

Clonidin kan reducere opioidforbrug ved postoperative smerter

Marlene Ersgaard Jellinge & Rasmus Hjelmar Petersen

STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk
Afdeling, Sydvestjysk
Sygehus, Esbjerg

Ugeskr Læger
2015;177:V05150415

Hos størstedelen af de postoperative patienter er smerteregimet forholdsvis ukompliceret, men der kan opstå udfordringer, når gældende rammeordination er utilstrækkelig. Opioidforbrug kan kompliceres af bivirkninger af alvorlig karakter f.eks. respirationsdepression og *post-operative nausea and vomiting* (PONV) [1]. På trods af mange studier om optimal smertelindring er underbehandlede postoperative smerter tilsyneladende fortsat et problem hos nogle patienter [2]. Til tider anvendes der alternative præparater alene eller i kombination med opioider. Et af disse er clonidin givet som intravenøs (i.v.) bolusinjektion.

I Danmark er clonidin ikke indregistreret som analgetika, men kan anvendes som migræneprofylakse og ved menopausale hovedpine [3]. Nationalt og internationalt anvendes clonidin også på andre indikationer f.eks. hypertension, kvalme, smerter, uro, *shivering* og sedation [3-8].

Med denne artikel undersøges anvendelsen af i.v. clonidin som opioidbesparende analgetika til postoperativ smertelindring. I Danmark anvendes clonidin på ca. en tredjedel af alle opvågningsafsnit. Der er udført søgning på engelsksprogede studier med mennesker i PubMed/MEDLINE med søgeordene: *clonidine, intravenous, postoperative og pain*.

FARMAKOLOGI

Clonidin (**Figur 1**) blev fremstillet i 1962 som en α_2 -adrenoceptoragonist lokaliseret i den præsynaptiske sympatiske nerveende og på noradrenerge neuroner i centralnervesystemet samt postsynaptisk i leverceller, trombocytter og glatmuskelceller i karbanen. Ved aktivering af receptorerne hæmmes noradrenalinfrigivelse

med deraf følgende sedation, muskelafslapning og analgesi [7].

α_2 -adrenoceptorerne findes i undertyperne α_{2A} , α_{2B} og α_{2C} . Ved binding af noradrenalin aktiveres det hæmmede guaninnukleotidbaserede protein, og enzymet adenylylcyklase inaktiveres og hæmmer cyklisk adenosinmonofosfat-dannelsen fra adenosintrifosfat. Derved hæmmes intracellulært cyklisk adenosinmonofosfat, og proteinkinase A kan ikke aktiveres. Fosforylasekinase kan heller ikke aktiveres, og processen giver øget kardial kontraktilitet og trombocyttaggregation, afslapning af glatmuskulatur, hæmning af lipolyse i fedtvæv, insulinudskillelse fra pancreas og induktion af glukagonfrigivelse fra pancreas [9-11] (**Figur 2**).

Clonidin har høj biotilgængelighed. Hurtig systemisk absorption og maksimal plasmakoncentration ses efter 5-10 minutter ved i.v. og epidural administration, efter 30 minutter ved intratekal administration og efter 60-90 minutter ved oral administration. 30-40% af clonidin er bundet til albumin i plasma, er moderat fedtopløseligt, krydser placenta og blod-hjerne-barrieren samt udskilles primært renalt. Ca. to tredjedele af dosis findes uomdannet i urinen. Halveringstiden er 12-16 timer [3, 7, 8].

ANALGETISK EFFEKT

Flere studier tyder på evidens for tilfredsstillende smertelindring postoperativt ved anvendelse som præmedicin, per- eller postoperativt [4, 8, 12-14]. Præparatets anvendelse i.v. er endnu ikke velafprøvet og veldokumenteret. De få færdige studier viser positive resultater. Anvendelse kræver udvidet monitorering pga. risiko for hypotension og sedation.

I en metaanalyse [12] har man fundet evidens for, at peroperativ systemisk administration af α_2 -adrenoceptoragonist mindsker postoperativt opioidforbrug, smerteintensitet og kvalme vurderet på grundlag af 30 studier med i alt 1.792 patienter. Clonidin blev anvendt i.v. som bolus eller infusion og givet transdermalt eller oralt. I ti studier rapporterede man om smertescore postoperativt efter en, to, fire, 12, 24 eller 48 timer. Der blev ikke fundet signifikant nedsat smerteintensitet efter en, to eller fire timer; først efter 12 og 24 timer fandt man signifikant smertelindring. Efter 48 timer havde clonidin mistet den analgetiske effekt. Hypotension og bradykardi blev vurderet i 13 studier, hvor man

