



Ravijuhendi „Perioperatiivne ägeda valu käsitus” töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 8

12.12.2022

Videokoosolek (Teams'i keskkonnas) kell 13.00–17.00

Osalesid töörühma juht Kaire Pakkonen ja liikmed Maria Rebo, Juri Karjagin, 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 liige Veronika Palmiste-Kallion

Töörühma 9 liikmest oli kohal 8 – 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 4 arutelu

2.1. Küsimusele „Kas postoperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid või mitte, et saada parem ravitulemus?“ vastamisel jätkus laste käsitlust puudutav arutelu töörühmale 18.10.2022 ette saadetud (eeltäidetud) soovitusel koostamise tabeli põhjal. Koosolekul käidi sekretariaadi juhi eestvõttel ühiselt läbi teaduslik tõendusmaterjal ja teised kriteeriumid, mida soovitusel koostamisel arvesse võetakse ning tabelis lisati objektiivsele infole 'täiendavate kaalutluste' alla töörühma kogemustel põhinev oluline info (vt protokollis lisa 1).

Töörühm koostas lapsi puudutava soovitusel: Perioperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid (deksmedetomidin, deksametasoon, klonidiin, ketamiin, magneesium, lidokaiin) rutiinselt ärge kasutage. Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

2.2. Lisaravimite kasutamise kohta täiskasvanutel oli sekretariaat samuti GRADEpro programmis koostanud nii tõendusmaterjali kokkuvõtte kui (eeltäidetud) soovitusel koostamise tabelid. Koosolekul käidi sekretariaadi juhi eestvõttel ühiselt läbi teaduslik tõendusmaterjal (vt protokollis lisa 2) kui teised kriteeriumid, mida soovitusel koostamisel arvesse võetakse ning millesse sekretariaat töörühmal pärast koosolekut süveneda palub. Soovitusel koostamise tabel täiendatakse ja täiskasvanuid puudutava soovituseni jõutakse järgmisel koosolekul.

3. Kliinilise küsimuse nr 2 arutelu

Küsimusele „Kas perioperatiivses perioodis kasutada alla 18-aastaselt patsiendil ägeda valu ravis koksiibi või mitte, et saada parem ravitulemus?“ vastamiseks oli sekretariaat GRADEpro programmis koostanud tõendusmaterjali kokkuvõtte ja (eeltäidetud) soovitusel koostamise tabelid. Mh oli töörühma liikme Jana Lassiga koos üle vaadatud asjakohaste ravimite (koksiibide) saadavus Eestis ja lastel kasutamise näidustused/piirangud (vastavalt ravimite tooteomaduste kokkuvõtetele) ning see info lisatud soovitusel koostamise tabelisse.

Koosolekul käidi sekretariaadi juhi eestvõttel ühiselt läbi nii teaduslik tõendusmaterjal (vt protokoll lisa 3) kui teised kriteeriumid, mida soovitusel koostamisel arvesse võetakse ning soovitusel koostamise tabelisse lisati objektiivsele infole 'täiendavate kaalutluste' alla töörühma kogemustel põhinev oluline info (vt protokoll lisa 4).

Töörühm koostas soovitusel: Perioperatiivses perioodis alla 16-aastase patsiendi ägeda valu ravis koksiibi pigem ärge kasutage. Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste

4. Tervishoiukorralduslike küsimuste käsitlemine

Töö tervishoiukorralduslike küsimustega toimub koosolekute vahel elektroonselt. Sekretariaadi juht kontakteerub konkreetsete küsimuste juurde nimetatud töörühma liikmetega, kellega koos valmistatakse kogu töörühmale ette igale küsimusele vastamise kava (mustand).

5. Järgmine koosolek

Järgmise koosoleku aeg (jaanuaris 2023) lepatakse kokku *doodle*-küsitluses pärast koosolekut. Mh tuleb arutlusele ravijuhendi rakenduskava.

