



Ravijuhendi „Perioperatiivne ägeda valu käsitus” töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 7

25.10.2022

Videokoosolek (Teams'i keskkonnas) kell 13.00–17.00

Osalesid töörühma juht Kaire Pakkonen ja liikmed Maria Rebo, Mari-Liis Ilmoja, Aleksandr Koroljov, Malle Avarsoo, Helen Valk ja Jana Lass ning sekretariaadi juht (ja ühtlasi ravijuhendite püsisekretariaadi esindaja) Kaja-Triin Laisaar

Ei osalnud töörühma liikmed Juri Karjagin ja Veronika Palmiste-Kallion

Töörühma 9 liikmest oli kohal 7 – sisuliste otsuste tegemiseks oli kvoorum koos

Koosolekut juhatasid K. Pakkonen ja K.-T. Laisaar ja protokollis K.-T. Laisaar

Koosoleku päevakord:

1. Huvide deklareerimine

Kõik koosolekul osalenud kinnitasid, et neil ei ole eelmisest koosolekust möödunud aja jooksul tekkinud uusi võimalikke huvide konflikte.

2. Kliinilise küsimuse nr 1 arutelu

Küsimusele „Kas perioperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis opioide koos gabapentinoidiga või üksnes opioide, et saada parem ravitulemus?“ vastamiseks oli sekretariaat eeltäitnud GRADEpro programmis soovitusel koostamise tabeli, mis töörühmale 18.10.2022 ette saadeti ning koosoleku ajal ühiselt läbi arutati ja täiendati. Lisaks teaduslikule tõendusmaterjalile kaaluti läbi ka kõik teised soovitusel koostamisel arvestatavad kriteeriumid (vt protokollis lisa 1).

Töörühm koostas soovitusel: Perioperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravis gabapentinoide rutiinselt ärge kasutage. Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

3. Kliinilise küsimus nr 4 lapsi puudutava osa arutelu

Küsimusele „Kas postoperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid või mitte, et saada parem ravitulemus?“ kohta oli tõendusmaterjali otsingu ja sünteesi käigus selgunud, et vastavad uuringud on lastel ja täiskasvanutel valdavalt eraldi läbi viidud. Seetõttu koostas sekretariaat töörühmale eraldi tõendusmaterjali kokkuvõtte ja soovitusel koostamise tabelid täiskasvanute ja laste käsitlemise kohta.

Lapsi puudutavad tabelid saatis sekretariaat töörühmale 18.10.2022 ette. Koosoleku eel oli sekretariaat lisaks teaduslikule tõendusmaterjalile üle vaadanud ka muu ravimeid puudutava objektiivse info (saadavus Eestis, ravimite tooteomaduste kokkuvõtted – laste näidustused).

Koosoleku ajal arutati ühiselt läbi asjakohane tõendusmaterjal (tõendusmaterjali kokkuvõtte tabeli põhjal) (vt protokollis lisa 2). Soovituse koostamist jätkatakse järgmisel koosolekul.

4. Patsiendimaterjali arutelu

Koosoleku eel oli sekretariaat pidanud patsiendimaterjali läbi töötavate töörühma liikmete Maria Rebo ja Helen Valk'iga elektroonselt infovahetust ja 17.08.2022 ka veebikoosoleku. Ka teisi töörühma liikmeid kaasates olid kaardistatud suuremate haiglate (PERH, TÜK) mh perioperatiivset valu käsitlevad patsiendimaterjalid (infovoldikud jm).

Töörühm kinnitas varasemat kava, et algne patsiendijuhend antakse välja enam-vähem samas mahus nagu see algselt oli, üksnes ajakohastatuna (vajalikud väiksed korrektsioonid). See, kas patsiendijuhend tehakse veebis pdf-ina kättesaadavaks ja/või trükitakse mingis koguses ka paberile, otsustatakse rakenduskava arutelul. Kuigi töörühm vajalikuks anda raamatukesele veidi kaasaegsem kujundus, on viimasel ajal ravijuhendite ajakohastamisel pigem keskendunud infovoldikutele ja need mõned raamatukesed, mis on tehtud, on veel kujundamisel, seega raamatukese kaasaegse kujunduse kohta hetkel ühtki väga head näidet ei ole. Palju rohkem „mänguruumi“ on aga infovoldiku mahus patsiendimaterjali koostamisel. Töörühma esindajate hinnangul võiks infovoldik sisaldada infot perioperatiivse valu (käsitluse) kohta, kuid antaks patsiendile preoperatiivselt, et ta teaks, mis teda ees ootab.

Töö patsiendi infovoldikuga jätkub elektroonselt.

5. Rakenduskava arutelu

Töörühm käis üle rakenduskava põhipunktid, mh kinnitades patsiendile mõeldud uue lühimaterjali (infovoldiku) koostamise vajadust. Rakenduskava koostamiseks tuleb aga eraldi koosolek Tervisekassa esindaja eestvõttel.

6. Järgmine koosolek

Järgmine koosolek toimub 12.12.2022 tavapäraselt 13.00–17.00 Teams'is.

Protokolli lisa 1. Kliiniline küsimus nr 1: Kas perioperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis opioide koos gabapentinoidiga või üksnes opioide, et saada parem ravitulemus?

