksessa (ILIH) klonidiinilla ei havaittu eroja nivustyräleikkauksen tai orkiepeksian jälkeisen kipulääkkeen kulutuksessa. Tutkijat tosin epäilivät, että sekoittavana tekijänä olisi se, että

Klonidiini ja deksmedetomidini pidentävät sakraalipuudutuksen kestoja.

PUUDUTUS	LISÄAINE JA ANNOSTUS (älä ylitä aikuisten annoksia)
Spinaalipuudutus (vastasyntyneet/imeväiset)	klonidiini 1–2 µg/kg morfini 10–30 µg/kg (harvemmin käytetty) (huomioi apneariski, valvontatarve)
Sakraalipuudutus	S-ketamiini 0,5 mg/kg klonidiini 1–2 µg/kg dexmedetomidini 1–2 µg/kg (annoksesta ei suositusta, tutkimuksissa käytetty annos) morfini 33–50 µg/kg (harvoin indisoitu) (huomioi apneariski, valvontatarve)
Jatkuva epiduraalipuudutus katetrilla	klonidiini 0,1 µg/kg/h
Perifeeriset puudutukset	dexmedetomidini 1–2 µg/kg perineuraalisesti (annoksesta ei suositusta, tutkimuksissa käytetty annos) klonidiini 1 µg/kg perineuraalisesti (annoksesta ei suositusta, tutkimuksissa käytetty annos) deksametasoni 0,1 mg/kg perineuraalisesti (ei suositella toistaiseksi, tutkimuksia tehty tällä annoksella) deksametasoni 0,5 mg/kg i.v. (tutkimuksia tehty tällä annoksella)

Taulukko 1. Puudutusten lisäaineet ja annokset (1, 3, 5, 6, 8, 9–11, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 24).

ILIH-puudutus ei toimi orkiepeksialeikkauksessa yhtä hyvin kuin nivustyräleikkauksessa. (16) Toisaalta Cucchiaron tutkimuksessa klonidiini 1 µg/kg pidentäisi perifeeristen puudutusten kestoja; on kuitenkin huomioitava, että kyseinen tutkimus oli retrospektiivinen tietokantahaku (22).

Deksmedetomidini on pidentänyt puudutuksen kestoja tutkimuksissa. Lundbladin ym. tutkimuksessa nivustyräleikkauksessa laitettiin ILIH-puudutukseen deksmedetomidiniä 0,3 µg/kg, ja se pidentäisi ensimmäisen kipulääkkeen tarvetta kolmella tunnilla. (17) Deksmedetomidini on vähentänyt TAP-puudutuksessa tarvittavan puuduteaineen määrää. Pienillä lapsilla tämä on merkittävää, koska maksimipuuduteainemäärät ovat vähäisiä. Deksmedetomidiniiniryhmässä myös leikkauksen jälkeinen morfiinin tarve oli vähän pienempi (0,11 mg/kg vs 0,17 mg/kg). Sedaatiopisteet olivat hieman

>>

korkeammat deksmedetomidiiniryhmässä viiden ensimmäisen tunnin ajan. (18) Meta-analyysissä vuodelta 2016 mukana oli viisi tutkimusta, joissa oli käytetty klonidiinia tai deksmedetomidiiniä. Mukana oli sekä vartalon alueen puudutuksia että raajojen puudutuksia. Klonidiini tai deksmedetomidiini pidensi puudutuksen kestoa noin kuu- della tunnilla. Sivuvaikutuksia ei havaittu. (19)

Perineuraalisesta deksametasonista on tullut suosittu lisäaine aikuisilla. Cochrane-katsaus vuodelta 2017 tosin ottaa kannan, että aikuisilla näyttö deksametasonista on keskinkertaista ja lapsilla näyttöä ei ole ollenkaan (20). Deksa- metasonia pidetään turvallisena hermoille, mutta toisaalta lapsilla ei ole tehty aiheesta juurikaan tutkimuksia. Eläintöissä deksametasoni ei ole lisännyt hermovauriota yksinään tai ropivakaii- nin kanssa, mutta isoina annoksina (133 µg/ml) ropivakaiinin, klonidiinin ja buprenorfiinin kanssa se lisäsi vaurioita. Pienemmällä annok- sella (66 µg/ml) vaurioita ei ollut (23). Hiirillä tehdyssä työssä deksametasonin ei todettu yksi- nään tai ropivakaiinin yhdistettynä vaurioit- tavan hermoja (24). Venezianon ym. tuoreessa tutkimuksessa 10–18-vuotiaille lapsille laitetiin polviskopian jälkeen reisihermon puudutus ja potilaat jaettiin kahteen tutkimusryhmään ja kontrolliryhmään. Yksi tutkimusryhmä sai ropi- vakaiinia ja 0,1 mg/kg deksametasonia perineu- raalisesti, toinen tutkimusryhmä sai puudutuksen pelkällä ropivakaiinilla ja lisäksi deksametasonia lihaksensisäisesti ja kontrolliryhmä sai pelkän puudutuksen ropivakaiinilla. Ryhmien välillä ei ollut eroja kipupisteissä tai puudutuksen kestossa. (21) Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa myös las- kimonsisäisesti annettu kortisoni on pidentänyt puudutuksen kestoa, joten sitä lienee mahdollista kokeilla lapsillekin, mikäli kortisonin käyttö pe- rineuraalisesti ei tunnu hyvältä ajatukselta.