Protokolli lisa 1. Kliiniline küsimus nr 4 (lapsed): Kas postoperatiivses perioodis kasutada patsiendil ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid või mitte, et saada parem ravitulemus?
Soovituse kostamise kokkuvõtte nr 4A (lapsed) autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

Problem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ 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 kontrollnimekiri). 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 üksikhaaval 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: deksmedetomidin (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	Puuduvad.

	ravimite rutiinse kasutamise kohta teha ei saa. Pealegi oli neist 17st uuringust 10 kaasatud ka värskemasse ja tunduvalt suuremasse NMAse (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 NMAse (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	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
- o Tühine • Väike - o Keskmine - o Suur - o Varieerub - o 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: VALUTUGEIVUS Ühest erinevate operatsioonide korral lisaravimina Mg kasutamise vihmavari-ülevaatest koos metaanalüüsiga (10) selgus, et Mg-rühmas oli valutugevus <u>vahetult pärast operatsiooni ja varases operatsiooni järgses 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</u> uuringurühmade vahel <u>erinevus puudus</u> (1). VALUTUSE KESTUS Ühest suurest võrgustikmetaanalüüsist (ingl network metaanalysis, NMA) (3) selgus, et otse võrdluses platseeboga <u>kestab</u> kaudaalse närviblokaadi puhul valutus <u>kauem</u> nii neo, dexm, dexa, mid, clo, ket kui Mg lisamisel raviskeemi. Võrgustikanalüüs 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	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 operatsiooni järgses valuravis on <i>off-label</i>. Positiivne mõju oli veel ka lisaravimite ket, clo, Mg ja ka mid kasutamisel.

	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 tekstis 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>resque-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).	
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 otsevõrdluses 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>.	IV manustamine -- manustamisviis toob kaasa oma ohud (koht, tehnika jmt). Töörühmale teadaolevalt on välja antud ameltik hoiatus, et dexm suurendab intensiivravi patsientidel suurendab suremust.

	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 tööühmale huvipakkunud lisaravimite kasutamisel (otsevõrdluses 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 erinevusi ei esinenud. Dexa mõju vere glükoosisaldusele hindas vaid 1 uuring ning ka selles osas ei nähtud uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.	
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
• Väga madal ○ Madal ○ Keskmine ○ Suur ○ 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	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub • Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Tööühma 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 vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ 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 tooteomaduste kokkuvõttest.

Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ 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 öe 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 KAALUTLUSED
☐ 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 KAALUTLUSED
☐ 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 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	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühma hinnangul ei seaks lisaravimite kasutamine ühtki patsientide alarühma ebavõrdsesse seisu ehk jäta n-ö vaeslapse ossa.
Vastuvõetavus Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ 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 KAALUTLUSED
○ 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

Periooperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravis valuvaigistitele lisaks lisaravimeid (deksmedetomidin, deksametasoon, klonidiin, ketamiin, magneesium, lidokaiin) rutiinselt ärge kasutage. Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

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, Vandebeek 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.

NB! Ajakohastatud juhendist eemaldatakse lisaravimite tabel!

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

Tõendusmaterjali kokkuvõtte nr 4B (täiskasvanud) autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

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

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 6 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal (100 palli), erinevad operatsioonid

9 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^b	väike	suur ^c	puudub	n = 579 (289 lidokaiini- ja 290 kontrollrühmas). 6 h juures oli valutugevus lidokaiini saanutel statistiliselt oluliselt väiksem: kaalutud keskmiste erinevus (ingl <i>weighted mean difference</i> , WMD) = -8,70 (95% CI -16,19 kuni -1,21). Uuringurühmade vahel statistiliselt oluline erinevus (SOE).	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 12 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

6 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^d	väike	suur ^c	puudub	n = 389. 12 h juures oli valutugevus lidokaiini saanutel statistiliselt oluliselt väiksem: WMD = -6,52 (95% CI -12,129 kuni -0,91). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 24, 48, 72 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