Soovituse koostamise kokkuvõtte nr 1 autor: Kaja-Triin Laisaar

18.10.2022

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Ajakohastatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga neli ravijuhendit. ● AMEERIKA ÜHENDRIIGID 2012 <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</i> (1) tugineb (gabapentinoidide osas) 11 juhuslikustatud kontrolluuringule (ingl <i>randomized controlled trial, RCT</i>) aastaist 2002–2010. Neist uuringuist 9 sisaldub ka ÜHENDKUNINGRIIGI (NICE) 2020 ravijuhendis (vt allpool), mistõttu sellest ravijuhendist tõendusmaterjalina kaasatud vaid 2 uuringut (2), (3). ● PRANTSUSMAA 2019 <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</i> (4) juhendis oli valuravimite (sh gabapentiini ja pregabaliini) mõju hindamisel aluseks 6 RCTle (2004–2015) tuginev SR&MA. Et hinnati valuravimite mõju nii ägedale kui kroonilisele postoperatiivsele valule (neid eristamata), jäeti see SR&MA tõendusmaterjali hulgast välja. ● AUSTRALIA 2020 <i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (Fifth edition)</i> (5) on formaadilt pigem käsiraamat. Käsitleb nii pregabaliini kui gabapentiini kasutamist, kuid tõendusmaterjalina on esitatud väga heterogeensid uuringuid kaasavad, samas osalt kattuvad süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid (SR&MA'd). Nende kasutamine tõendusmaterjalina oleks eeldanud kõigisse süvenemist (nt selleks, et välja selekteerida uuringud, milles uuriti gabapentinoidi+opioide vs opioide mõju postoperatiivsele ägedale valule), mistõttu jäeti see juhend ja sellest pärinevad SR&MA tõendusmaterjali hulgast välja. ● ÜHENDKUNINGRIIK (NICE) 2020 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Perioperative care in adults. [N1] Evidence reviews for managing acute postoperative pain. NICE guideline NG180</i> (2020) koostamisel (täpsemalt <i>Evidence reviews underpinning recommendations 1.6.1 to 1.6.13 in the NICE guideline</i>) (6) tehti SR&MA, millesse kaasati 59 RCTd (1993–2018), millest 58s (2002–2018) oli võrreldud (lisaks opioide) gabapentiini vs platseebo, pregabaliini vs platseebo ning gabapentiini vs pregabaliini. Tõendusmaterjalina kaasati see ravijuhendi koostajate poolt tehtud SR&MA. Ravijuhendis anti gabapentinoidide kohta teadusuuringute tegemise vajaduse soovitus, sest ehkki leitud uuringute põhjal nähti neist valuravis mõningat kasu, ei saanud selgeks, millal ja millises annuses neid manustada. ● VERRET 2020 Ravijuhenditest saadud tõendusmaterjalile lisaks teaduskirjanduse e-andmebaasides süstemaatilist lisaotsingut ei tehtud. Küll aga võeti tõendusmaterjalina vaatluse alla tööühmale tuntud suhteliselt värske (2020) teemakohane SR&MA – Verret et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain (7). Sellesse SR&MAse kaasatud 281st uuringust haikus käesoleva kliinilise küsimusega 257, mis pärinevad aastaist 2001–2018 (viimasest aastast vaid 1 uuring). Samas iga konkreetse tulemusnäitaja kohta (ehk iga metaanalüüsis kasutatud info) pärines info tunduvalt väiksemast arvust üksikuuringutest.	Puuduvad.

	Verret <i>et al</i> SR&MA kattub olulisel määral NICE 2020 SR&MAga – NICE 2020 58st uuringust on Verret <i>et al</i> ülevaatesse kaasatud 45. Siiski esitatakse tõendusmaterjalina eraldi nii NICE ravijuhendi koostajate tehtud kui ka Verret jt SR&MA.	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ● Väike ○ Keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	GABAPENTIIN vs PLATSEEO (1) Valutugevus NICE 2020: <u>6 h jooksul pärast operatsiooni nähti gabapentiini kliiniliselt olulist eelist</u> platseebo ees (23 kokkuvõttes väga madala kvaliteediga uuringut, n = 1706), kuid 24 h möödudes seda vahet enam ei nähtud (21 väga madala kvaliteediga uuringut, n = 1579). (2) Opioidi vajadus NICE 2020: 6 h jooksul pärast operatsiooni oli opioidi vajadus, täpsemalt annus (ingl <i>rescue medication</i>) <u>gabapentiini kasutamisel kliiniliselt oluliselt väiksem</u> kui platseeboga (9 madala kvaliteediga uuringut, n = 560). See <u>vahe püsis ka 24 h pärast</u> (30 madala kvaliteediga uuringut, n = 2439). PREGABALIIN vs PLATSEEO (1) Valutugevus NICE 2020: <u>6 h jooksul pärast operatsiooni nähti valutugevuse osas pregabaliini kliiniliselt olulist eelist</u> platseebo ees (6 väga madala kvaliteediga uuringut, n = 435), kuid 24 h möödudes neis samades uuringutes seda vahet enam ei nähtud. (2) Opioidi vajadus NICE 2020: 6 h jooksul pärast operatsiooni oli opioidi vajadus, täpsemalt annus (ingl <i>rescue medication</i>) <u>pregabaliini kasutamisel kliiniliselt oluliselt väiksem</u> kui platseeboga (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 520). See <u>vahe püsis ka 24 h</u> möödudes (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 419). GABAPENTIIN+PREGABALIIN vs PLATSEEO VERRET 2020 uuringus (SR&MA) hinnati esmalt gabapentinoidide mõju koos ning alles seejärel erinevates alarühmades (mh eraldi gabapentiini ja pregabaliini). Et alarühma-analüüside puhul ei olnud esitatud hinnangut uuringute kvaliteedile (tõendusmaterjali tõendatuse astmele), ongi järgnevalt esitatud andmed gabapentinoidide kohta kokku. (1) Valutugevus VERRET 2020: <u>Gabapentinoidide kliiniliselt oluline eelis platseebo ees</u> (vähemalt 10-palline erinevus 100-pallisel valuskaalal) oli <u>tõenäoline 6 h</u> (129 uuringut, n = 10 209), kuid mitte enam hiljem ehk 12 h (130 uuringut, n = 11 069; 24 h (141 uuringut, n = 12 074); 48 h (59 uuringut, n = 3434); 72 h (32 uuringut, n = 4134). Kokkuvõttes oli valutugevust hinnanud uuringutest pärinev tõendusmaterjal madala astme tõendus. SR&MA autorid kasutasid gabapentinoidide paremusele hinnangu andmisel väljendit 'parimal juhul tühine'. Autorid toovad veel välja, et suurema ja väiksema nihke tõenäosusega uuringuid võrreldes selgus, et valutugevuse erinevus uuringurühmade vahel väiksema nihke tõenäosusega uuringutes kas puudus või oli väiksem kui suurema nihke tõenäosusega uuringutes. (2) Opioidi vajadus VERRET 2020: <u>Gabapentinoidide mõningast eelist platseebo ees</u> (kumulatiivne manustatud opioidi-annus) <u>nähti nii 24 h</u> (117 uuringut, n = 9060), <u>48 h</u> (48 uuringut, n = 1500), kui <u>72 h</u> (4 uuringut, n = 373). 24 h arvestuses oli opioidi keskmine annus gabapentinoidide kasutamisel olnud 25,3 mg ja kontrollrühmas 32,6 mg.	Tõendusmaterjali kokkuvõtte (TõKo) tabelis on NICE 2020 juhendist pärinevate tulemuste puhul näha, et mõnel juhul autorid ei täpsusta, kas uuringurühmade vaheline erinevus (tabelis tähistatud tähega E) oli kliiniliselt oluline või mitte. Töörühma hinnangul ei ole see erinevus suure osa tulemusnäitajate puhul kliiniliselt oluline või vähemalt mitte kuigivõrd oluline. VERRET 2020 SR&MA koostajad ei ütle oma artiklis täpselt välja, kust jookseb kliinilise olulisuse piir. Töörühm lisas, et nt ortopeedias on gabapentinoidid kasutusel nt öla-operatsiooni järgselt ööseks, kui siis on sel muu eesmärk. Kokkuvõttes ei saa öelda, et gabapentinoidide kasutamine oleks Eestis perioperatiivse valu ravis juurdunud.