FAKTABOKS

- ▶ Clonidin er en α_2 -adrenoceptoragonist.
- ▶ Intravenøst givet clonidin kan reducere morfinbehovet postoperativt gennem bindingen mellem de specifikke α_2 -adrenoceptoragonister og opioid.
- ▶ Bivirkninger kan være hypotension, sedation og bradykardi.
- ▶ Anvendelse af clonidin intravenøst kræver udvidet monitorering og bør derfor kun administreres på opvågningsafsnit, peroperativt eller på intensivafdelinger.
- ▶ Anbefalet dosis er 75-150 mikrogram og op til 600 mikrogram pr. døgn. Bivirkninger ses hyppigst efter bolus af 150-300 mikrogram.

fandt signifikant øget risiko for per- og postoperativ hypotension uden signifikant bradykardi. I 15 studier rapporteredes der om tilfælde af PONV. Patienter, der fik clonidin, havde nedsat risiko for PONV uden forlænget opvågningsstid eller signifikante sedationsproblemer.

GENNEMGANG AF STUDIER

Intravenøs anvendelse af clonidin

Ved litteratursøgning fremkom der fem artikler omhandlerende clonidin givet i.v. i forbindelse med operationer; tre af artiklerne er fra 1992-1994.

Bharti et al [13] fandt i et randomiseret dobbeltblindet studie signifikant forskel på postoperativ smerteintensitet og nedsat forbrug af morfin postoperativt hos patienter efter operation med åbenolecystektomi. De 60 patienter var randomiseret til tre grupper og fik hhv. bupivacain 0,25% i sårranden, clonidin 3 mikrogram/kg i.v. efterolecystektomi med bupivacain 0,25% i sårranden eller bupivacain 0,25% med clonidin 3 mikrogram/kg i sårranden. I clonidigrupperne var der højere patienttilfredshed i bupivacaingruppen, men signifikant påvirkning af blodtryk ($p < 0,01$) og sedation, hvor seks af patienterne fik hypotension og én havde behov for antiemetika.

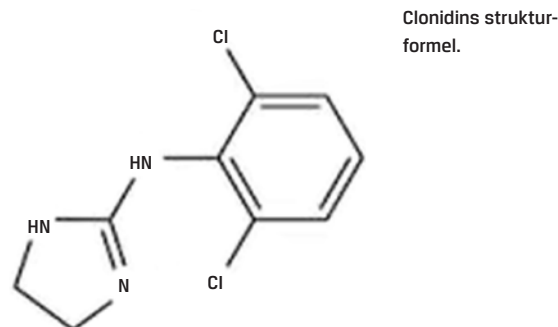
Marinangeli et al [14] udførte et dobbeltblindet randomiseret studie for at vurdere den optimale i.v.-dosis clonidin som profylaktisk monoterapi peroperativt mod postoperative smerter efter lumbal hemilaminektomi uden epiduralanalgesi. De 80 patienter blev delt i fire grupper, der fik varierende doser af clonidin. Den optimale dosis var bolus 3 mikrogram/kg og kontinuerlig infusion med 0,3 mikrogram/kg/time, hvilket gav særdeles god analgesi i op til 12 timer postoperativt uden signifikant svær hypotension (systolisk blodtryk < 80 mmHg) eller sedation og uden øget risiko for efterfølgende indlæggelse på en intensivafdeling. Tre af de 80 patienter havde behov for ephedrin én gang. Ingen fik bradykardi (frekvens < 40 slag/minut). Patienterne var udstyret med en patientkontrolleret analgesipumpe med morfin og havde reduceret postoperativt behov. Forfatterne fandt, at clonidin givet i.v. var et værdigt alternativ til epiduraladministration.

Samantaray et al [4] udførte et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 60 patienter, der var delt i to grupper og fik foretaget torakotomi med clonidin i.v. som præmedicin. Testgruppen fik clonidin 3 mikrogram/kg i.v., og kontrolgruppen fik saltvand. Testgruppen havde mindre behov for induktionsmedicin til generel anæstesi og mindre opioidbehov peroperativt og havde i op til to timer efter færre postoperative smerter. Sedationsniveauet var ikke statistisk signifikant højere i testgruppen. Forfatterne vurderede, at clonidin kunne indgå i den multimodale analgesistrategi, specielt til thorax-

kirurgiske patienter for at undgå opioid i for store doser med risiko for respiratorisk depression.

