



Hannaleena Karjalainen

LL, erikoislääkäri
KYS, Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Anestesiologian palvelulinja
hannaleena.karjalainen@kuh.fi

Epiduraaliset adjuvantit postoperatiivisen kivun hoidossa – mitä, miksi ja kenelle?

Epiduraalisten adjuvanttien tavoitteena on pidentää puudutuksen kesto, parantaa puudutuksen laatua ja saada parempi puutumisen aikaan pienemmällä puuduteainemäärällä ja vähäisemmällä sivuvaikutuksilla. Kirjallisuus tuntee monia eri adjuvantteja, joita on kokeiltu rohkeasti myös epiduraalitilaan. Tämän artikkelin tavoitteena ei ole käydä läpi kaikkia mahdollisia joskus kokeiltuja lääkkeitä, vaan keskittyä eniten käytettyihin ja toisaalta potentiaalsiin uusiin adjuvantteihin.

Epiduraalinen kivunhoito on tehokasta ja sen on todettu vähentävän kuolleisuutta verrattuna suonensisäisiin opioideihin postoperatiivisessa kivunhoidossa. Epiduraalisella kivunhoidolla on edullisia vaikutuksia keuhkojen ja sydämen sekä suolen toimintaan. Epiduraalipuudutetuilla potilailla on vähemmän pahoinvointia, oksentelua ja he ovat virkeämpiä kuin suonensisäisiä opioideja saavat potilaat. Toki epiduraalipuudutuksella on potentiaalisesti vakavia haittavaikutuksia kuten epiduraalihe-matooma tai keskushermostoinfektio, mutta ne ovat huolellisella potilasvalinnalla harvinaisia. Tavallisempia haittavaikutuksia ovat kutina, virtsaretentio, matala verenpaine ja motorinen blokki puudutusalueella. (1)

Adrenaliini

Adrenaliinin katsotaan pidentävän puudutuksen kesto supistamalla verisuonia ja tätä kautta

vähentämällä puudutteen absorptiota verenkiertoon. Sen on todettu pidentävän varsinkin lyhytvaikutteisten puudutteiden vaikutusaikaa. Toisaalta kaikissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä puudutuksen keston pidentymisestä, varsinkaan lannerangan epiduraalipuudutuksessa. Sen sijaan teho torakaalisessa epiduraalipuudutuksessa on parempi. Adrenaliinilla on myös itsenäistä kipua lievittävää vaikutusta alfa-2-adrenoreseptoriaktivaation kautta. (1,2)

Opioidit

Opioideja käytetään laajasti epiduraalipuudutteen adjuvantteina. Valitettavasti epiduraalinen opioidi yksinään ei tuo minkäänlaista etua suonensisäisesti tai suun kautta annosteltuun opioidiin verrattuna, mutta puudute-opioidiyhdistelmä on tehokkaampi kivunlievittäjä kuin kumpikaan yksinään. Tällöin pärjätään pienemmillä annoksilla ja komplikaatiot ovat vähäisempiä. (3) Toisaalta opioidien sivuvaikutukset ovat

täysin samanlaisia kuin niitä muutoin annosteltaessa: hengityslama, pahoinvointi, oksentelu, kutina, virtsaumpi, suolilama ja sedaatio (1).

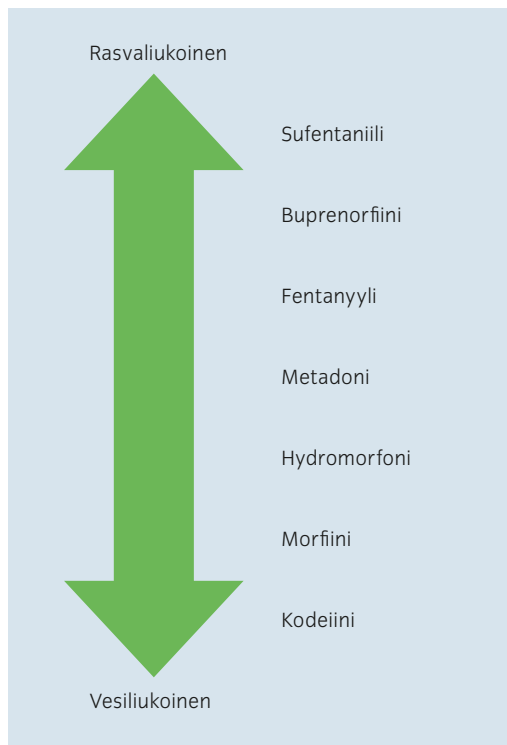
Opioideja on lukuisia yhdisteitä luonnollisista synteettisiin, mutta oleellisin asia niitä epiduraalisesti annosteltaessa on vesi-/rasvaliukoisuus (kuva 1 ja taulukko 1) (1,3). Vesiliukoinen opioidi, kuten morfiini, leviää laajalle likvorin mukana, sen vaikutus tulee hitaasti ja kestää pitkään. Sen sijaan rasvaliukoinen opioidi, kuten fentanyl, vaikuttaa paikallisesti, vaikutuksen alku on nopea ja kesto lyhyt. Näin ollen vesiliukoisia opioideja voidaan annostella kerta-annoksina, koska vaikutus kestää pitkään. Toisaalta kesto voi olla vaikea arvioida, ja myös haittavaikutukset, kuten hengityslama, tulevat viiveellä. Rasvaliukoiset opioidit taas sopivat paremmin infuusio-annosteluun ja potilaan itsensä annostelaviksi (PCEA = patient controlled epidural analgesia). (3)