	Kokkuvõttes oli opioidi vajadust hinnanud uuringutest pärinev tõendusmaterjal väga madala astme tõendus. SR&MA autorid hindasid gabapentinoidide paremust kliiniliselt mitteoluliseks ning tõid sinna kõrvale kohe välja ka opioidide kõrvaltoimed. LISAINFOKS: NICE 2020: Ehkki kliiniline küsimus kahe ravimi (toimeaine) omavahelist võrdlust ei puudutanud, oli NICE 2020 juhendis hinnatud ka GABAPENTIIN vs PREGABALIIN. Selles võrdluses valutugevuse osas vahet ei nähtud (ei 6 ega 24 h mõõduks). Opioidi vajaduse osas ilmnemise 6 h mõõduks gabapentiini eelised pregabaliini ees ühes mõõduks kvaliteediga uuringus (n = 72), samas 24 h pärast 7s kokkuvõttesvõrre madala kvaliteediga uuringus vahet enam ei nähtud. VERRET 2020: Alarühma-analüüside (GABAPENTIIN ja PREGABALIIN eraldi) põhjal saab öelda, et GABAPENTIINil on veidi suurem mõju valutugevusele, samas PREGABALIINil jälle opioidi vajaduse vähendamisele.	
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
o Suur ● Keskmine o Väike o Tühine o Varieerub o Ei oska öelda	GABAPENTIIN vs PLATSEBO (mõlemad lisaks opioididele) Kõrvaltoimed NICE 2020: Gabapentiini eelised platseebo ees tulid välja nii <u>iivelduse kui ka oksendamise osas 24 tundi</u> pärast operatsiooni (20 mõõduks kvaliteediga uuringut, n = 1479), kuid 6 tunni jooksul pärast operatsiooni uuringurühmade vahel erinevusi ei nähtud. <u>Iiveldust ja oksendamist koos</u> hinnates (neid ühise tulemusnäitajana vaadanud uuringutes) ilmnis <u>gabapentiini eelis 6 h</u> pärast operatsiooni (2 mõõduks kvaliteediga uuringut, n = 179), samas iiveldust ja oksendamist üldlõdse kokku ehk ajahetke defineerimata hinnates uuringurühmade vahel erinevust ei nähtud (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 756). Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli (kõiki) kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. PREGABALIIN vs PLATSEBO (mõlemad lisaks opioididele) Kõrvaltoimed NICE 2020: Pregabaliini eelised platseebo ees nii <u>iivelduse kui oksendamise osas</u> tulid välja <u>24 h pärast operatsiooni</u> (7 uuringut, n = 425) pärast operatsiooni, tõendusmaterjali kvaliteet oli vastavalt mõõdukas ja kõrge. 6 h pärast operatsiooni iivelduse osas uuringurühmade vahel erinevust ei ilmenud ning oksendamist sel ajahetkel ei hinnatud. Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. GABAPENTIIN+PREGABALIIN vs PLATSEBO VERRET 2020: Hinnatud kõrvaltoimetest ilmnemise küll <u>gabapentinoidide eelised</u> (nende mittekasutamise ees) <u>iivelduse ja/või oksendamise osas</u> (187 mõõduks kvaliteediga uuringut, n = 17 145), samas esines gabapentinoidide kasutamisel <u>statistiliselt oluliselt enam nägemishäireid</u> (54 mõõduks kvaliteediga uuringut, n = 4637) ning <u>peapööritust/-ringlust</u> (134 madala kvaliteediga uuringut, n = 12 054). Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli (kõiki) kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. LISAINFOKS: NICE 2020: GABAPENTIIN vs PREGABALIIN võrdluses kõrvaltoimete osas olulisi erinevusi välja ei tulnud.	Töörühm tõi välja, et kui uuringutes oleks kasutatud väiksemaid annuseid, oleks positiivne mõju olnud väiksem, samas ka kõrvaltoimeid vähem.

