New drugs and new understandings of paediatric pharmacology

David J. Steward MB FRCP

During the past few years several new drugs have been introduced into paediatric anaesthesia practice. In addition, considerable new knowledge has been gained into the pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of drugs in the paediatric patient.

Inhalational anaesthetic agents

The uptake and elimination of the inhaled anaesthetic agents in infants and children have been extensively studied. The high level of alveolar ventilation compared to the functional residual capacity, the larger proportion of vessel rich tissues, and a lower blood gas solubility coefficient all contribute to the rapid induction and recovery phases which occur in the infant. Inhalation anaesthetic agents are probably metabolized less in infants than in older patients; serum bromide levels are lower following halothane in infants than in adults. Serum inorganic fluoride levels are lower following enflurane anaesthesia, but this may also be due to increased bone deposition of fluoride in paediatric patients.¹

The effects of the volatile anaesthetics on the cardio-respiratory system of infants and children are now more fully documented. Isoflurane causes an increase in heart rate and halothane slows the heart. At equal levels of anaesthesia, halothane and isoflurane cause a similar degree of hypotension which is dose-related. Isoflurane, however, causes less depression of myocardial contractility but more afterload reduction than halothane. Cardiac output is better maintained with isoflurane provided fluid is administered to maintain preload.² The addition of nitrous oxide to the inspired gas mixture results in cardiovascular effects which are similar to those produced by equianaesthetic dose levels of the volatile agents in oxygen.³

While the volatile anaesthetics all cause similar increases in end-tidal carbon dioxide levels in spontaneously breathing children the patterns of ventilation differ. Depression of the ventilatory response to carbon dioxide is dose-dependent. Halothane causes tachypnoea, isoflurane causes little change in rate, and enflurane tends to slow ventilation.⁴ Intercostal muscle activity is suppressed by halothane, paradoxical breathing occurs at end-tidal concentrations above one per cent.⁵

Intravenous anaesthetics and analgesics

The dose requirements of thiopentone in infants and children of various ages show wide variation. Newborn infants require $3-4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ while those of 1-6 months require $7-8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.⁶ In healthy children $5-6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ is the dose required for rapid reliable induction of anaesthesia.⁷ The pharmacokinetics of thiopentone in paediatric patients have been studied and show a shorter elimination time in infants and children than in adults.⁸

The narcotic analgesics have been widely used in infants, especially for major surgical procedures, fentanyl being the most commonly used drug. The dose response of neonates to fentanyl indicate that a dose $10-12.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ will prevent any response to surgical stimulation and provide anaesthesia for 60-90 min.⁹ Older infants may require higher doses.¹⁰ The pharmacokinetics of fentanyl depend upon age. Neonates show wider variation and slower clearance rates than older infants, who may demonstrate clearance rates higher than those of adults.¹¹ Preterm infants and neonates with increased intra-abdominal pressure predictably demonstrate a prolonged elimination half-life of the drug.¹² Some infants demonstrate secondary peaks in plasma levels of the drug and these may be associated with respiratory depression in patients not on mechanical ventilation.

The cardiovascular system is little affected by even large doses of fentanyl, but a useful effect in blunting the neonatal pulmonary vascular responses to stress has been noted. Chest wall compliance is significantly reduced by fentanyl in children.

New drugs for paediatric patients

Midazolam

Midazolam is a water soluble benzodiazepine derivative which has been used as a premedicant, sedative, and anaesthetic induction agent.¹³ It has anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant, muscle relaxant, and amnesic effects.

Department of Anaesthesia, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, B.C.

Midazolam is rapidly absorbed after oral administration and causes minimal irritation when given by IM or IV injection. It is compatible with IV fluids including five per cent dextrose and Ringer's lactate.

When administered IV, midazolam has a rapid onset of activity, due to its highly lipophilic state at physiological pH. Metabolism in the liver by hydroxylation is more rapid in children than in adults with an elimination half-life of 0.79–2.83 hr (compared with 1–4 hr in adults). Elimination is characteristically variable possibly due to pharmacogenetic variation, altered hepatic blood flow, and variable enzyme activity due to other agents.

In children midazolam has been used as a premedicant, for sedation during endoscopy and radiological procedures,¹⁴ and for induction of anaesthesia.¹⁵ The dose required to produce good sedation is quite variable, and may range from 0.2–1.25 mg · kg⁻¹ IV, which is higher than that required for adults.