Opioideista epiduraalisesti käytetään tai on käytetty morfiinia, fentanyyliä, sufentaniilia, hydromorfonia, oksikodonia, petidiiniä, buprenorfiinia, tramadolia ja metadonia. Näistä kaksi ensimmäistä ovat laajimmin käytössä, kun taas esimerkiksi metadoni on tuskin missään päin maailmaa yleisessä käytössä.

Morfiini on vanhin ja maailmalla eniten käytetty epiduraalinen opiaatti, mutta se ei välttämättä ole kuitenkaan paras, ainakaan infuusiona, postoperatiivisen kivun hoidossa. Morfiinista on olemassa myös hitaasti liukeneva muoto, liposome-based extended-release epidural morphine (EREM), mutta tätä ei Suomen lääkeluettelo tunne. (1,3)

Hydromorfonia on viisi kertaa potentimpaa kuin morfiini ja se on myös rasvaliukoisempi. Sen vaikutus tulee siis nopeammin, mutta kestää lyhyemmän aikaa. Hydromorfonilla on pienempi hengityslaman riski. (3) Hydromorfonia käytetään enemmän palliatiivisessa hoidossa, mutta sillä voisi olla käyttöä myös postoperatiivisen kivun hoidossa.

Fentanyl on todennäköisesti Suomessa eniten käytetty opioidi epiduraali-infuusioissa. Tutkimusten perusteella näyttäisi, että epiduraalisesti annosteltu fentanyl vaikuttaa pääasiassa systeemisesti. Fentanyl-liuoksen konsentraation pitäisi olla varsin korkea, jopa 10 µg/ml, jotta vaikutus olisi spinaalinen. Tavallisesti fentanyyli-konsentraatio epiduraaliliuoksissa on matalam-



Kuva 1. Opioidien rasva-/vesiliukoisuus.

pi, 2–5 µg/ml. Boluksena annettuna fentanyl näyttäisi vaikuttavan myös spinaalisesti, samoin kuin torakaalisesti annosteltuna. (1,3)

Sufentaniili on potentimpi kuin fentanyl, jolloin puudutetta tarvitaan vähemmän ja motorinen blokki jää tällöin pienemmäksi. Toisaalta myös sufentaniili vaikuttaa lähinnä systeemisesti epiduraalisesti annosteltuna. (3) Sufentaniilia on käytetty perinteisesti paljon obstetriikassa.

Petidiinin käyttö on kaiken kaikkiaan Suomessa vähentynyt viime vuosina. Sitä kuitenkin käytetään myös epiduraalisesti esimerkiksi Australiassa ja Uudessa-Seelannissa. Se on rasvaliukoisempi kuin morfiini, joten alku on nopea. Se näyttäisi vaikuttavan myös spinaalisesti ja toimii myös bolusannostelussa. Petidiini metaboloituu norpetidiiniksi, joka on toksinen yhdiste. Näin ollen petidiini ei sovellu pitkiin infuusioihin. (3)

Oksikodoni on Suomessa monessa toimipaikassa ykkös-opioidi, mutta epiduraalisesti sitä ei (vielä) juurikaan käytetä. Sitä on kuitenkin tutkittu viime vuosina myös epiduraalisesti annostellen ja se näyttäisi olevan morfiinin veroinen

Epiduraalisella kivunhoidolla on edullisia vaikutuksia keuhkojen, sydämen ja suolen toimintaan.