	VERRET 2020: Alarühma-analüüside (GABAPENTIIN ja PREGABALIIN eraldi) põhjal saab öelda, et nägemishäireid ja peapööritust/-ringlust esines rohkem PREGABALIINI kasutamisel.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAL KAALUTLUSED
• Väga madal ○ Madal ○ Keskmine ○ Suur ○ Kaasatud uuringud puuduvad	Kui võtta gabapentinoide kokku, siis nii valutugevuse, opiidoidi vajaduse kui kõrvaltoimete osas oli tõendatuse aste kokkuvõttes madal.	Töörühm lisas, et kuna uuringutes olid kasutusel väga erinevad (n-ö seinast seinast) annused, on tõendusmaterjali "väärtus" kokkuvõttes väga madal.
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAL KAALUTLUSED
○ Oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub • Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid ei hinnatud, kuid võib arvata, et patsiendid eelistavad ravi(kombinatsiooni), mille soovitud (nt valuvaigistav) mõju on suurem ja kõrvaltoimeid vähem.	Töörühm lõi välja, et kui patsiendil on varasem valuravi kogemus (erinevate ravimitega), võib see mõjutada tema suhtumist (eelistusi ja usku ravitulemusse), ehkki a.j või valu tekkepõhjus ja omadused olla teistsugused.
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdluse(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAL KAALUTLUSED
○ Soosib võrdlust • Pigem soosib võrdlust ○ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ Pigem soosib sekkumist ○ Soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Gabapentinoide lisamisel operatsiooniga seotud ägeda valuravi skeemi on positiivne mõju postoperatiivsele valutugevusele, kuid uuringute läbiviijad hindasid selle mõju pigem kliiniliselt mitteoluliseks. Gabapentinoide kasutamisel oli opiidoidi vajadus NICE 2020 SR&MA autorite hinnangul olulisel määral väiksem, kuid VERRET 2020 SR&MA autorid hindasid selle kliiniliselt mitteoluliseks. Kõrvaltoimetest esines mõlema SR&MA andmetel gabapentinoide kasutamisel vähem iiveldust ja/või oksendamist, samas VERRET 2020 andmetel rohkem nägemishäireid ning peapööritust/-pööratust.	Töörühm leidis, et kuna gabapentinoide kasutamisel on kliiniline kasu väga väike, samas igal ravimil (ravimi lisamisel) oma võimalikud kõrvaltoimed, ei kaalu gabapentinoide raviskeemi lisamise kasu üles selle võimaliku kahju.
Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAL KAALUTLUSED
○ Suur kulu ○ Keskmine kulu • Mittearvestatav kulu ja sääst ○ Keskmine sääst ○ Suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühm lisas, et oluline on Eestis saadaoleva ravimi vorm – nt kui vaid p/o, siis piirab kasutamist see, kas patsient neelata saab. Eestis on pregabaliin gabapentiinist kallim, kuid kokkuvõttes ei ole gabapentinoideid kuigi kallid ravimid.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ Madal ☐ Keskmine ☐ Suur ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	Ei puutu asjasse, kuna vastavaid uuringuid ei otsitud.	Puuduvad.
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Soosib võrdlust ☐ pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Võrdsed võimalused Kui võrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Vähendab võrdsust ☐ Tõenäoliselt vähendab võrdsust ☒ Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☐ Tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ Suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Patsiendile parimat võimalikku valuravi pakkudes ei jäeta kedagi (ühtki patsientide alarühma) ebavõrdsesse seisu.	Gabapentinoidide kasutamist piiravad nende tootomadused. Tootomaduste kokkuvõtte põhjal ei saa neid kasutada alla 6-aastastel lastel ja ülitundlikkusega inimestel. Töörühm piiranguid ei lisanud.
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ Jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Gabapentinoidid on Eestis olemas ja kasutusel ehk arstidele tuttavad, kuid mitte laialdaselt ja rutiinselt. Nende kasutamist puudutav soovitus (kas poolt või vastu) ei muudaks perioperatiivse ägeda valu ravi selle määradele ei vähem ega rohkem vastuvõetavaks.
Teostatavus Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☒ Jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

Perioperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravis gabapentinoide rutiinselt ärge kasutage.

Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

VIITED

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain. 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.
2. Rapchuk IL, O'Connell L, Liessmann CD, Cornelissen HR, Fraser JF. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care*; 2010.
3. Grover VK, Mathew PJ, Yaddanapudi S, Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: Randomized placebo-controlled double-blind trial. *J Postgrad Med*; 2009.
4. 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.
5. 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.
6. NICE. Perioperative care in adults [N1]: Evidence reviews for managing acute postoperative pain (NICE guideline NG180: Evidence reviews underpinning recommendations 1.6.1 to 1.6.13 in the NICE guideline). National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
7. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, Leblanc G, Cossi MJ, Neveu X, Turgeon AF, and the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*; 2020.

Protokolli lisa 2. Kliiniline küsimus nr 4a (lapsed): Kas postoperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid või mitte, et saada parem ravitulemus?

