

Kliiniline küsimus nr 4 (lapsed): Kas perioperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis opioidi koos gabapentinoidiga või üksnes opioidi, et saada parem ravitulemus?
Soovituse kostamise kokkuvõtte nr 4A (lapsed) autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Ajakohastatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga neli ravijuhendit, kuid valuravi lastel käsitles neist vaid kolm järgnevat: ● AMEERIKA ÜHENDRIIGID 2012 (lapsed ja täiskasvanud) <i>American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management (4)</i> ravijuhendis soovitusi tööühmale huvi pakkunud lisaravimite kohta ei antud. Mõningaid neist lisaravimite (nt klonidiin) on küll käsitletud, kui mitte tööühmale huvi pakkunud võrdlustes ehk lisaks multimodaalsele farmakoloogilisele ravile. ● PRANTSUSMAA 2019 (lapsed ja täiskasvanud) <i>Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management (5)</i> juhendis hinnati rohkemate lisaravimite mõju, kuid kasutamissoovitused anti kolme lisaravimi, täpsemalt IV lidokaiini (lid), IV deksametasoon (dexa) ja ketamiini (ket) kohta. Lapsi puudutasid nende soovituste aluseks olevast tõendusmaterjalist vaid 2 ketamiini (ket) mõju hinnanud SR&MA-d (6, 7), millest MA-d olid tehtud vaid Laskowski jt uuringus. ● AUSTRALIA 2020 (lapsed ja täiskasvanud) <i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (Fifth edition) (8)</i> juhendis, kus käsitleti mh ka kõiki tööühmale huvipakkunud lisaravimeid, leiti soovituste koostamiseks küll hulgaliselt teadusuuringuid (sh SR&MA), kuid nende kui tõendusmaterjali tõendatuse astme hindamine oli kaudne – arvestati uuringukavandit ja seda, kes oli uuringu läbi viinud (nt SR&MA puhul Cochrane Collaboration) ning kas uuringu põhjal kirjutatud artiklis oli hinnatud selle vastavust avaldamise nõuetele (PRISMA või QUORUM kontrollnimekirja). Kokkuvõttes oli Austraalia juhendis käsitletud lastel järgmisi lisaravimeid: ket, dexa, magneesium (Mg), klonidiin (clo). Austraalia ravijuhendi tõendusmaterjali hindamiseks vastavalt GRADE-metoodikale oleks pidanud kõik tõendusmaterjalina esitatud uuringud ükshaaval läbi vaatama ja hindama. Seda ei pidanud sekretariaat ratsionaalseks lahenduseks – keskenduti ise lisaks tehtud tõendusmaterjali otsingule, mille tulemused on esitatud järgmises lõigus. LISAKS tehti 11.08.2022 teadusliku tõendusmaterjali otsing lisaravimite kohta, toimeainet täpsustamata ja uuringute avaldamise ajavahemikku piiramata. Otsingu tulemusena leiti 52 SR&MA-d, neist 6 puudutasid tööühma huvitanud lisaravimeid (võrdluses nende mittekasutamisega) ning olid läbi viidud laste seas. I. Tõendusmaterjali läbivaatamist alustati kõige värskest ja suuremahulisemast uuringust – 2022. a avaldatud võrgustikmetaanalüüsist (ingl <i>network metaanalysis</i>, NMA) (3), millesse olid kaasatud tööühmale huvi pakkunud 6st lisaravimist 5: dexmedetomidin (dexm), dexa, clo, ket, Mg -- puudus info IV lidokaiini (lid) kohta. Lisaks oli esitatud info neostigmiini (neo) ja midasolaami (mid) kohta. II. Ühe clo, ket ja mid kasutamise kohta tehtud SR&MA (9) läbivaatusel selgus, et 17 kaasatud uuringut olid väga heterogeensed, mistõttu oli nende põhjal MA-de tegemine küsitav ning autorid tunnistasid ka ise, et järeldusi vastavate ravimite rutiinse kasutamise kohta teha ei saa. Pealegi oli neist 17st uuringust 10 kaasatud ka	Puuduvad.