1 ^e	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^f	väike	väike	puudub	24 h uuringuid 10 (n = 637), WMD = -2,04 (95% CI -4,40 kuni 0,32); 48 h uuringuid 8 (n = 537), WMD 0,28 (95% CI -1,35 kuni 1,91); 72 h uuringuid 3 (n = 160), WMD = -3,11 (95% CI -8,73 kuni 2,51). Valutugevuse osas uuringurühmade vahel statistiliselt mitteoluline erinevus (SMOE). Tundlikkuse analüüs näitas, et kõhuõõne operatsioonide korral oli lidokaiinil valutugevusele positiivne mõju ka pärast 12 h.	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 6 h postop valutugevus kõhmisel, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

7 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^g	väike	suur ^c	puudub	n = 410, WMD = -11,19 (95% CI -17,73 kuni -4,65). Kõik peale ühe olid kõhuõõne operatsioonid. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 12 h postop valutugevus kõhmisel, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

4 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^g	väike	suur ^c	puudub	n = 280, WMD = -7,44 (95% CI -14,24 kuni -0,63). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

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

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 24 h postop valutugevus kõhimisel, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

6 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^h	väike	suur ^c	puudub	n = 380, WMD = -6,94 (95% CI -12,87 kuni -1,01). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 48, 72 h postop valutugevus kõhimisel, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

1 ^e	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^f	väike	suur ^c	puudub	48 h uuringuid 5 (n = 300), WMD = -1,85 (95% CI -4,05 kuni 0,35); 72 h uuringuid 3 (n = 160), WMD = -1,48 (95% CI -7,02 kuni 4,06). SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 6 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel (ingl movement), hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

2 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ⁱ	väike	suur ^c	puudub	n = 130, WMD = -9,56 (95% CI -17,31 kuni -1,80). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	---	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 12 h, 24 h, 28 h, 72 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

1 ^a	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^f	väike	suur ^c	puudub	12 juures 1 uuring, SMOE . 24 h ja 48 h 3 uuringut (n = 188). WMD vastavalt -5,23 (95% CI -16,73 kuni 6,28) ning -4,76 (95% CI -18,51 kuni 8,99). SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	--------	---	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: 6 h postop opioidi vajadus (10 mg morfiinile ekvivalentes annuses)^j

12 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	n = 690, keskmine morfiini annus kontrollrühmas oli 46,4 mg. Sekkumisrühmas oli see 8,4 mg võrra väiksem: WMD = -8,44 (95% CI -11,32 kuni -5,56). SOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo (valdavas osas kaasatud uuringuist) või standardravi: postop iiveldus ja oksendamine

12 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	n = 617, avaldumus sekkumisrühmas statistiliselt olulisel määral väiksem -- 25% vs 35%: RR = 0,71 (95% CI 0,57-0,90). SOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 6 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

11 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väga suur ^m	väike	väike	puudub	n = 680, WMD = -8,07 mm (95% CI -14,69 kuni -1,49). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

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

LIDOKAIIN vs platseebo: 6 h postop valutugevus tegevuse (ingl *activity*) korral, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

7 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väga suur ⁿ	väike	väike	puudub	n = 420, WMD = -10,56 mm (95% CI - 16,89 kuni -4,23). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 24 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

13 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väga suur ^o	väike	väike	puudub	n = 790, WMD = -4,41 (95% CI -7,70 kuni -1,13). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 24 h postop valutugevus tegevuse korral, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

9 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	suur ^p	väike	väike	puudub	n = 508, WMD = -4,04 mm (95% CI - 8,00 kuni -0,09). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 72 h postop valutugevus rahuolekus, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

8 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	suur ^q	väike	väike	puudub	n = 412, WMD = -3,21 (95% CI -7,82 kuni 1,10). SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 72 h postop valutugevus tegevuse korral, hinnatuna VAS-skaalal (100 mm), kõhuõõne operatsioonid

8 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	suur ^q	väike	väike	puudub	n = 412, WMD = -1,83 (95% CI -5,00 kuni 1,35). SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: kumulatiivne opioidi vajadus 48 h jooksul, kõhuõõne operatsioonid^r