Tõendusmaterjali kokkuvõtte nr 4a autor: Kaja-Triin Laisaar

18.10.2022

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

5+2 LISARAVIMIT: Valutuse (ingl *analgesia*) kestus (rescue-ravimi vajaduseni või kui valutugevus 4 või suurem): kaudaalne närviblokaad (peamiselt bupi- või ropivakaiiniga) alakõhu ja uroloogiliste operatsioonide korral (võrgustikmetaanalüüs), lisaravim vs platseebo

94 ^{1,a,b}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^c	väike ^d	väike	puudub	Valutuse kestuse keskmiste erinevused (mille puhul väärtus üle 0 näitab lisaravimi eelist platseebo ees) koos 95% usaldusvahemikuga (mis artiklis 52_Xiong 2022 on esitatud tabelis 2) olid lisaravim vs platseebo järgmised (kokku 94s uuringus): neo 8,91 (7,09; 10,73); dexam 7,31 (6,00; 8,61); dexam 5,89 (4,04; 7,75); mid 5,64 (3,39; 7,90); clo 5,11 (3,95; 6,27); ket 4,73 (3,12; 6,34); Mg 3,73 (0,67; 6,79). Ilmnes sekkumise eelis kontrolli ees (E). Lisaks seati lisaravimid pingeritta selle alusel (kokku 105 uuringu põhjal), kuivõrd nad pikendasid valutuse kestust, kasutades Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) skoori. SUCRA on Bayesi lähenemise korral sekkumiste hierarhia loomisel kasutatav meetod. Mida lähemal on SUCRA skoor 100%-le, seda mõjusam on sekkumine. Lisaravimid järjestusid valutuse kestuse pikendamisel SUCRA skoori alusel järgmiselt: neo 99,0%; dex 88,0%; dexam 68,8%; mid 63,3%; clo 54,8%; ket 46,7%; Mg 33,0%; platseebo 0,4%.	⊕⊕⊕○ Möödukas ^e	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	---	-------------------------------	------------

5+2 LISARAVIMIT: Täiendava valuravi vajadus (patsientide arv, kes said valuravimit vähemalt 1 x 24h jooksul pärast operatsiooni): kaudaalne närviblokaad (peamiselt bupi- või ropivakaiiniga) alakõhu ja uroloogiliste operatsioonide korral (võrgustikmetaanalüüs), lisaravim vs platseebo

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
42 ^{1,b,f}	randomiseeritud uuringud	suur ^g	väga suur ^h	väike	väike	puudub	Täiendava valuravi vajaduse šansside suhted (ingl <i>odds ratio</i>, OR), mille puhul väärtus alla 1 näitab lisaravimi eelist platseebo ees, koos 95% usaldusvahemikuga (mis artiklis 52_Xiong 2022 on esitatud tabelis 3) olid lisaravim vs platseebo järgmised (kokku 42s uuringus): dexam 0,11 (0,04-0,30), dexam 0,11 (0,04-0,33), neo 0,16 (0,06-0,41), Mg 0,20 (0,05-0,78), clo 0,25 (0,13-0,50), ket 0,30 (0,12-0,74), mid 0,42 (0,13-1,40). Statistiliselt oluline erinevus (SOE). Lisaks seati lisaravimid pingeritta selle alusel (kokku 50 uuringu põhjal), kuivõrd nad vähendasid lisaravimi vajadust, kasutades SUCRA skoori. Selle alusel järjestusid lisaravimid järgmiselt: dexam 81,2%, dexam 79,1%, neo 64,5%, Mg 56,5%, clon 45,3%, ket 38,9%, mid 29,2%, platseebo 3,7%.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

5+2 LISARAVIMIT: Täiendava valuravi(mi) vajadus (24 h jooksul pärast operatsiooni tarvitatud atsetaminofeeni annus): kaudaalne närviblokaad (peamiselt bupi- või ropivakaiiniga) alakõhu ja uroloogiliste operatsioonide korral (võrgustikmetaanalüüs), lisaravim vs platseebo

8 ^{1,b,j}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ⁱ	väike ^k	suur ^l	puudub	Valuravimi annuse keskmiste erinevused, mille puhul väärtus alla 0 näitab lisaravimi eelist platseebo ees, koos 95% usaldusvahemikuga (mis artiklis 52_Xiong 2022 on esitatud tabelis 4) olid lisaravim vs platseebo järgmised (kokku 8s uuringus): neo -251,72 (-433,62; -69,81), clo -234,29 (-445,85; -22,73), dexam -218,08 (-424,39; -11,77), ket -181,04 (-446,83; -84,75), Mg -174,72 (-446,63; 97,19). E Lisaks seati lisaravimid pingeritta selle alusel (kokku 10 uuringu põhjal), kuivõrd nad vähendasid lisaravimi vajadust, kasutades SUCRA skoori. Selle alusel järjestusid lisaravimid järgmiselt: neo 69,7%; clo 63,4%; dexam 59,5%; ket 49,8%; Mg 47,2%; platseebo 4,2%.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	------------------------	--------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

5+2 LISARAVIMIT: Operatsioonijärgsed tüsistused (PONV, hüpotensioon, bradükardia, hüpoventilatsioon, sügelus uriinipeetus: kaudaalne närviblokaad (peamiselt bupi- või ropivakaiiniga) alakõhu ja uroloogiliste operatsioonide korral (võrgustikmetaanalüüs), lisaravim vs platseebo

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
94 ^{1,m}	randomiseeritud uuringud	väike ⁿ	väike ⁿ	väike ⁿ	väga suur ^o	puudub	Töörühmale huvipakkunud lisaravimite puhul esines statistiliselt olulisel määral rohkem PONV neostigmiini kasutamisel: platseebo vs neo OR = 0,52 (95% CI, 0,33–0,82). PONV SOE Teiste kõrvaltoimete osas töörühmale huvipakkunud lisaravimite ja platseebo vahel statistiliselt olulist erinevust ei esinenud.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

MAGNEESIUM: Valutugevus (ärkamisruumis (ingl post-anesthesia care unit), operatsioonijärgses varases etapis (4 h) ja hiljem (24 h)): erinevad operatsioonid, Mg erinevad manustamisviisid (vs platseebo või ravita või Mg mittemanustamine)