	värskemasse ja tunduvalt suuremasse NMAsse (3). Seetõttu otsustas sekretariaat seda SR&MA-d eraldi tõendusmaterjalina mitte arvesse võtta. III. Leiti üks Mg kasutamise kohta tehtud vihmavari-ülevaade (ingl <i>umbrella review</i>) ehk süstemaatiline ülevaade SR&MA-dest, millesse olid kaasatud nii lastel kui täiskasvanutel läbi viidud uuringud (10). Vihmavari-ülevaatesse kaasatud SR&MA-dest võtsid autorid välja kõik neisse kaasatud üksikuuringud (13 RCT-d) ja tegid nende põhjal uue MA, täpsemalt erinevate tulemusnäitajate kohta erinevad MA-d, mis arvatigi tõendusmaterjali hulka. IV. Üks kaudaalse närviblokaadi korral lisaks bupivakaiinile dexm kasutamist uurinud SR&MA, millesse oli kaasatud 10 uuringut (11). V. Üks dexa kasutamist kaudaalse närviblokaadi korral IV või kaudaalselt puhul uurinud SR&MA, millesse oli kaasatud 14 RCT-d (1). VI. Üks dexa kasutamist kaudaalse närviblokaadi korral IV või kaudaalselt uurinud SR&MA (12) kaasas 7 RCT-d, kuid neist kattus eelmise ehk (1) SR&MA-ga 3 uuringut ning 3 puhul olid viimasesse kaasatud sama autori värskemad uuringud, mistõttu seda SR&MA suure kattuvuse tõttu eelmisega eraldi tõendusmaterjalina arvesse ei võetud. VII. Clo võrreldi teiste lisaravimitega ühes SR&MA-s, kuhu oli kaasatud 15 uuringut (2), millest 9 olid kaasatud ka värskemasse NMAsse (3), mistõttu seda SR&MA-d eraldi tõendusmaterjalina arvesse ei võetud. Kokkuvõttes kaasati tõendusmaterjalina sellele kliinilisele küsimusele vastamiseks Prantsusmaa 2019 ravijuhendist 1 SR&MA ning lisaotsinguga leitud tõendusmaterjalist 1 võrgustikmetaanalüüs ja 3 SR&MA.	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED

○ Tühine ● Väike ○ Keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Töörühmale huvi pakkunud lisaravimite [deksmedetomidin (dexm); deksametasoon (dexa); klonidiin (clo); ketamiin (ket) ja magneesium (Mg), IV lidokaiin (lid)] ning teiste lisaravimite [neostigmiin (neo), midasolaam (mid)] kasutamise eeliste kohta saadi tõendusmaterjalina kasutatud uuringutest (töörühma hinnangul antud kliinilise küsimuse kontekstis väga oluliste) tulemusnäitajate alusel järgmine informatsioon: VALUTUGEUVUS Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina Mg kasutamise vihmavari-ülevaatest koos metaanalüüsidega (10) selgus, et Mg-rühmas oli valutugevus <u>vahetult pärast operatsiooni ja varases operatsioonijärgses etapis oluliselt väiksem</u> kui kontrollrühmas, samas hilisemas etapis (24 h) erinevust ei nähtud. Ühest kaudaalsele närviblokaadile lisaks dexa IV või kaudaalselt manustamist hinnanud SR&MA-st selgus, et dexa kasutamisel oli valutugevus oluliselt väiksem 6. ja 24. tunnil, kuid <u>0., 12. ja 48 tunnil uuringurühmade vahel erinevus puudus (1).</u> VALUTUSE KESTUS Ühest suurest võrgustikmetaanalüüsist (ingl network metaanalysis, NMA) (3) selgus, et otsevõrdluses platseeboga <u>kestab</u> kaudaalse närviblokaadi puhul valutus <u>kauem</u> nii neo, dexm, dexa, mid, clo, ket kui Mg lisamisel raviskeemi. Võrgustikanalüüsis ehk omavahelises (ja platseeboga) võrdluses olid nimetatud lisaravimid oma mõju suuruse alusel just sellises pingereas. Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina Mg kasutamise vihmavari-ülevaatesse kaasatud SR&MA-dest välja võetud üksikuuringute põhjal tehtud metaanalüüsist (10) selgus, et Mg kasutamisel oli aeg täiendava valuravini <u>oluliselt pikem</u>. Ühest kaudaalsele närviblokaadile bupivakaiiniga lisaks dexm IV kasutamise SR&MA-st selgus, et valutus kestis dexm kasutamisel statistiliselt <u>oluliselt kauem</u> (11). Ühest kaudaalsele närviblokaadile lisaks dexa IV või kaudaalselt manustamist hinnanud SR&MA-st selgus, et dexa kasutamisel kestis valutus statistiliselt <u>oluliselt kauem</u> (1). VALURAVIMI VAJADUS Ühest suurest NMAst (3) selgus, et kaudaalse närviblokaadi korral on otsevõrdluses platseeboga valuravi vajadus (atsetaminofeeni annus 24 h jooksul pärast operatsiooni) <u>oluliselt väiksem</u> nii neo, clo kui dexm puhul. Võrgustikanalüüsis ehk omavahelises (ja platseeboga) võrdluses olid nimetatud lisaravimid oma mõju suuruse alusel just sellises pingereas. Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina Mg kasutamise vihmavari-ülevaatesse kaasatud SR&MA-dest välja võetud üksikuuringute põhjal tehtud metaanalüüsist (10) selgus, et Mg-rühmas oli valuvaigisti tarvitamine <u>oluliselt väiksem</u> kui kontrollrühmas. Ühest kaudaalsele närviblokaadile bupivakaiiniga lisaks dexm kasutamise SR&MA-st selgus, et dexm kasutamisel oli valuravimi vajamise tõenäosus statistiliselt <u>oluliselt väiksem</u> nii 6., 12. kui ka 24. tunnil pärast operatsiooni (11). TÄIENDAVA (NARKOOTILISE) VALURAVI VAJADUS Ühest suurest NMAst (3) selgus, et kaudaalse närviblokaadi korral on otsevõrdluses platseeboga täiendava valuravimi vajadus <u>oluliselt väiksem</u> nii dexm, dexa, neo, Mg, clon kui ket puhul. Võrgustikanalüüsis ehk omavahelises (ja platseeboga) võrdluses olid nimetatud lisaravimid oma mõju suuruse alusel just sellises pingereas. Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina ket kasutamist hinnanud SR&MA-sse kaasatud 4 lastel ning 11 täiskasvanutel ja lastel läbi viidud uuringute põhjal tehtud MA-dest (millest viimase tulemusi vaid tekkis mainitud) selgus, et opioidi vajadust ket kasutamine <u>ei mõjutanud</u> (6). Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina Mg kasutamise vihmavari-ülevaatesse kaasatud SR&MA-dest välja võetud üksikuuringute põhjal tehtud metaanalüüsist (10) selgus, et Mg-rühmas oli täiendava valuravi ehk nn <i>rescue-ravimi</i> vajadus <u>oluliselt väiksem</u> kui kontrollrühmas. Ühest kaudaalsele närviblokaadile lisaks dexa IV või kaudaalselt manustamist hinnanud SR&MA-st selgus, et dexa kasutamisel oli täiendava narkootilise päästeravimi vajaduse tõenäosus kui ka annused (nii ärkamisruumis kui ka pärast sealt lahkumist) statistiliselt <u>oluliselt väiksemad</u> (1).	LISAINFOKS UURINGUTEST: Xiong 2022 NMA põhjal tulid välja kaudaalse närviblokaadi puhul lisaravimina neo eelised, samas esineb selle ravimi kasutamisel olulisel määral kõrvaltoimena PONVi. Ehkki dexa ja dexm positiivne mõju oli väiksem, esines nende korral ka vähem kõrvaltoimeid (PONV). Oluline on aga, et mõlema ravimi kasutamine lisaravimina laste operatsioonijärgses valuravis on <i>off-label</i>. Positiivne mõju oli veel ka lisaravimite ket, clo, Mg ja ka mid kasutamisel.
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED

- o Suur - o Keskmine - o Väike - o Tühine ● Varieerub - o Ei oska öelda	Töörühmale huvi pakkunud lisaravimite kõrvaltoimete kohta saadi tõendusmaterjalina kasutatud uuringutest järgmine informatsioon: PONV Ühest suurest NMAst (3) selgus, et kaudaalse närviblokaadi korral esineb otseverdluses platseeboga PONVi neo kasutamisel oluliselt <u>rohkem</u> PONVi, samas teiste lisaravimite puhul olulist erinevust võrreldes nende mittekasutamisega ei nähtud. Ühest kaudaalse närviblokaadi korral lisaks bupivakaiinile dexm kasutamist uurinud SR&MAst, milles 10 RCTd (11), selgus, et dexm lisamisel iivelduse ja oksendamise tekke tõenäosus statistiliselt olulisel määral <u>ei suurene</u>. Ühest kaudaalsele närviblokaadile lisaks dexa IV või kaudaalselt manustamist hinnanud SR&MA-st selgus, et dexa kasutamisel esines PONVi statistiliselt oluliselt vähem PONVi (1). MUUD KÕRVALTOIMED Ühest suurest NMAst (3) selgus, et töörühmale huvipakkunud lisaravimite kasutamisel (otseverdluses platseeboga) hüpotensiooni, bradükardia, hüpoventilatsiooni, sügeluse ja uriinipeetuse osas olulisi erinevusi ei esinenud. Ühest kaudaalsele närviblokaadile lisaks dexa IV või kaudaalselt manustamist hinnanud SR&MA-st (1) selgus, et dexa kasutamisel sügeluse, uriinipeetuse, bradükardia, residuaalne motoorse bloki ja hingamispeetuse osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi <u>erinevusi ei esinenud</u>. Dexa mõju vere glükoosisaldusele hindas vaid 1 uuring ning ka selles osas ei nähtud uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.	IV manustamine -- manustamisviis toob kaasa oma ohud (koht, tehnika jmt). Töörühmale teadaolevalt on välja antud ameltik hoiatus, et dexm suurendab intensiivravi patsientidel suurendab suremust.
---	--	---

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
● Väga madal - o Madal - o Keskmine - o Suur - o Kaasatud uuringud puuduvad	Kokkuvõttes varieerus tõendatuse aste lisaravimite (kõiki kokku võttes) EELISTE (vs platseebo) puhul väga madalast mõõdukani, olles kokkuvõttes väga madal. Ka 5+2 lisaravimit puudutavas (3) NMAs, millele võiks teiste uuringutega võrreldes anda suurema kaalu, varieerus tõendatuse aste väga madalast mõõdukani. Lisaravimite KÕRVALTOIMETE kohta käiv tõendus on 5+2 lisaravimit puudutavas (3) NMAs dexa SR&MAs (1) madala astme tõendus ja dexm SR&MAs (11) väga madala astme tõendus. Andes Xiong jt jt uuringule kõige suurema kaalu, võib kõrvaltoimete kohta käivat tõendust kokkuvõttes lugeda madala astme tõenduseks.	Puuduvad.