>>

Ominaisuus	Etuja	Haittoja
Vesiliukoiset opioidit esim. morfiini		
▪ hidas alku	Pitkä analgesia yhdellä annoksella	Viivästynyt analgesian alku
▪ pitkä kesto	Pieni annos verrattuna i.v.-annosteluun	Vaikutuksen kesto vaikea arvioida
▪ suuri liukoisuus likvoriin		
▪ leviää laajalle likvorin mukana	Torakaalinen analgesia lumbaaliselällä annostelulla	Hengitysdepressio voi tulla viiveellä
Rasvaliukoiset opioidit esim. fentanyl		
▪ nopea alku	Nopea analgesia	Lyhyt analgesia yhdellä annoksella
▪ lyhyt kesto	Vähäiset sivuvaikutukset	Absorboituu systeemisesti
▪ pieni liukoisuus likvoriin	Ihanteellinen jatkuvaan infuusioon tai PCEAan	Ei torakaalista analgesiaa lumbaaliselällä annostelulla
▪ ei leviä likvorin mukana		

Taulukko 1. Opioidien vesiliukoisuus vs. rasvaliukoisuus (11, mukaillen).

kivun lievittäjä myös epiduraalisesti, mutta annos on kaksinkertainen morfiiniin verrattuna. 60 % annoksesta pysyy keskushermostossa ja 40 % siirtyy systeemiverenkiertoon. Oksikodonin ei ole todettu olevan neurotoksinen ja sillä näyttäisi olevan vähemmän sivuvaikutuksia kuin morfiinilla. Yksilöllinen vaihtelu on kuitenkin suurta. (4)

Tramadolia on myös käytetty epiduraalisesti, ja sen etuna on opioidivaikutuksen lisäksi tuleva SNRI-vaikutus. Annos epiduraalisesti on sama kuin suonensisäisessä annostelussa (3). Buprenorfiinia käytetään epiduraalisesi Aasiassa selkäkirurgiassa ja obstetriikassa, mutta vaikka sen etuna on vaikutuksen nopea alku, niin myös hengityslama voi tulla nopeasti ja olla resistentti naloksonille buprenorfiinin agonisti-antagonisti-vaikutuksen vuoksi (3).

Nayer kumppaneineen teki meta-analyysin vuonna 2014, jossa verrattiin vatsakirurgisia ja ortopedisia potilaita, joilla oli postoperatiivinen epiduraali-infuusio erilaisilla opioideilla (5). Potilaita oli 1513 ja toisiinsa verratut opioidit olivat morfiini, fentanyl, sufentaniili, hydromorfonin ja oksikodonin. Ekvivalenteilla annoksilla ei tullut eroa kivunlievityksessä. Morfiinilla oli hieman enemmän pahoinvointia ja kutinaa verrattuna fentanyliin, kun taas morfiiniryhmässä oli hieman pienempi opioidinkulutus kuin fentanyliiniryhmässä. Eroa hengityslamassa, hypotensiossa tai sedaatioissa ei tullut eri ryhmien välille. Kaiken kaikkiaan erot opioidien kesken olivat vähäi-

set. Tämän perusteella lienee järkevintä käyttää sitä opioidia, johon kussakin toimipisteessä on totuttu ja jonka vaikutukset ja haittavaikutukset tunnetaan ja osataan.

Alfa-2-agonistit

Alfa-2-agonistit inhiboivat nosiseptiivisiä impulsseja selkäytimessä ja sentraalisissa puudutuksissa estävät myös sympaattista hermostoa. Klonidiini on epäselektiivinen alfa-2-agonisti, jota käytetty myös epiduraalisesti, varsinkin lapsilla. Epiduraalisesti sen on todettu tehostavan kivunhoitoa, vähentävän opioidien tarvetta ja estävän pahoinvointia. Sivuvaikutukset ovat annosriippuvaisia, mutta yleensä vähäisiä. Sedaatio, hidaslyöntisyys ja matala verenpaine ovat tavallisia haittoja. (2)

Deksmedetomidiini on uudempi, selektiivinen alfa-2-agonisti. Sen on myös todettu tehostavan kivunhoitoa ja pidentävän puudutuksen kestoja epiduraalisesti annosteltuna. Neurotoksisuutta ei ole tosin juurikaan tutkittu. Tavallisin haittavaikutus on hidaslyöntisyys. Löytämässäni meta-analyysissä deksmedetomidiinia oli annosteltu epiduraalisesti vain boluksina. Zhangin ja kumppaneiden (6) analyysissä deksmedetomidiini oli yhdistetty puudutteeseen ja sitä verrattiin pelkkään puudutteeseen tai puudutteeseen fentanyylin kanssa. Deksmedetomidiinin todettiin olevan turvallinen, hyvin siedetty ja tehokas. Se

Järkevintä on käyttää epiduraalisesti opioidia, joka on toimipisteessä tutuin.