112 ^p	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^q	väike	väike ^q	puudub	Postoperatiivse valu tugevuse kohta pärines info 15. minutil n = 8, 1 h n = 11 ja 24 h n = 6. Uuringurühmade vahelised standarditud keskmiste erinevused (ingl <i>standardized mean difference</i>, SMD) koos 95% usaldusvahemikuga olid järgmised: ärkamisruumis (0 h) SMD = 0.811 (0.194–1.429); muutus 0-1h SMD = 0.553 (0.065–1.040); varases faasis (4 h) SMD = 0.536 (0.064–1.008) ning muutus 0-4 h SMD = 0.452 (–0.010–0.914) ning hilises faasis (24 h) SMD = 0.342 (–0.360–1.044). See tähendab, et valutugevus oli uuringurühmades statistiliselt oluliselt erinev (Mg-rühmas väiksem) nii vahetult pärast operatsiooni kui varases operatsioonijärgses etapis, mitte aga enam hilisemas etapis. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	--------------------	--------	---	---------------	------------

MAGNEESIUM: Täiendava valuravi vajadus -- aeg esimese valuravimini: erinevad operatsioonid, Mg erinevad manustamisviisid (vs platseebo või ravita või Mg mittemanustamine)

92 ^p	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^q	väike	väike	puudub	Kaasatud uuringutes vähenes Mg-rühmas aeg täiendava valuravini statistiliselt oluliselt rohkem kui kontrollrühmas: SMD = –1.222 (95% CI –2.345–0.098). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

MAGNEESIUM: Täiendava valuravi vajadus -- valuvaigisti tarvitamine: erinevad operatsioonid, Mg erinevad manustamisviisid (vs platseebo või ravita või Mg mittemanustamine)

92 ^p	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^q	väike	väike	puudub	Kaasatud uuringutes oli kontrollrühmas valuvaigisti tarvitamine statistiliselt oluliselt suurem kui Mg-rühmas: SMD = 1.144 (95% CI 0.370-1.917). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

MAGNEESIUM: Täiendava valuravi vajadus -- nn resque-ravimi tarvitamise esinemine (ingl incidence): erinevad operatsioonid, Mg erinevad manustamisviisid (vs platseebo või ravita või Mg mittemanustamine)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
9 ^{2,p}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^q	väike	väike	puudub	Kaasatud uuringutes oli kontrollrühmas täiendava valuravi ehk nn <i>rescue</i> -ravi vajadus statistiliselt oluliselt suurem kui Mg-rühmas: RR = 1.991 (95% CI 1.385–2.862). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

DEKSMEDETOMIDIIN: Valutuse (hinnatuna erinevate valutugevuse instrumentidega) kestus: dexm lisaks kaudaalsele närviblokaadile bupivakaiiniga

10 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^r	suur ^s	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^t	Valutus dexm + bu rühmas kestis keskmiselt 13.83 h ja kontrollrühmas 5.81 h ning uuringurühmade vaheline erinevus oli statistiliselt oluline (SMD = 3.19 (95% CI 2.16–4.22)). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
							Dexm annuse 1 vs 2 mikrogrammi kg kohta võrdlemisel valutuse kestuses statistiliselt olulist vahet ei olnud.		

DEKSMEDETOMIDIIN: Valuravi vajamise tõenäosus seda vajanud patsientide arvu põhjal erineva aja (6, 12 ja 24 h) möödudes: dexm lisaks kaudaalsele närviblokaadile bupivakaiiniga

10 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^r	suur ^s	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^t	Valuravi vajamise tõenäosus oli dexm+bu rühmas vs bu-rühmas statistiliselt oluliselt väiksem nii 6ndal, 12ndal kui 24ndal tunnil [vastavalt RR = 0.093 (95% CI 0.051, 0.170), p < 0.001; RR = 0.502 (95% CI 0.321, 0.786), p = 0.003 ning RR = 0.657 (95% CI 0.507, 0.853), p = 0.002. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--	---	--------------------	------------

DEKSMEDETOMIDIIN: Kõrvaltoimed (iiveldus ja oksendamine): dexm lisaks kaudaalsele närviblokaadile bupivakaiiniga

6 ^{3,u}	randomiseeritud uuringud	suur ^v	suur ^s	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^t	Kõrvaltoimete (iiveldus ja oksendamine) tekke tõenäosuse osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud: RR = 0.96 (95% CI 0.58–1.58), p > 0.05. Statistiliselt mitteoluline erinevus (SMOE).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--	---	--------------------	------------

DEKSAMETASOON: Valutuse kestus: dexta lisaks kaudaalsele närviblokaadile; IV või kaudaalselt manustatuna (hinnatud eraldi); erinevad operatsioonid

14 ^{4,w}	randomiseeritud uuringud	suur ^x	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^y	Kaudaalse dexta kasutamisel (uuringuid 9, n = 620) oli valutuse kestus dexta-rühmas statistiliselt oluliselt suurem: kaalutud keskmiste erinevus (ingl <i>weighted mean difference</i> , WMD = 5.43 (95% CI 3.52–7.35) tundi. IV dexta kasutamisel (uuringuid 5, n = 364) oli valutuse kestus dexta-rühmas statistiliselt oluliselt suurem: WMD = 5.51 (95% CI 3.56–7.46) tundi. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
							^z		

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

DEKSAMETASOON: Valutugevus 10-punkti skaalal erinevatel ajahetkedel (0, 6, 12, 24, 48 h): dexta lisaks kaudaalsele närviblokaadile; IV või kaudaalselt (hinnatud koos) manustatuna; erinevad operatsioonid