14 ^{2,k}	randomiseeritud uuringud	suur ^l	suur ^s	väike	väike	puudub	n = 787, WMD = -7,04 (95% CI -10,40 kuni -3,68). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: iiveldus ja oksendamine, kõhuõõne operatsioonid

2 ^t	randomiseeritud uuringud	suur ^l	väike	väike	väike	puudub	Analüüsis jagati tulemusnäitaja iiveldusega vs iivelduseta, kuigi iivelduse kohta saadi andmed 10st, oksendamise kohta 7st uuringust ning iiveldust ja oksendamist oli hinnatud koos 2 uuringut. Lidokaiini rühmas esines iiveldust 19%-l ja kontrollrühmas 24%-l: RR = 0,76 (95% CI 0,58 kuni 0,99). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 2 h postop valutugevus rahuolekus, *pain numerical rating score* (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid^u

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
8 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^x	väike	väike	puudub	n = 430, WMD = -1,14 (95% CI -1,87 kuni -0,41), p = 0,002. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

LIDOKAIIN vs platseebo: 12 h postop valutugevus rahuolekus, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

6 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^y	väike	väike	puudub	n = 317, WMD = -1,09 (95% CI -1,67 kuni -0,51), p = 0,0002. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 24 h postop valutugevus rahuolekus, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

10 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^z	väike	väike	puudub	n = 538, WMD = -0,42 (95% CI -0,76 kuni 0,08), p = 0,02. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 48 h postop valutugevus rahuolekus, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

7 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{aa}	väike	väike	puudub	n = 349, WMD = 0,15 (95% CI -0,28 kuni 0,58), p = 0,5. SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 2 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

4 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{ab}	väike	väike	puudub	n = 254, WMD = -0,81 (95% CI -2,05 kuni 0,42), p = 0,2. SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 12 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

3 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{ac}	väike	väike	puudub	n = 190 patients, WMD = -1,15 (95% CI -1,97 kuni -0,32), p = 0,006. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 24 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

6 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{ad}	väike	väike	puudub	n = 343 WMD = -0,69 (95% CI -1,39 kuni 0,01), p = 0,05. SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 48 h postop valutugevus liigutamisel/liikumisel, pain numerical rating score (NRS) alusel, laparoskoopilised operatsioonid

7 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{ae}	väike	väike	puudub	n = 349 patients, WMD = 0,15 (95% CI -0,28 kuni 0,58), p = 0,5. SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: 24 h opioidi vajadus, laparoskoopilised operatsioonid

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
6 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	suur ^{ef}	väike	väike	puudub	n = 355, WMD -7,62 mg (95% CI -12,37 kuni -2,86), p = 0,002. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE

LIDOKAIIN vs platseebo: kumulatiivne opioidi vajadus, laparoskoopilised operatsioonid

8 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väga suur ^{eg}	väike	väike	puudub	n = 430 patients, WMD = -5,93 mg (95% CI -11,07 kuni -0,79), p = 0,02. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

LIDOKAIIN vs platseebo: iiveldus ja oksendamine, laparoskoopilised operatsioonid

12 ^{3,v}	randomiseeritud uuringud	väike ^{ah}	väike	väike	väike	puudub	n = 647, OR = 0,52 (95% CI 0,35 kuni 0,75), p = 0,003. SOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	---------------------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): postop valutugevus (VAS, NRS või Verbal Rating Scale VRS) puhkeolekus 1-4 h jooksul. erinevad operatsioonid

23 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	suur ^f	väike	väike	puudub	n=1 286, MD = -0,84 (95% CI -1,10 kuni -0,59). VAS 0-10 cm. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): postop valutugevus (VAS, NRS või Verbal Rating Scale VRS) puhkeolekus 24 h postop, erinevad operatsioonid

25 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 1393, MD = -0,34 (95% CI -0,57 kuni -0,11). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): postop valutugevus (VAS, NRS või Verbal Rating Scale VRS) puhkeolekus 48 h postop, erinevad operatsioonid