Lääkeaine	Farmakologia	Sivuvaikutukset	Annos epiduraalisesti	Muuta
Morfiiini	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	1–5 mg	Hitaasti liukeneva muoto kehitetty
Fentanyl	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	2–5 mikrog/ml	Yleensä infuusiona
Sufentaniili	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	0,75–1 mikrog/ml	Yleensä infuusiona
Hydromorfoni	Opioidireseptori agonisti	Kuten morfiinilla, mutta vähäisemmät	500–600 mikrog	
Oksikodoni	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	0,1 mg/kg (?)	
Buprenorfiini	μ-reseptori agonisti, δ-reseptori agonisti-antagonisti, κ-reseptoriantagonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	150–300 mikrog	
Tramadoli	Metaboloituu morfiiniksi, SNRI-vaikutus	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	1–2 mg/kg	
Adrenaliini	α-reseptori aktivaatio	Takykardia, hypertensio	0.5–1 mikrog/kg	Vähentää puudutteen absorptiota
Klonidiini	α2-agonisti	Bradykardia	25–50 mikrog	Toimii parhaiten bupivakaiinin kanssa
Deksmedetomidiini	α2-agonisti	Bradykardia, hypotensio, sedaatio	1–2 mikrog/kg	7 kertaa klonidiinia selektiivisempi
Midatsolaami	GABA-reseptori agonisti, vaikuttaa myös opioidireseptoreihin	Hengityslama	50 mikrog/kg (laimennettuna ad 10ml NaCl)	Mahdollisesti neurotoksinen
Neostigmiini	Muskariinireseptoriaktivaatio	Maha-suolikanavan häiritseviä vaikutuksia	1,2 tai 4 mikrog	Mahdollisesti neurotoksinen
Deksametasoni		Ei juuri sivuvaikutuksia, mutta potentiaalisesti vakavia häiritseviä vaikutuksia	4–8 mg	Vähentää pahoinvointia ja oksentelua
Ketamiini	NMDA-reseptori antagonisti	Pahoinvointi, oksentelu, hallusinaatiot	?	
Magnesium	NMDA-reseptori antagonisti, Ca-kanava estäjä	Pahoinvointi, oksentelu, kardiiovaskulaariset ongelmat	50–100 mg	Ei suositella

Taulukko 2. Eri lääkeaineiden ominaisuuksia ja annokset epiduraalisesti annosteltuina (2, mukaillen).

pidensi analgesian kestoa, nopeutti puudutuksen alkua, vähensi lisälääkityksen tarvetta ja lisäsi postoperatiivisen kivunhoidon tehoa. Deksmetomidini-ryhmässä oli kuitenkin enemmän hidasyöntisyyttä ja sedaatioita, eikä se vähentänyt muiden sivuvaikutusten ilmaantuvuutta, lukuun ottamatta horkkaa. Tun ja kumppaneiden (7) meta-analysissä taas verrattiin bupivakaiini + deksmedetomidini 1 tai 2 μg/kg kerta-annosta pelkkään bupivakaiini kerta-annokseen lapsilla. Deksmetomidini-ryhmässä analgesian kesto piteni huomattavasti (13,8 tuntia vs. 5,8 tuntia) ja lisälääkityksen tarve oli vähäisempää. Merkittäviä sivuvaikutuksia ei ilmaantunut ja pienempi

annos deksmedetomidiniä oli yhtä tehokas kuin suurempi.

Muista adjuvanteista

Seuraavaksi käydään läpi lääkeaineita, joita on myös käytetty epiduraalisesti, mutta jotka eivät ole ainakaan Suomessa laajassa tai rutiinikäytössä. Deksametasonin on todettu pidentävän kivun hoidon kestoa ja vähentävän opioidien tarvetta epiduraalisesti annosteltuna. Sillä on myös antiemeettistä vaikutusta. Sen vaikutusmekanismi on hämärän peitossa, eikä se perustu pelkästään kortisonin anti-inflammatoriseen vaikutukseen.