The reports of the use of midazolam for induction of anaesthesia in children indicate that the drug may be insufficient alone to induce sleep in a minority of patients even when given in relatively large doses. The influence of prior opiate premedication is probably an important factor. Emergence following midazolam is variable, and is influenced by the use of other ancillary drugs (e.g., narcotics).

When administered by continuous infusion midazolam has been found to be useful for the sedation of children requiring controlled ventilation in the intensive care unit.¹⁶

Propofol (diprivan)

Propofol (2,6-di-isopropylphenol) is a rapidly acting intravenous anaesthetic agent which is formulated as an emulsion in soya bean oil. Studies in premedicated children (papaveretum and hyoscine) indicate that a dose of 2.5 mg · kg⁻¹ IV will induce anaesthesia in the majority of children, a higher dose than that reported for adults. Unpremedicated children are reported to require 2.9 mg · kg⁻¹ IV for induction of anaesthesia.¹⁷

There is a higher incidence of pain on injection than with thiopentone, especially when veins on the dorsum of the hand are used. This pain may be reduced by mixing lidocaine with the propofol or by prior infusion of a small dose of lidocaine into the vein. Spontaneous movement or hypertonus may occur in some children.¹⁸ Transient apnoea, similar to that seen after thiopentone, may occur following propofol, especially if narcotic premedication is used. A fall in blood pressure and little change in heart rate follow induction.¹⁹ Emergence following propofol is reported to be rapid; awakening is significantly earlier than with thiopentone. Nausea is rare and propofol may exert a general antiemetic effect.²⁰

References

- 1 Hinkle AJ. Serum inorganic fluoride levels after enflurane in children. *Anesth Analg* 1989; 68: 396–9.
- 2 Murray D, Vandewalker G, Matherne GP, Mahoney LT. Pulsed Doppler and two dimensional echocardiography: comparison of halothane and isoflurane on cardiac function in infants and small children. *Anesthesiology* 1987; 67: 211–7.
- 3 Murray D, Forbes R, Murphy K, Mahoney L. Nitrous oxide: cardiovascular effects in infants and small children during halothane or isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 1059–64.
- 4 Murat I, Chaussain J, Hanza J, Saint-Maurice C. The respiratory effects of isoflurane, enflurane and halothane in spontaneously breathing children. *Anaesthesia* 1987; 42: 711–8.
- 5 Lindahl SGE, Yates AP, Hatch DJ. Respiratory depression at different end-tidal halothane concentrations. *Anaesthesia* 1987; 42: 1267–75.
- 6 Westrin P, Jonmarker C, Larsson RN, Werner O. Thiopental requirements for induction of anesthesia in newborns and infants 1–6 months of age. *Anesthesiology* 1987; 67: A496.
- 7 Johnmarker C, Westrin P, Larsson S, Werner O. Thiopental requirements for induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* 1987; 67: 104–7.
- 8 Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC. The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 61: 666–70.
- 9 Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 433–5.
- 10 Robinson S, Gregory G. Fentanyl air oxygen anesthesia for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anesth Analg* 1981; 60: 331–4.
- 11 Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl for infants and adults. *Anesthesiology* 1984; 61: A440.
- 12 Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM, Hegland MG, Buckley JJ. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates. *Anesth Analg* 1986; 65: 227–32.
- 13 Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310–24.
- 14 Diamant MJ, Stanley P. The use of midazolam for sedation of infants and children. *American Journal of Roentgenology* 1988; 150: 377–78.
- 15 Salonen K, Kanto J, Iisals E, Himberg J-J. Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg* 1987; 66: 525–28.
- 16 Booker PD, Beechey A, Lloyd-Thomas AR. Sedation of children requiring artificial ventilation using an infusion of midazolam. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1104–8.
- 17 Purcell-Jones G, James IG. The characteristics of propo-

- fol ('diprivan') for induction of general anaesthesia for paediatric surgery (Abstract). *Postgrad Med J*, 1985; 61: (Suppl. 3) 115.
- 18 *Purcell-Jones G, Yates A, Baker JR, James IG*. Comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol in children. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1431-6.
- 19 *Morton NS, Wee M, Christie G, Gray IG, Grant IS*. Propofol for induction of anaesthesia in children. *Anaesthesia* 1988; 43: 350-5.
- 20 *Mirakhur RK*. Induction characteristics of propofol in children: comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1988; 43: 593-8.