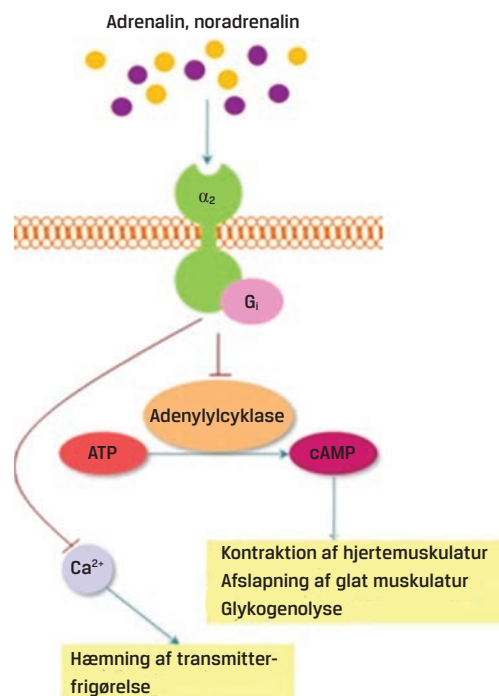
Sümpelmann et al [15] udførte et dobbeltblindet randomiseret studie med større dosis clonidin hos 40 kæbekirurgiske patienter, der var delt i to grupper. Patienterne fik enten 5 mikrogram/kg clonidin i.v. eller placebo i.v. inden for den sidste time af det kirurgiske indgreb. De patienter, der fik clonidin, var smertefrie, men lidt længere tid om at vågne end patienterne i

FIGUR 1



FIGUR 2

Molekylærbiologisk proces ved aktivering af alfa₂-adrenoceptorerne.



$\alpha_2 = \alpha_2$ -adrenoceptor; ATP = adenosintrifosfat; cAMP = cyklisk adenosinmonofosfat; G_i = hæmmende guaninnukleotidaktiveret protein.

placebogruppen, dog ikke signifikant. Placebogruppen havde større opioidbehov postoperativt uden forskel i sedationsniveau, uden øget forekomst af PONV og uden signifikant forskel på *shivering*. Supplerende behandling med morfin var unødvendig hos næsten alle i clonidingruppen.

Tryba & Zenz [16] undersøgte i et randomiseret dobbeltblindet studie clonidins analgetiske effekt ved 60 elektive ortopædkirurgiske indgreb, hvor patienterne var delt i tre grupper. De fik hhv. 5 mg morfin i.v., tablet tramadol 50 mg eller 150 mikrogram clonidin i.v.; alle med mulighed for gentagelse af dosis efter 30 minutter ved insufficient analgesi. Den analgetiske

effekt var sammenlignelig for alle grupper uden signifikant forskel i behovet for yderligere analgetika efter 30 minutter. Efter to timer var patienterne i gruppe 1 signifikant mere sederede end de andre patienter. Der forekom ingen kardiovaskulære eller respiratoriske bivirkninger i grupperne.

I et dobbeltblindet, dobbeltdummy, randomiseret overkrydsnings-, enkeltdosisstudie udført af *Carroll et al* [17] undersøgte man clonidin givet i.v. versus epidural administration hos ti patienter med kroniske rygsmerter. Administration med 150 mikrogram givet i.v. gav den bedste analgesi. I modsætning til i nogle af de øvrige studier fandt man en høj incidens af bivirkninger

TABEL 1

Metodologiske forskelle.

Reference	Patienter, n	Design	Administrationsvej	Dosering	Virkning	Bivirkning
<i>I.v. administration</i>						
[4]	60	Prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrol	I.v.	3 µg/kg	God postoperativ analgesi	Sedation, men ikke signifikant
[13]	60	Randomiseret, dobbeltblindet	I.v. Sårrende	3 µg/kg	Høj patienttilfredshed	Hypotension, sedation
[14]	80	Randomiseret, dobbeltblindet	I.v. + infusion	3 µg/kg + 0,3 µg/kg/t.	God postoperativ analgesi + reduktion af morfinbehov	Ingen
[15]	40	Randomiseret, dobbeltblindet	I.v.	5 µg/kg	Smertefrihed Yderligere morfin næsten unødvendig	Længere tid om at åbne øjne
[16]	60	Randomiseret, dobbeltblindet	I.v.	150 µg	God analgesi sammenlignet med morfin og tramadol	Ingen rapporteret
[17]	10	Randomiseret, dobbeltblindet, dobbeltdummy, overkrydsning, enkeltdosis	I.v.	150 µg	Bedre analgesi end epidural	Mange, hyppigst mundtørhed, hovedpine, svimmelhed, svedudbrud og tremor
<i>Andre administrationsveje</i>						
[7]	-	Oversigtsartikel/ review	Epidural Spinal Perineural I.v.	150 µg 100 µg Ikke angivet 3 µg/kg	God smertelindring Bør overvejes som del af daglig klinisk rutine og smertebehandling	Ingen, når det administreres epiduralt eller perineuralt
[3]	9 studier	Oversigtsartikel	Epidural Spinal Paravertebral	30 µg/t. eller 100-900 µg 1-40 µg/time eller 30-300 µg 150 µg + infusion	God analgesi som supplement i epidural- eller spinalterapi	Variierende grad af hypotension, bradykardi og sedation
[5]	1	Case report + review	Epidural	1 µg/ml, 12 ml/t.	God postoperativ analgesi	Ingen
[6]	30 kliniske studier	Review	Intratekal Epidural Transdermal	50-950 µg/dag 90-700 µg 3,9 mg/dag-30 µg/cm ² /dag	God effekt på kroniske cancer- og noncancersmerter	Ikke rapporteret
[8]	60	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrol	Oral	100 µg	God postoperativ analgesi og længere tid inden behov for opioid Lavere forekomst af svimmelhed	Ingen nævneværdige Morfinbehov var det samme i clonidin- og placebogruppen