7 ^{4,aa}	randomiseeritud uuringud	suur ^x	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^y	Valutugevus dexta-rühmas oli võrreldes kontrollrühmaga väiksem 6 h juures (WMD = -1.31; 95% CI -2.07 kuni -0.54), (n = 6) ja 24 h juures (WMD = -0.80; 95% CI -1.37 kuni -0.24 (n = 5) SOE , kuid 0 h (n = 6), 12 h (n = 4) ja 48 h (n = 2) juures statistiliselt olulist vahet ei olnud. SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--	--	---------------	------------

DEKSAMETASOON: Täiendava ravi (ingl narcotic rescue analgesia) vajadus: dexta lisaks kaudaalsele närviblokaadile; IV või kaudaalselt (hinnatud koos) manustatuna; erinevad operatsioonid

5 ^{4,aa}	randomiseeritud uuringud	suur ^x	suur ^{ab}	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^y	Täiendava narkootilise päästeravimi vajaduse (ärkamisruumis) tõenäosus dexta-rühmas oli võrreldes kontrollrühmaga väiksem RR = 0.30 (95% CI, 0.18–0.51); NNT = 5 (95% CI 4–7) (n = 5). Erinevus jäi statistiliselt oluliseks ka siis, kui vaadati eraldi dexta kaudaalselt ja IV manustamist. Päästeravimi vajadus oli dexta rühmas statistiliselt oluliselt väiksem ka hiljem ehk ärkamisruumist lahkumise järel, kuid alarühmades (kaudaalselt ja IV manustamisel) enam mitte. Viies uuringus oli võrreldud ka päästeravimi annuseid ning dexta-rühma patsiendid vajasisid statistiliselt oluliselt vähem annuseid kui kontrollrühma patsiendid: -0.92 annust (95% CI -1.26 kuni -0.59). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------	--	---	--------------------	------------

DEKSAMETASOON: Kõrvaltoimed: dexta lisaks kaudaalsele närviblokaadile; IV või kaudaalselt (hinnatud koos) manustatuna; erinevad operatsioonid

9 ^{4,aa}	randomiseeritud uuringud	suur ^x	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^y	Dexta-rühmas esines (kontrollrühmaga võrreldes) statistiliselt oluliselt vähem PONVi: RR = 0.47 (95% CI 0.30–0.73), NNTB = 11 (95% CI 8–21) (n = 9). Ülejäänud kõrvaltoimete: sügelus (n = 3), uriinipeetus (n = 4), bradükardia (n = 3), residuaalne motoorne blokk (n = 2) ja hingamispeetus (n = 3) osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud (ning vastavaid juhte registreeriti uuringutes vaid üksikud). Dexta kõrvaltoimetest hindas vere glükoosisisaldust vaid 1 uuring, kus uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei nähtud. PONV SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--	---	---------------	------------