Pharmacologie pédiatrique : nouveaux concepts et nouvelles substances

D.J. Steward MB FRCP

Pendant les dernières années plusieurs nouvelles substances ont été introduites dans la pratique de l'anesthésie pédiatrique. De plus, nous avons acquis beaucoup de nouvelles connaissances dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments chez les patients pédiatriques.

Agents d'inhalation

La captation et l'élimination des agents anesthésiques inhalés chez les nourrissons et les enfants ont été étudiés de façon extensive. Les niveaux élevés de ventilation alvéolaire par rapport à la capacité résiduelle fonctionnelle, la plus grande proportion de tissus bien vascularisés, et un coefficient sang/gaz plus faible contribuent tous à l'induction et au recouvrement rapide qui se produisent chez l'enfant. Les agents d'inhalation sont probablement moins métabolisés chez les nourrissons que chez les enfants plus vieux ; les niveaux de bromure sont plus faibles à la suite d'anesthésie à l'halothane chez les nourrissons que chez les adultes. Les niveaux sériques de fluor inorganique sont aussi plus faibles après l'anesthésie à l'enflurane, mais ceci peut être dû à une déposition augmentée de fluor dans le squelette des patients pédiatriques.¹

Les effets des anesthésiques volatils sur le système cardio-respiratoire des nourrissons et des enfants sont maintenant mieux documentés. L'isoflurane amène une augmentation de la fréquence cardiaque et l'halothane ralentit le cœur. A des niveaux équivalents d'anesthésie, l'halothane et l'isoflurane amènent un degré semblable d'hypotension proportionnel à la dose. L'isoflurane, par contre, amène moins de dépression de la contractilité du myocarde mais plus de diminution de la post-charge que l'halothane. Le débit cardiaque est mieux maintenu avec l'isoflurane, à la condition que l'on administre des liquides pour maintenir la pré-charge.² L'addition de protoxyde d'azote au mélange gazeux inspiré amène des effets cardio-vasculaires semblables à ceux produits par des doses équivalentes d'agents volatils sous oxygène.³

Les anesthésiques volatils vont tous amener des augmentations semblables des niveaux de CO₂ en fin d'expiration chez les enfants qui respirent spontanément,

mais par contre le caractère de la ventilation va être différent. La dépression de la réponse ventilatoire au gaz carbonique est proportionnelle à la dose. L'halothane provoque de la tachypnée, l'isoflurane amène peu de changements dans la fréquence ventilatoire, et l'enflurane tend à la ralentir.⁴ L'activité des muscles inter-costaux est supprimé par l'halothane, et la respiration paradoxale apparaît à une concentration de fin d'expiration au-dessus de un pour cent.⁵

Anesthésiques et analgésiques intraveineux

Les doses requises de thiopental chez les nourrissons et les enfants plus vieux varient considérablement. Les nouveaux-nés ont besoin de 3 à 4 mg · kg⁻¹, les nourrissons de un à six mois vont nécessiter de 7 à 8 mg · kg⁻¹.⁶ Chez les enfants en santé, une dose de 5 à 6 mg · kg⁻¹ est nécessaire pour obtenir une induction rapide et fiable de l'anesthésie.⁷ La pharmacocinétique du thiopental chez le patient pédiatrique a été évaluée et a comme caractéristique un temps d'élimination plus court chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes.⁸

Les analgésiques narcotiques ont été largement utilisés chez les nourrissons, surtout pour les chirurgies majeures, et le fentanyl est la substance la plus couramment utilisée. L'étude de la dose de fentanyl en fonction de la réponse, chez les nouveaux-nés, indique que 10 à 12,5 µg · kg⁻¹ vont prévenir toute réponse à la stimulation chirurgicale, et produire une anesthésie de 60 à 90 minutes.⁹ Les enfants plus vieux peuvent nécessiter des doses plus importantes.¹⁰ La pharmacocinétique du fentanyl dépend de l'âge. Les nouveau-nés montrent des variations importantes et des taux de clearance plus faibles que chez les enfants plus vieux ; eux-mêmes peuvent faire montre de taux de clearance plus élevés que ceux des adultes.¹¹ Chez les prématurés et les nouveau-nés, avec leur pression intra-abdominale augmentée, la demi-vie du fentanyl va être prolongée de façon prévisible.¹² Quelques nourrissons vont afficher des pics tardifs des niveaux plasmatiques de la substance et ces pics peuvent être associés avec de la dépression respiratoire chez les patients qui n'ont pas d'assistance respiratoire. Le système cardio-vasculaire est peu touché par des doses même importantes de