I.v. = intravenøs(t).

ved i.v. injektion. De hyppigste var mundtørhed, hovedpine, svimmelhed, svedudbrud og tremor. Studiets svaghed var antallet af patienter.

Epidural, spinal, oral eller transdermal anvendelse

Patil & Anitescu [5] undersøgte clonidin som substitut for opioid til elektiv laparoskopisk hemikolektomi hos en yngre kvinde med kendt opioidinduceret delirium. I et epiduralkateter på niveau Th12-L1 fik patienten bupivacain 0,125% og clonidin 1 mikrogram/ml, 12 ml/time. Ved epidural seponering fik hun transdermal clonidin (0,1 mg/uge). Denne analgetiske fremgangsmåde kunne anvendes.

I et review af *Kumar et al* [6] beskrev man kendskab til systemisk og intratekalt brug af clonidin til akutte postoperative smerter. Man undersøgte herefter metoden brugt som forebyggende behandling af kroniske smerter. Intratekalt og epiduralt givet clonidin havde god effekt på kroniske cancer- og noncancersmerter. Givet transdermalt havde clonidin især god effekt på diabetiske neuropatiske smerter.

En oversigtsartikel af *Nielsen & Sjøgren* [3] omhandler brug af clonidin ved cancersmerter. Clonidin syntes at være rimeligt at anvende epiduralt eller spinalt trods bivirkningsprofilen ved utilstrækkelig analgesi eller uacceptable bivirkninger ved vanligt regime. De særlige gunstige egenskaber ved clonidin kombineret med morfin, og at der tilsyneladende ikke blev udviklet tolerans, blev fremhævet.

Neil [7] har beskrevet den terapeutiske anvendelse af clonidin epiduralt, spinalt, perineuralt og i.v. i smertebehandlingen med vægt på, at akutte smerter behandles utilstrækkeligt øgede risikoen for varige ændringer i centralnervesystemet og deraf kroniske smerteproblemer. Clonidin havde bedst analgetisk effekt, når det blev anvendt målrettet epiduralt eller perineuralt for at minimere eller undgå bivirkninger. Det nyeste studie med bupivacain, clonidin, adrenalin og dexamethason til perineurale blokader hos rotter har vist god effekt uden risiko for langvarig motorisk eller sensorisk skade [18].

Oral administration af clonidin til elektiv abdominal hysterektomi blev beskrevet i et randomiseret, placebo-kontrolleret dobbeltblindet klinisk studie [8] med 60 patienter, der var delt i to grupper. Testgruppen fik tablet clonidin 100 mikrogram to timer præoperativt; kontrolgruppen fik en oral dosis placebo. Smertescore blev vurderet vha. visuel analog-skala (VAS). Efter to og seks timer var der ingen signifikant forskel på smertescoren. Efter 12 og 24 timer var der signifikant lavere smertescore i testgruppen. Opioidbehovet var ikke forskelligt i grupperne, men tiden mellem operationens afslutning og første dosis opioid var signifikant længere (40%) i testgruppen. Der var ingen væsentlige bivirkninger.

Metodologiske forskelle ses i **Tabel 1**.

DISKUSSION

Sammenfattet ses det, at clonidin anvendes både præ-, per- og postoperativt som analgetikum. Administrationsvejene varierer og kombineres til tider for at opnå optimal virkning. Hensigten med at undersøge clonidins opioidbesparende effekt er primært at vurdere, om den postoperative patient kan smertelindres mere optimalt. I forhold til, hvad der er beskrevet i litteraturen, synes de danske opvågningsafsnit, hvor man anvender clonidin som analgetikum frem for opioid, at være på rette spor. Dog bør der udføres flere ensrettede studier med fokus på postoperativ anvendelse af i.v. clonidin.