>>

Yksinään epiduraalisesti annosteltuna se ei ole tehokas. Deksametasonia on käytetty perinteisesti sakraalipuudutuksissa pitkäaikaisen, säteilevän lanneselän kivun hoitoon, mutta tällöinkin sen vaikutus on kestänyt alle kolme kuukautta, ja näistä sakraalipuudutuksista on monissa paikoissa luovuttu. Deksametasonilla on myös potentiaalisesti erittäin vakavia, joskin harvinaisia haittavaikutuksia epiduraalisesti annosteltuna, kuten näön menetys, halvaus ja kuolema. (2)

Ketamiinia on luonnollisesti käytetty myös epiduraalisesti. Vaikutuspaikka on selkäytimen dorsaalisen sarven NMDA-reseptorit, mutta ketamiini vaikuttaa myös kolinergisiin, adrenergisiin ja 5-HT-reseptoreihin. Sen on todettu lievittävän kipua ja vähentävän opioidien tarvetta epiduraalisesti annosteltuna. Ketamiini nopeuttaa puudutuksen alkamista, mutta myös lyhentää motorista blokkaa. Hyperalgesian ehkäisyssä epiduraalinen annostelu ei tuo etua. (2) Ketamiinin mahdollisesta neurotoksisuudesta ei ole vielä riittävästi tietoa.

Neostigmiini vaikuttaa spinaalisesti muskariinireseptoreiden kautta potentioimalla kolinergista aktiivisuutta. Sen on todettu tehostavan kivunhoitoa ja vähentävän opioidien tarvetta, mutta se ei vähennä opioidien haittavaikutuksia. Neostigmiinilla itsellään on varsin ikäviä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointi, oksentelu, hidaslyöntisyys, agitaatio ja levottomuus. Näin ollen se ei kuulosta mitenkään ihanteelliselta adjuvantilta, vaikka sitä on käytetty varsinkin lapsilla kaudaalisesti annosteltuna. (2)

Midatsolaamia ja magnesiumia on myös käytetty epiduraalisesti. Kummankaan neuroturvalisuudesta ei ole juurikaan tietoa. Midatsolaami vähentää sensorisia toimintoja spinaalisesti ja vaikuttaa GABAergisten ja opioidireseptoreiden kautta kipua lievittävästi. Se parantaa epiduraalipuudutuksen tehoa, pidentää kipua lievittävä vaikutusta ja vähentää pahoinvointia, mutta toisaalta lisää sedaatiota. Magnesium on puolestaan NMDA-antagonisti ja kalsiumkanavan estäjä. Epiduraalisesti annosteltuna se nopeuttaa puudutuksen alkua ja pidentää sen kestoa sekä vähentää läpilyöntikipulääkkeen tarvetta. Se myös vähentää pahoinvointia, oksentelua ja lihasvärinää. (2) Taulukossa 2 on yhteenvedo eri adjuvanttien ominaisuuksista.

Pitkävaikutteiset "slow-release"-puudutteet mahdollistavat pitkän kivunlievityksen kertapistolla.

Entäpä tulevaisuus?

Varmastikin maailmalta löytyy rohkeita tutkijoita, jotka kokeilevat edelleen uusia lääkkeitä myös epiduraalisesti. Pitkävaikutteiset "slow-release"-puudutteet mahdollistavat pitkän kivunlievityksen kertapistolla. Näissä puudute ympäröidään liposomeilla tai mikrorakeilla, jolloin ne vapauttavat puudutetta hitaasti. Markkinoilla on jo yksi liposomaalinen bupivakaiini-valmiste (8). Lisäksi tutkimuksen alla on uusia natriumkanavan salpaajia, jotka sitoutuvat eri kohtaan hermoja kuin perinteiset puudutteet. Näitä on löytynyt luonnosta, esimerkkinä tetrodotoksiini ja neosaxitoksiini (9,10), mutta ne ovat vielä pitkälti eläinoketutkimusvaiheessa. On mukava ajatella, ettei vanhoilla lääkkeineillä tarvitse pärjätä loppu-uraa, vaan ehkä tulee jotain uutta ja parempaa niiden tilalle tai ainakin rinnalle. ■