Adrenaliinin on todettu häiritsevän endoneu- raalista verenkiertoa ja lisäävän neurotoksisuutta, joten sitä ei suositella rutiininomaisesti käytet- täväksi perifeerisissä puudutuksissa. Erityisesti diabetesta sairastavat kuuluvat riskiryhmään adrenaliinin haittavaikutusten suhteen. (5, 8)

Kirjallisuuden mukaan lapsillakin on kokeiltu erilaisia lisäaineita. On viitteitä siitä, että midat- solaami on neurotoksinen, eikä sitä suositella käy- tettäväksi (23, 8). Buprenorfiini ja neostigmiini lisäävät pahoinvoinnin riskiä huomattavasti eikä tramadoliakaan suositella. (5, 8) Magnesiumsul- faatti on NMDA-antagonisti ja sitä on kokeiltu pidentämään epiduraalista anestesiaa. Kawakami

ja kumppanit ovat tehneet meta-analyysin, jossa mukana oli neljä satunnaistettua työtä. Potilaat saivat 50 mg magnesiumia sakraalisesti puudu- tuksen yhteydessä ja heillä kipulääkkeen tarve oli pienempi. Kirjoittajatkin toteavat kuitenkin, että tutkimusten heterogeenisyys on suuri. (21) Magnesiumin turvallisuus on edelleen epäsel- vä, joten sitäkään ei voi suositella käytettäväksi. Joissain maissa on markkinoilla pitkävaikuttei- nen liposomaalinen bupivakaiini, ja lapsillakin on tehty pari tutkimusta tätä puudutetta koskien. On esitetty kuitenkin huoli siitä, miten näiden puudutteen hajoamistuotteet vaikuttavat kehiti- tyihin hermoihin.

ESRAn ja ASRAn suositus 2018

Viime vuonna ilmestyi ESRA- ja ASRA-järjes- täjien tekemä yhteinen suositus lisäaineista lasten puudutuksissa. Vain harvoja lisäaineita voidaan suositella tämänhetkisen näytön perusteella. Spinaalipuudutukseen suositellaan klonidiinia 1-2 µg/kg tai morfiinia 10-30 µg/kg (morfiinia käytettäessä tulee huomioida apneariski). Keta- miinia 0,5 mg/kg voi käyttää neuraksiaalisissa puudutuksissa, mutta sitä ei suositella intratekaaliseen käyttöön vastasyntyneillä tai imeväisillä. Deksmedetomidiiniä voi käyttää myös sakraali- puudutuksessa, mutta tiedot turvallisuudesta ovat rajoitettuja lapsilla, joten on käytettävä pienintä mahdollista annosta. Annossuosituksia järjestö- jen julkaisussa ei anneta.

Synteettisistä opioideista suosituksessa sa- notaan, että toisin kuin aikuisilla, synteettisten opioidien hyödyistä ei ole näyttöä lapsilla. Fenta- nyyli ei potoutu puudutetta sakraalipuudutuk- sessa. Deksametasonia järjestöt eivät suosittele käyttämään neuraksiaalisesti lapsilla, koska hyö- dystä ei ole näyttöä.

Ainoa lisäaine, jota suositellaan käytettävän perifeerisissä puudutuksissa, on alfa-2-adreno- reseptorin agonistit (klonidiini, deksmedeto- midiini). Annoksen tulisi olla mahdollisimman pieni, mutta suosituksessa ei anneta näillekään lisäaineille mitään annostusohjetta. (1)

Lopuksi

ESRAn ja ASRAn suosituksen mukaan on vä- häisesti näyttöä lasten lisäaineiden hyödyistä ja etenkin siitä, onko lisäaineista haittaa lasten kehittyville hermoille. Tarvittaisiin lisää ni- menomaan lapsilla tehtyjä tutkimuksia. Tähän

mennessä tutkimuksia on verraten vähän varsinkin perifeeristen puudutusten osalta, ja osassa tutkimuksia on pienet potilasmäärät. Lisäksi suuri osa tutkimuksista on tehty nivustyräleikkauksipotilailla tai pienten urologisten toimenpiteiden yhteydessä, jolloin voi olla vaikea saada eroja kipulääkkeen kulutuksessa tai kipupisteissä. Nämä tutkimukset eivät myöskään kerro todellisuutta puudutuksista ja kivunhoidon onnistumisesta isommissa leikkauksissa, esimerkiksi ison laparotomian yhteydessä. Tulevaisuus tuo ehkä tullessaan uusia puudutemuotoja tai uusia lisäaineita, mutta toivottavasti myös uusia, hyvin tehtyjä tutkimuksia lapsilla. ■