19 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 1 077, MD = -0,22 (95% CI -0,47 kuni 0,03). SMOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): iiveldus ja oksendamine, vahetult postop (PACU), erinevad operatsioonid

7 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väike	väike	väike	puudub	n = 440. Kontrollrühmas esines iiveldust ja oksendamist statistiliselt oluliselt rohkem kui lidokaiinirühmas: RR = 0,72 (95% CI 0,53 kuni 0,99). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): iiveldus ja oksendamine, postop 72 h, erinevad operatsioonid

21 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väike	väike	väike	puudub	n = 1084. Kontrollrühmas esines iiveldust ja oksendamist statistiliselt oluliselt rohkem kui lidokaiinirühmas: RR = 0,82 (95% CI 0,70 kuni 0,97). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

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

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): opioidi vajadus vahetult postop (PACU), erinevad operatsioonid

18 ^d	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väike	väike	väike	puudub	n = 1001. Opioidi vajadus Mg-rühmas statistiliselt oluliselt enam vähenenud: MD = -4,17 (95% CI -6,40 kuni -1,94) mg. SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

LIDOKAIIN IV alustatud intraoperatiivselt enne nahalõiget (vs platseebo või ravita/mittemanustamine või epiduraalanalgeesia): opioidi vajadus kogu postoi perioodil, erinevad operatsioonid

29 ^d	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 1553. Opioidi vajadus Mg-rühmas statistiliselt oluliselt enam vähenenud: MD = -5,36 (95% CI -7,12 kuni -3,59) mg. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 2 h postop valu tugevus (VAS) puhkeolekus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid^{di}

19 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väga suur ^{am}	väike	väike	puudub	n = 2040, 2 h MD = -0,49 (95% CI -0,83 kuni -0,15), p = 0,005. SOE Lisaks oli 2s uuringus hinnatud 2 h valutugevust ka liigutamisel, kuid selles uuringurühmade vahel olulist erinevust ei nähtud.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	--------------------	-------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 24 h postop valu tugevus (VAS) puhkeolekus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

28 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väga suur ^{an}	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^{ao}	n = 3781, MD = -0,48 (95% CI -0,62 kuni -0,35) p < 0.00001. SOE Samane oli tulemus ka 4s uuringus, kus hinnati 24 h valutugevust liigutamisel.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	--------------------	-------------------------	-------	-------	---	---	--------------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 48h postop valu tugevus (VAS) puhkeolekus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

6 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	väike	väike	väike	puudub	n = 393, MD = -0,35 (95% CI -0,47 kuni -0,24), p < 0.00001. SOE Samas neist 3s uuringus, kus olid andmed ka 72 h kohta, uuringurühmade vahel enam statistiliselt olulist erinevust ei nähtud.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 2 h opioidi kasutus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid^d

9 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{ai}	suur ^{ap}	väike	väike	puudub	n = 978, MD = -0,87 (95% CI -1,40 kuni -0,33), p = 0,002. Võrreldes kontrollrühmaga on see 13%-line opioidi tarvitamise vähenemine. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 24 h opioidi kasutus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
14 ^{5,ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väga suur ^{aq}	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatatus ^{ao}	n = 215, MD = -2,33 (95% CI -4,39 kuni -0,26), p = 0,03. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: opioidi (nn *rescue analgesic*) vajadus, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

19 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väike	väike	puudub	n = 2230, RR = 0,80 (95% CI 0,69 kuni 0,93) p = 0,004). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: infektsiooni teke, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

14 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väike	väike	puudub	n = 1449. 14st uuringust 11s ei registreeritud kummaski uuringurühmas infektsioonijuhete ning 3s, kus neid esines, ei olnud uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust: RR = 0,63 (95% CI 0,23 kuni 1,69), p = 0,36. SMOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	--

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 12 h veresuhkur diabeedi dgn-ta inimestel, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

3 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	suur ^{ar}	väike	väike	puudub	n = 258, MD = 0,64 mmol liitris (95% CI -0,23 kuni 1,52), p = 0,15. SMOE	⊕⊕○○ Madal	
----------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-------	-------	--------	---	---------------	--