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
- o Oluline ebakindlus või varieeruvus - o Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus - o Oluline ebakindlus või varieeruvus - tõenäoliselt puudub ● Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühma sõnul on valuravi eesmärgiks valutus ning patsientidel ei ole eelistusi selles osas, kuidas (milliseid ravimeid kombineerides) see saavutatakse. IV ravi võib tähendada veenitee loomise vajadust -- patsiendile lisakannatus. Uuringud käsitlevad pigem perioperatiivset perioodi, kuid praktikas on vaja katta periood kuni 72 h ja kauemgi.

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetust viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Soosib võrdlust ☐ Pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Soosib sekkumist ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Lisaravimite kasutamisel saadud kasu (postoperatiivse valutuse pikem kestus, väiksem valuravimite (sh päästeravimid) vajadus ning kaaluvad üles võimalikud kõrvaltoimed (PONV).	Ravimitel on ka spetsiifilised kõrvaltoimed ning kasutamise piirangud (vastunäidustused), mistõttu tuleb iga lisaravimi kasutamisel lähtuda ravimi tootomaduste kokkuvõttest.

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Suur kulu ☒ Keskmine kulu ☐ Mitteamvestatav kulu ja sääst ☐ Keskmine sääst ☐ Suur sääst ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Iga ravim lisaks (koos manustamiseks vajalike tarvikutega, süstal jmt), on lisakulu. Ka võrreldes suukaudse manustamisega on muud meetodid kallimad (nii ravimi maksumus kui õe töö). (Lisa)kulu keskmine, kui üksnes teatud patsientidel kasutada. Kui aga kõigile patsientidele soovitada, siis kulu kokkuvõttes suur.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ Madal ☐ Keskmine ☐ Väga ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
☐ Soosib võrdlust ☐ Pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Vähendab võrdsust ○ Tõenäoliselt vähendab võrdsust ● Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ○ Tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ Suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühma hinnangul ei seaks lisaravimite kasutamine ühtki patsientide alarühma ebavõrdsesse seisu ehk jätaaks n-ö vaeslapse ossa.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühma sõnul on lisaravimid öele lisatöö, kuid ei ole põhjust arvata, et ilmse kliinilise kasu korral (patsiendile) öed lisaravimite manustamisele vastu oleks.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Eestis kõik ravimid kättesaadavad ja seega ravi nendega põhimõtteliselt teostatav.

Soovitus

Perioperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid (deksmedetomidiin, deksametasoon, klonidiin, ketamiin, magneesium, lidokaiin) rutiinselt ärge kasutage.

Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

NB! Lisaravimite tabel välja juhendist!

VIITED

1. Chong MA, Szoke DJ, Berbenetz NM, Lin C. Dexamethasone as an Adjuvant for Caudal Blockade in Pediatric Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*; 2018.
2. Wang Y, Guo Q, An Q, Zhao L, Wu M, Guo Z, Zhang C. Clonidine as an Additive to Local Anesthetics in Caudal Block for Postoperative Analgesia in Pediatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*; 2021.
3. Xiong C, Han C, Lv H, Xu D, Peng W, Zhao D, Lan Z. Comparison of adjuvant pharmaceuticals for caudal block in pediatric lower abdominal and urological surgeries: A network meta-analysis. *J Clin Anesth*; 2022.
4. Pain, American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*; 2012.
5. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med*; 2019.
6. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23. *Can J Anaesth*; 2011.
7. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*; 2005.
8. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF, APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (5th edition). ANZCA & FPM, Melbourne; 2020.
9. Ansermino M, Basu R, Vandebek C, Montgomery C. Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a systematic review. *Paediatr Anaesth*; 2003.
10. Choi GJ, Kim YI, Koo YH, Oh HC, Kang H. Perioperative Magnesium for Postoperative Analgesia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med*; 2021.
11. 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.
12. Zhu C, Zhang S, Gu Z, Tong Y, Wei R. Caudal and intravenous dexamethasone as an adjuvant to pediatric caudal block: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*; 2018.