KETAMIIN: opioidi tarvitamine (standarditud annuses) posteoperatiivses perioodis

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
4 ⁵ ac	randomiseeritud uuringud	väga suured	väike	väike	väike	puudub	Kui MAS tervikuna (täiskasvanutel ja lastel kokku) leidi, et lisaravimina ketamiini kasutades oli opioidi vajadus statistiliselt olulisel väiksem, siis lapsi kaasanud uuringute põhjal tehtud MAS uuringurühmade vahel erinevust ei nähtud: SMD = +0,173 (95% CI -0,147 kuni + 0,492). Autorid ise põhjendasid seda eelkõige sellega, et laste uuringutes oli operatsiooniks valdavalt tonsillektoomia, mis mõjutas uuringutulemust (ketamiini mõju) rohkem kui uuritavate vanus. Nimelt ei ilmnenud ketamiini mõju ka täiskasvanuid ja lapsi kokku võttes just üksnes pea- ja kaelapiirkonna operatsioonide korral. SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Valutuse kestuse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 105 uuringut (6455 patsiendiga) aastaist 1991-2021. Samas platseebo-võrdlused pärinesid 103st uuringust (klonidiin = clo 29, deksametasoon = dexta 9, deksmedetomidin = dexm 22, fentanüül = fen 7, ketamiin = ket 12, magneesium = Mg 3, midasolaam = mid 7, morfiin = mor 2 ja neostigmiin = neo 12), millest Eesti juhendi koostajatele ei pakkunud antud kliinilise küsimuse kontekstis huvi opioidid (mor, fen), mistõttu pärines tõendusmaterjal kokkuvõttes 94 üksikuuringust.
- Sellesse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 10 Xiong 2022 uuringus huvi pakkunud lisaravimit: klonidiin, deksmedetomidin, deksametasoon, fentanüül, ketamiin, magneesium, midasolaam, morfiin, neostigmiin, tramadool; ei kaasatud sufentanüüli ja buprenorfiini, mille kohta olid vaid üksikud uuringud.
- Seitsmest lisaravimist, mida puudutavad uuringud võrgustikmetaanalüüsis kaasati ja mis Eesti juhendi koostajatele huvi pakkusid, oli kahe ravimi uuringute (ket 12 ja Mg 3) puhul tõenduse ebakõla ehk uuringute heterogeensus väga suur. Teiste lisaravimite uuringud ei olnud heterogeensed.
- V.a. midasolaam vs platseebo uuringutes (7 uuringut), kus tõenduse kaudsus oli väikse asemel suur.
- Konkreetselt 7 lisaravimit puudutavates uuringutes oli tõendatuse aste kokkuvõtte järgmine: kõrge -- clo 29, dexta 9, dexm 22, neo 12; mõõdukas -- mid 7; madal -- ket 12 ja Mg 3.
- Valutuse kestuse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 50 uuringut (2670 patsiendiga) aastaist 1991-2021. Samas platseebo-võrdlused pärinesid 47st uuringust (klonidiin = clo 12, deksametasoon = dexta 4, deksmedetomidin = dexm 5, fentanüül = fen 4, ketamiin = ket 7, magneesium = Mg 2, midasolaam = mid 7, morfiin = mor 1 ja neostigmiin = neo 5), millest Eesti juhendi koostajatele ei pakkunud antud kliinilise küsimuse kontekstis huvi opioidid (mor, fen), mistõttu pärines tõendusmaterjal kokkuvõttes 42 üksikuuringust.
- 42st uuringust 18s hinnati uuringusisene nihke tõenäosus suureks.
- Seitsme lisaravimi, mida puudutavad uuringud (vs platseebo) võrgustikmetaanalüüsis kaasati ja mis Eesti juhendi koostajatele huvi pakkusid, 42st otse võrdluse ehk ravim vs platseebo uuringust hinnati heterogeensus väga suureks 26s uuringus.
- Valuravimi vajaduse (atsetaminofeeni annus 24 h jooksul pärast operatsiooni) pärinesid andmed 10st uuringust, tööriühmale huvipakkunud ravimite oli andmeid 5 kohta kokku 8st uuringust.
- Viiest võrdlusest (uuringutes vs platseebo), mille kohta oli kokku 8 uuringut, hinnati 6s heterogeensus väga suureks
- Ühes võrdluses (ket vs platseebo) hinnati kaudsus suureks (8st uuringust 1s).
- Vii ravimi võrdluses vs platseebo ehk kokku 8st uuringust ühes (Mg 1) hinnati ebatäpsus suureks ja ühes (ket 1) väga suureks.
- Kõrvaltoimetest oli kõige rohkem infot PONV kohta (n = 94). Teised kõrvaltoimed: hüpotensioon (n = 40), bradükardia (n = 41), hüpoventilatsioon (n = 43), sügelus (n = 28), uriniipeetus (n = 40). Samas oli uuringute arv, millest saadi infot tööriühmale huvi pakkunud lisaravimite kohta, kõigi kõrvaltoimete puhul väiksem.
- Et siinkohal on tabeli ühele reale kokku võetud kõik kõrvaltoimed, siis teatud kõrvaltoimete puhul võis üksikutes uuringutes seda probleemi esineda, kuid summa summarum sekretariaat selle tõttu tõendatuse astet ei langetanud.
- Kõigi kõrvaltoimete puhul oli enamikus uuringutes ebatäpsus väga suur.
- Vihmavari-ülevaatesse kaasati 3 SR&MA, millesse omakorda 26 RCTd. Siinkohal on toodud uuringute arv, milles oli hinnatud seda tulemusnäitajat.
- Detailset ülevaadet kaasatud uuringute tõendatuse astme kohta artiklis esitatud ei ole. Eeldatavasti on see info olemas artikli e-lisades, millest osale ei pääse faili-formaadi tõttu ligi. Koondhinnang kõigi kaasatud SR&MA puhul selle tulemusnäitaja puhul on kokkuvõttes madal. Siinkohal täitis sekretariaat tõendatuse ebakõla (mis oli artiklist kättesaadava info alusel väga suur) lahtri nii, et koondhinnang vastab vihmavari-ülevaates esitatud hinnangule. Samas ei ole teada, kas uuringutes võis veel mõne kriteeriumi osas probleeme esineda.
- 10st uuringust 9s oli probleemiks tulemuste avaldamisest tekkida võinud nihe (ingl reporting bias), ühes oli probleeme valimi moodustamisel ja ühes oli tõenäoliselt muu nihe.
- Uuringud erinesid dexta annuse poolest, kuid heterogeensus ei kadunud ka nende jagamisel sahte alarühma (vastavalt 1 ja 2 mikrogrammi kg kohta).
- Lehterdiagramm ja Eggeri diagramm viitavad suurele avaldamisnihele.
- Sellesse SR&MA kaasatud 10st uuringust oli kõrvaltoimeid hinnatud kokku 6s.
- 6st uuringust 6s oli probleemiks tulemuste avaldamisest tekkida võinud nihe (ingl reporting bias), ühes oli probleeme valimi moodustamisel ja ühes oli tõenäoliselt muu nihe.
- Kaudaalselt manustatud dexta n = 9, IV manustatud dexta n = 5.
- Enamikus kaasatud uuringutest esines randomiseerimise, allocation concealment, pimendamise osas ebaselgust, üksikutes uuringutes oli probleeme andmete täielikkuse ja avaldamisega.
- Kõik uuringud näitasid huvipakkuva sekkumise (lisaravimi dexta kasutamise) eelseid, mistõttu võib arvata, et esines avaldamisnihe.
- Ingl weighted mean difference, WMD on: In a meta-analysis, when study results measured using the same scale are being combined, the difference between two means, weighted by the precision of the study (teisistõnu variance).
- SRsse kaasati 14 uuringut, kuid siin lahtris on ära toodud uuringute arv, milles oli seda tulemusnäitajat hinnatud.

ab. Osas selle tulemusnäitaja alla koondatud näitajate kohta infot andnud uuringute puhul oli heterogeensus suur.

ac. Kokkuvõttes 47 uuringut kaasanud SR&MAs käsitles lapsi vaid 4 uuringut. Lapsi oli suures osas kaasatud veel 17-sse uuringusse, mille andmeid kasutati lisa-analüüsis (lisa-MAs), mille kohta artiklis täpsemat infot (peale lühikese tekstilõigu) esitatud ei ole.

ad. Kõigi SR uuringute kui tõendusmaterjali kvaliteeti on hinnatud, kuid konkreetse (täpsemalt kahe) MA puhul ei ole kaasatud uuringute kvaliteedihinnangud kokku võetud. Siinkohal antud hinnang tugineb nende SRsse kaasatud uuringute kvaliteedi-hinnangutel, mille pealkirjas on mainitud lapsi.

Viited

- 1.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.
- 2.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.
- 3.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.
- 4.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.
- 5.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.