DEKSAMETASOON ühekordselt vs platseebo või muu antiemeetiline ravim perioperatiivselt: 24 h veresuhkur diabeedi dgn-ta inimestel, üldanesteesias tehtud erinevad operatsioonid

2 ⁵	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väike	väike	puudub	n = 203, dexta rühmas veresuhkru väärtus kõrgem: MD = 0,39 mmol liitris (95% CI 0,04 kuni 0,74), p = 0,03). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	--

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): 12 h postop valu tugevus (11-punktiline VAS)

3 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^{as}	väike	suur ^{at}	puudub	n = 162, valutugevus dexta rühmas statistiliselt oluliselt väiksem: MD -1.24 (95% CI -2,44 kuni -0,04). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	--------------------	-------	--------------------	--------	--	---------------	------------

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): 24 h postop valu tugevus (11-punktiline VAS)

5 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^{au}	väike	suur ^{at}	puudub	n = 257, MD = -1.26 (95% CI -2,23 kuni -0,29). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	--------------------	-------	--------------------	--------	---	---------------	------------

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): 48 h postop valu tugevus (11-punktiline VAS)

3 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^c	puudub	n = 172, MD = -0,18 (95% CI -0,80 kuni 0,44). SMOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	------------

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

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): opioidi tarvitamine postop 24 h jooksul (erinevates uuringutes, kas kui VAS < 4 või vajadusel)

5 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^c	puudub	n = 287, opioidi tarvitati dexta rühmas statistiliselt oluliselt vähem: MD = -6,58 mg (95% CI -10,56 kuni -2,60). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	------------------	------------

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): opioidi tarvitamine postop 48 h jooksul (erinevates uuringutes, kas kui VAS < 4 või vajadusel)

1 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^c	puudub	n = 46, MD = -22,50 mg (95% CI -5,15 kuni -39,85). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	------------

DEKSAMETASOON IV vs platseebo perioperatiivselt (lisaks perifeersele närviblokaadile): blokaadiga mitteseotud kõrvaltoimed (sh iiveldus ja oksendamine)

5 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	n = 258, kõrvaltoimete RR = 1,23 (95% CI 0,38 kuni 3,97). SMOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): < 6 h valutugevus (VAS 0-10), erinevad operatsioonid

25 ^{7,av}	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^{aw}	väike	väike	puudub	n = 1505 (sekkumisrühmas 795 / kontrollrühmas 710), kontrollrühmas oli keskmine valutugevus 4,08 ning sekkumisrühmas statistiliselt oluliselt väiksem: riskide erinevus (ingl risk difference, RD) = 1,06 (1,72 kuni 0,41) palli väiksem. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): 6-24 h valutugevus (VAS 0-10), erinevad operatsioonid

31 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^{aw}	väike	väike	puudub	n = 2355 (1269/1086), kontrollrühmas oli keskmine valutugevus 2,94 ning sekkumisrühmas statistiliselt oluliselt väiksem: RD = 0,68 (0,96 kuni 0,41) palli väiksem. SOE, kuid kliiniliselt mitteoluline erinevus (KMOE).	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------------------------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): iiveldus ja oksendamine, erinevad operatsioonid

32 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^{aw}	puudub	n = 1949 (1026/923), iivelduse ja oksendamise tekke tõenäosus väiksem ketamiini kasutamisel -- RR = 0,76 (95% CI 0,66 kuni 0,88). SOE Samas, kui vaadati eraldi iiveldust (29 uuringut, n = 2413) ja oksendamist (24 uuringut, n = 1770), siis uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei nähtud --SMOE.	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------	--------	--	------------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): hingamispeetus (ingl respiratory depression), erinevad operatsioonid

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
6 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^{aw}	väike	väga suur ^{aw}	puudub	n = 723 (362/361). RR = 1,05 (95% CI 0,77 kuni 1,42). SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): opioidi lisavajadus, erinevad operatsioonid