Viitteet

1. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine : Acute pain management:scientific evidence. Fourth Edition 2015 . http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final
2. Swain A, Nag D, Sahu S, Samaddar D. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases.* 2017 Aug 16;5(8):307–323.
3. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *Journal of Opioid Management* 2012; 8(3):177–92.
4. Kokki M, Vätilä P, Kuusisto M, Ranta VP ym. Central nervous system penetration of oxycodone after intravenous and epidural administration. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112 (1): 133–40.
5. Nayer Y, Orlov D, Alie T, Chong M. What Epidural Opioid Results in the Best Analgesia Outcomes and Fewest Side Effects After Surgery?: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia* 2014; 119(4):965–977.
6. Zhang X, Wang D, Shi M, Luo Y.Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Epidural Analgesia and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2017 Apr;37(4):343–354.
7. Tu Z, Tan X, Li S, Cui J. The Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Combined with Bupivacaine on Caudal Epidural Block in Children: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019 Jan 7;25:165–173.
8. Balocco A, Van Zundert P, Ganc S, Gand T ym. Extended release bupivacaine formulations for postoperative analgesia: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018 Oct;31(5):636–642.
9. Nieto F, Cobos E,Tejada M, Sánchez-Fernández C, ym. Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent for Pain. *Mar. Drugs* 2012, 10, 281–305.
10. Coppens S, Zawodny Z, Dewinter G, Neyrinck A, ym. In search of the Holy Grail: Poisons and extended release local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019 Mar;33(1):3–21.
11. Hassan A. Neuraxial Opioids. *AJAIC* 2006; Vol. (9) No.2

Finneestissa 2/2020 oli artikkelin Karjalainen H. Epiduraaliset adjuvantit postoperatiivisen kivun hoidossa – mitä, miksi ja kenelle? taulukossa 2 osa mikrogrammoista vaihtunut milligrammoiksi. Tässä on tarkastetut ja korjatut lääkeaineyksiköt. Mikrogramma on lyhennetty mikrog.

Lääkeaine	Farmakologia	Sivuvaikutukset	Annos epiduraalisesti	Muuta
Morfiini	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	1–5 mg	Hitaasti liukeneva muoto kehitetty
Fentanylili	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	2–5 mikrog/ml	Yleensä infuusiona
Sufentaniili	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	0,75–1 mikrog/ml	Yleensä infuusiona
Hydromorfoli	Opioidireseptori agonisti	Kuten morfiinilla, mutta vähäisemmät	500–600 mikrog	
Oksikodoni	Opioidireseptori agonisti	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	0,1 mg/kg (?)	
Buprenorfiini	μ -reseptori agonisti, δ -reseptori agonisti-antagonisti, κ -reseptori antagonist	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	150–300 mikrog	
Tramadoli	Metaboloituu morfiiniksi, SNRI-vaikutus	Pahoinvointi, oksentelu, kutina, hengityslama	1–2 mg/kg	
Adrenaliini	α -reseptori aktivaatio	Takykardia, hypertensio	0.5–1 mikrog/kg	Vähentää puudutteen absorptiota
Klonidiini	α_2 -agonisti	Bradykardia	25–50 mikrog	Toimii parhaiten bupivakaiinin kanssa
Deksmedetomidiini	α_2 -agonisti	Bradykardia, hypotensio, sedaatio	1–2 mikrog/kg	7 kertaa klonidiinia selektiivisempi
Midatsolaami	GABA-reseptori agonisti, vaikuttaa myös opioidireseptoreihin	Hengityslama	50 mikrog/kg (laimennettuna ad 10ml NaCl)	Mahdollisesti neurotoksinen
Neostigmiini	Muskariinireseptoriaktivaatio	Maha-suolikanavan haittavaikutuksia	1,2 tai 4 mikrog	Mahdollisesti neurotoksinen
Deksametasoni		Ei juuri sivuvaikutuksia, mutta potentiaalisesti vakavia haittavaikutuksia	4–8 mg	Vähentää pahoinvointia ja oksentelua
Ketamiini	NMDA-reseptori antagonist	Pahoinvointi, oksentelu, hallusinaatiot	?	
Magesium	NMDA-reseptori antagonist, Ca-kanava estäjä	Pahoinvointi, oksentelu, kardiovaskulaariset ongelmat	50–100 mg	Ei suositella

Taulukko 2. Eri lääkeaineiden ominaisuuksia ja annokset epiduraalisesti annosteltuina (2, mukailten).