fentanyl, mais on remarque que la substance amoindrit la réponse au stress de la vascularisation pulmonaire du nouveau-né. La compliance de la cage thoracique est réduite de façon significative par le fentanyl chez les enfants.

Nouvelles substances en anesthésie pédiatrique

Le midazolam

Le midazolam est une benzodiazépine hydrosoluble qui a été utilisée comme agent de prémédication, de sédation et d'induction anesthésique.¹³ Il a des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, relaxantes, et amnésiantes. Le midazolam est rapidement absorbé après l'administration orale et amène peu d'irritation lorsqu'administré par voie intra-musculaire ou intra-veineuse. Il est compatible avec les solutions intra-veineuses incluant le dextrose cinq pour cent et le Lactate Ringer.

Lorsqu'administré par voie intra-veineuse, le midazolam a un début d'action rapide à cause de sa liposolubilité élevée à pH physiologique. Son métabolisme par hydroxylation dans le foie est plus rapide chez les enfants que chez les adultes, avec une demi-vie d'élimination de 0,79 à 2,83 hre (vs 1 à 4 hre chez les adultes). L'élimination est variable probablement à cause de variations pharmacogénétiques, de changements du débit sanguin hépatique, et d'une activité enzymatique modifiée à cause de la présence d'autres agents.

Chez les enfants, le midazolam a été employé pour la prémédication, la sédation pendant l'endoscopie et les examens radiologiques,¹⁴ et pour l'induction de l'anesthésie.¹⁵ La dose requise pour produire une bonne sédation est plutôt variable, et peu présenter un écart de 0,2 à 1,25 mg · kg⁻¹ IV, ce qui est plus élevé que chez les adultes.

Les publications sur l'utilisation du midazolam pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants indiquent que la substance peut être insuffisante seule pour induire le sommeil dans une minorité de patients, même si elle est administrée en doses relativement importantes. L'influence d'une prémédication aux opiacés est probablement un facteur important. L'émergence qui suit l'administration de midazolam est variable, et va être influencée par l'utilisation d'autres substances (e.g., les narcotiques).

Lorsqu'administré par infusion continue, le midazolam s'est avéré utile pour la sédation des enfants nécessitant de la ventilation contrôlée dans les unités de soins intensifs.¹⁶

Le propofol (diprivan)

Le propofol (2:6-Diisopropylphenol) est un anesthésique intra-veineux à action rapide qui se présente dans une émulsion d'huile de soya. Les études chez les enfants prémédiqués (papaveretum et hyoscine) indiquent qu'une

dose de 2,5 mg · kg⁻¹ (IV) va induire l'anesthésie chez la majorité des enfants ; il s'agit d'une dose plus importante que celle utilisée chez les adultes. Les enfants non-prémédiqués peuvent nécessiter jusqu'à 2,9 mg · kg⁻¹ pour l'induction de l'anesthésie.¹⁷

Il y a une incidence plus élevée que pour le penthotal de douleur à l'injection, surtout lorsqu'on utilise les veines du dos de la main. Cette douleur peut être réduite en mélangeant de la lidocaïne avec le propofol ou par l'infusion préalable d'une petite dose de lidocaïne dans la veine. Les mouvements spontanés ou l'hypertonie peuvent survenir chez certains enfants.¹⁸

Une apnée transitoire, semblable à celle obtenue après le thiopental, peut survenir après le propofol surtout si on a utilisé une prémédication avec narcotique. Une chute de pression et de faibles changements de fréquence cardiaque suivent l'induction.¹⁹

L'émergence à la suite de l'utilisation de propofol est rapide, selon la littérature ; le réveil se fait beaucoup plus tôt qu'avec le thiopental. La nausée est rare et le propofol pourrait avoir des propriétés antiémétiques.²⁰

Références

(Voir page Sxli)