8 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{aw}	väga suur ^{aw}	väike	väike	puudub	n = 485 (266/219), RR = 0,62 (95% CI 0,38 kuni 0,99). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): NSAID (nn *resque analgesic*) vajadus, erinevad operatsioonid

7 ⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{aw}	väike	väike	väike	puudub	n = 829 (425/404), RR = 0,95 (95% CI 0,8 kuni 1,13). SMOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): opioid täiendav/lisaks kasutamine, < 6 h post-op, parem on väiksem tulemus (arv)

18 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^{aw}	väike	väike	puudub	n = 1148 (650/498), ketamiini rühmas oli keskmine täiendav opioidi kasutamine 0,91 SD (95% CI 1,35 kuni 0,47) võrra väiksem. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

KETAMIIN IV vs platseebo (mõlemad lisaks opioididele): opioid täiendav/lisaks kasutamine, 24 h post-op, parem on väiksem tulemus (arv)

44 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	väga suur ^{aw}	väike	väike	puudub	n = 2851 (1597/1254), ketamiini rühmas oli keskmine täiendav opioidi kasutamine 1,25 SD (95% CI 1,63 kuni 0,86) võrra väiksem. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------------------------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) perioperatiivselt: 1 h postop valutugevus, hinnatuna VAS-skaalal, rinnaoperatsioonid

2 ⁸	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ax}	väike	väike	väike	puudub	n = 161, MD = -0,54 (95% CI -0,61 kuni -0,46). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) perioperatiivselt: 12 h postop valutugevus, hinnatuna VAS-skaalal, rinnaoperatsioonid

3 ⁸	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ax}	väike	väike	väike	puudub	n = 161, MD = -0,84 (95% CI -1,01 kuni -0,66). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) perioperatiivselt: aeg esimese lisavaluvaigisti küsimiseni, rinnaoperatsioonid

3 ⁸	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ax}	väike	väike	väike	puudub	n = 227, MD = 1,32 (95% CI 0,47 kuni 2,17). SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) perioperatiivselt: iiveldus, rinnaoperatsioonid

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
3 ⁸	randomiseeritud uuringud	suur ^{ay}	väike	väike	väike	puudub	n = 191, OR = 0,40 (95% CI 0,22 kuni 0,72). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) perioperatiivselt: oksendamine, rinnaoperatsioonid

4 ⁸	randomiseeritud uuringud	suur ^{az}	väike	väike	väike	puudub	n = 276, OR = 0,34 (95% CI 0,18 kuni 0,63). SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) sufentanüüliga postoperatiivse PCA korral: 24 h postop valutugevus, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

9 ⁹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ba}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 907, MD = -0,70 (95% CI: -1,01 kuni -0,39) punkti; p < 0,00001. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) sufentanüüliga postoperatiivse PCA korral: 48 h postop valutugevus, hinnatuna VAS-skaalal, erinevad operatsioonid

7 ⁹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ba}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 773, MD = -0,61 (95% CI: -1,00 kuni -0,22) punkti; p = 0,002. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) sufentanüüliga postoperatiivse PCA korral: 24 h postop sufentanüüli vajadus/tarvitamine, erinevad operatsioonid

8 ⁹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ba}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 663, MD = -13,77 (95% CI -18,56 kuni -8,97) µg; p < 0,00001. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) sufentanüüliga postoperatiivse PCA korral: 48 h postop sufentanüüli vajadus/tarvitamine, erinevad operatsioonid

4 ⁹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ba}	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 326, MD = -20,81 (95% CI -28,20 kuni -13,42) µg; p < 0,00001. SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) sufentanüüliga postoperatiivse PCA korral: iiveldus ja oksendamine, erinevad operatsioonid

8 ⁹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^{ba}	väike	väike	väike	puudub	n = 789iiveldusel RR = 0,68 (95% CI 0,53-0,87); p = 0,002; oksendamisel RR = 0,56 (95% CI 0,37-0,83); p = 0,004. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: 24 h (jt ajahetkedel) postop valutugevus puhkeasendis, erinevad operatsioonid^{bb}