Det primære effektmål for studierne har været smertefrihed, nedsat opioidbehov og mindst mulig forekomst af bivirkninger. Overordnet har formålet været det samme, men derudover er studierne ikke sammenlignelige, da der er anvendt forskellige administrationsveje og tidspunkter til forskellige typer kirurgiske indgreb, og clonidin er anvendt til både akutte og kroniske smerter.

Det fremgår af flere studier, at clonidin kan anvendes som del af en balanceret multimodal analgesi for at opnå tilfredsstillende postoperativ smertelindring.

Fremtidige studier må udføres for at undersøge effekten af i.v. clonidin til sufficient postoperativ smertelindring vurderet med VAS og omfanget af bivirkninger.

Ud fra den nuværende viden kan clonidin givet i.v. anvendes som del af en postoperativ multimodal analgesi med respekt for bivirkninger og under udvidet monitorering.

SUMMARY

Marlene Ersgaard Jellinge & Rasmus Hjelmar Petersen:
Clonidine can reduce opioid medication during post-operative pain
Ugeskr Læger 2015;177:V05150415

Post-operative pain management can be a challenge, and one of the first choices seems to be opioids. However, opioids have undesirable side effects, and attention may lead to a multimodal analgesia. The use of clonidine is a part of this strategy. We present a study with assessment of routes of administration of clonidine. Overall, there is a good effect of post-operative pain management. Side effects as hypotension and sedation are mentioned but not as a limitation. Many anaesthesiologists do already use clonidine in the management of post-operative pain, but more research about intravenous administration of clonidine is needed.

KORRESPONDANCE: *Marlene Ersgaard Jellinge.*
E-mail: m.ersgaard@gmail.com

ANTAGET: 30. september 2015

PUBLICERING PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hurley RW, Wu CL. Acute postoperative pain. I: Miller RD, Eriksson LI, Fleischer LA et al, red. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2009:2757-8.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Metha SS et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
3. Nielsen JB, Sjøgren P. Clonidin i behandlingen af cancersmerter. *Ugeskr Læger* 2008;170:3650-53.
4. Samantaray A, Rao MH, Chandra A. The effect on post-operative pain of intravenous clonidine given before induction of anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2012;56:359-64.
5. Patil SK, Anitescu M. Opioid-free perioperative analgesia for hemicolectomy in a patient with opioid-induced delirium: a case report and review of the analgesic efficacy of the alpha-2 agonist agents. *Pain Practice* 2012;12:656-62.
6. Kumar A, Maitra S, Khanna P et al. Clonidine for management of chronic pain: a brief review of the current evidences. *Saudi J Anaesth* 2014;8:92-6.
7. Neil MJE. Clonidine: clinical pharmacology and therapeutic use in pain management. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:280-7.
8. Behdad S, Ayatollahi V, Yazdi AG et al. Effect of oral low dose clonidine premedication on postoperative pain in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized placebo controlled clinical trial. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2013;117:934-41.
9. Lodish H, Berk A, Zipursky SL et al. Molecular cell biology. 4th ed. Section 20.3 G-protein-coupled receptors and their effectors. New York: W.H. Freeman, 2000.
10. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R287-R295.
11. Civantos Calzada B, Aleixandre de Antiaño A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001;44:195-208.
12. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of perioperative systemic α_2 agonist on postoperative morphine consumption and pain intensity. *Anesthesiology* 2012;116:1312-22.
13. Bharti N, Dontukurthy S, Bala I et al. Postoperative analgesic effect of intravenous (i.v.) clonidine compared with clonidine administration in wound infiltration for open cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2013;111:656-61.
14. Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002;6:35-42.
15. Sümpelmann R, Brauer A, Krohn S et al. Effects of intravenous clonidine on recovery and postanaesthetic analgesic requirements. *Schmerz* 1994;8:51-6.
16. Tryba M, Zenz M. Systemic clonidine versus opioids in postoperative analgesia - a randomized double-blind study. *Schmerz* 1992;6:182-91.
17. Carroll D, Jadad A, King V et al. Single-dose, randomized, double-blind, double-dummy cross-over comparison of extradural and i.v. clonidine in chronic pain. *Br J Anaesth* 1993;71:665-9.
18. Williams BA, Butt MT, Zeller JR et al. Multimodal perineural analgesia with combined bupivacaine-clonidine-buprenorphine-dexamethasone: safe in vivo and chemically compatible in solution. *Pain Med* 2015;16:186-98.