Viitteet

- Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist P-A ym. 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.
- Knight J, Schott N, Kentor M, Williams B. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvant. *Curr Opin Anesth* 2015; 28:598-604
- Lundblad M, Lonnqvist P-A. Adjuvant analgesic drugs to local anaesthetics for neuraxial blocks in children. *Curr Opin Anesth* 2016; 29:626-631.
- Lonnqvist P-A. Adjuncts should always be used in pediatric regional anesthesia. *Ped Anesth* 25 (2015):100-106.
- Pawar D. Adjuvants to local anesthetics. *Kirjassa Pediatric Anesthesia, 2011, PMPH-USA, toim. Bissonnette B, Anderson B, Bösenberg A, Engelhardt T, Mason L, Tobias J.*
- Ross A, Bryskin R. *Regional Anesthesia. Kirjassa Smith's anesthesia for infants and children: Expert consult premium. 8th Edition Elsevier Mosby 2011. Toim. Davis P, Cladis F, Motoyama E.*
- De Negri P, Ivani G, Visconti C, De Vivo P ym. The dose-response relationship for clonidine added to a postoperative continuous epidural infusion of ropivacaine in children. *Anesth Analg* 2001; 93:71-6.
- Emelif P, Eng M, Menard B, Myers A ym. Adjuvant medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract & Res Clin Anaesth* 32 (2018):83-99.
- Fares K, Othman A, Alieldin N. Efficacy and safety of dexmedetomidine added to caudal bupivacaine in pediatric major abdominal cancer surgery. *Pain Phys* 2014; 17:393-400.
- Al-Zaben K, Qudaisat I, Abu-Halaweh S, Al-Ghanem S ym. Comparison of caudal bupivacaine alone with bupivacaine plus two doses of dexmedetomidine for postoperative analgesia in pediatric patients undergoing infra-umbilical surgery: a randomized controlled double-blinded study. *Ped Anesth* 25 (2015):883-890.
- Tong Y, Ren H, Ding X, Jin S ym. Analgesic effect and adverse events of dexmedetomidine as additive for pediatric caudal anesthesia: a meta-analysis. *Ped Anesth* 24 (2014):1224-1230.
- Srinivasan B, Karnawat R, Mohammed S, Chaudhary B ym. Comparison of caudal and intravenous dexamethasone as adjuvants for caudal epidural block: A double blinded randomized controlled study. *Ind J Anaesth* 2106; 60:948-54.
- Zhu C, Zhang S, Gu Z, Tong Y ym. Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. *Ped Anesth* 2018; 28:195-203.
- Lonnqvist P-A. Adjuncts should always be used in pediatric regional anesthesia. *Ped Anesth* 25 (2015):100-106.
- Trifa M, Khalifa S, Jendoubi A, Zribi N ym. Clonidine does not improve quality of ropivacaine axillary plexus block in children. *Ped Anesth* 22 (2012):425-429.
- Kaabachi O, Zerelli Z, Methamem M, Abdelaziz A ym. Clonidine administered as adjuvant for bupivacaine in ilioinguinal-iliohypogastric nerve block does not prolong postoperative analgesia. *Ped Anesth* 2005; 15:586-590.
- Lundblad M, Marhofer D, Eksborg S, Lonnqvist P-A. Dexmedetomidine as adjunct to ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for pediatric inguinal hernia repair: an exploratory randomized controlled trial. *Ped Anesth* 25 (2015): 897-905.
- Pehora C, Pearson A, Kaushal A, Crawford M ym. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Nov 9;11.
- Veneziano G, Martin D, Beltran R, Barry N ym. Dexamethasone as an adjuvant to femoral nerve block in children and adolescents undergoing knee arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:438-444
- Cucchiario G, Ganesh A. The effects of clonidine on postoperative analgesia after peripheral nerve blockade in children. *Anesth Analg* 2007;104:532-7.
- Kawakami H, Mihara T, Nakamura N, Ka K ym. Effect of magnesium added to local anesthetics for caudal anesthesia on postoperative pain in pediatric surgical patients: a systematic review and meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Plos One* Jan 2, 2018.
- Saadawy I, Boker A, Elshahawy A, Almazroo A ym. Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:251-256.
- Williams B, Houhg K, Tsui B, Ibinson J ym. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:225-230.
- Marty P, Bennis M, Legaillard B, Cavaignac E ym. A new step toward evidence of in vivo perineural dexamethasone safety. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:180-185.