13 ^{10,bc}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^f	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^{bd}	n = 1029 (553/476), MD = -0,48 (95% CI -0,75 kuni -0,21) punkti. SOE Ka kõigil teistel hinnatud ajahetkedel (1,2,4,6,8,12,16 ning 48 tundi) erinevus uuringurühmade vahel SOE .	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
---------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	---	---	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: 24 h (jt ajahetkedel) postop valutugevus liigutamisel, erinevad operatsioonid^{be}

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
7 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 702, MD = -0,66 (95% CI -1,25 kuni -0,08) punkti. SOE Ka kõigil varasematel hinnatud ajahetkedel (1,2,6, 12 tundi) erinevus uuringurühmade vahel SOE , kuid 48 tunni puhul SMOE .	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: opioidi vajadus/tarvitamine kuni 24 h jooksul (jt ajahetkedel) morfiinile ümber arvestatud ühikutes

13 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^f	väike	väike	puudub	n = 1021, MD = -12,16 (95% CI -16,12 kuni -8,21) mg. SOE Ka kõigil teistel hinnatud ajahetkedel (1,4,6,8,12 ning 48 tundi) erinevus uuringurühmade vahel SOE .	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--	------------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: rescue-ravimi vajadus

7 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	n = 514, RR = 0,38 (95% CI 0,20-0,73), p = 0,004. SOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: kõrvaltoimetest iiveldus

8 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	n = 1250, RR = 0,66 (95% CI 0,52-0,83), p = 0,0005. SOE	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

DEKSMETOMIDIIN IV (vs mitte) postoperatiivse PCA korral: kõrvaltoimetest oksendamine

13 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^{bf}	puudub	n = 981, RR = 0,65 (95% CI 0,49-0,87) p = 0,003. SOE	⊕⊕⊕○ Mõõdukas	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------	--------	---	------------------	------------

MAGNEESIUMi erinevad manustamisviisid, sh IV (vs platseebo või ravita või Mg mitte-manustamine): postop valutugevus (VAS või NRS) kuni 24 h jooksul, erinevad operatsioonid

109 ^{11,bg}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^f	suur ^{bh}	väike	puudub	Uuritavate arv ei ole selgelt esitatud. Nii vahetult postop (ingl PACU), varases (kuni 4 h) kui hilisemas (kuni 24 h) perioodis oli valutugevus Mg rühmas statistiliselt oluliselt väiksem. SOE	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	-------	-------------------	--------------------	-------	--------	--	---------------	------------

MAGNEESIUMi erinevad manustamisviisid, sh IV (vs platseebo või ravita või Mg mitte-manustamine): aeg esimese valuvaigisti manustamiseni, erinevad operatsioonid

109 ^{11,bg}	randomiseeritud uuringud	suur ^{bi}	suur ^f	suur ^{bh}	väike	puudub	Uuritavate arv ei ole selgelt esitatud. Aeg esimese valuvaigistini oli Mg rühmas statistiliselt oluliselt pikem: SMD = -1,867 (95% CI -2,216 kuni -1,519). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------------	--------------------------	--------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

MAGNEESIUMi erinevad manustamisviisid, sh IV (vs platseebo või ravita või Mg mitte-manustamine): aeg esimese valuvaigisti manustamiseni, erinevad operatsioonid

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang					Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
109 ^{11,6g}	randomiseeritud uuringud	suur ^{bi}	suur ^f	suur ^{bh}	väike	puudub	Uuritavate arv ei ole selgelt esitatud. Valuvaigisti vajadus/tarvitamine oli Mg rühmas statistiliselt oluliselt väiksem: SMD = 1,456 (95% CI 1,163 kuni 1,749). SOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär

Selgitused

- SRsse kaasati kokku 29 RCT-d, kuid siin lahtris on ära toodud uuringute arv, milles oli seda tulemusnäitajat hinnatud.
- Heterogeensus väga suur I2= 89%
- 95% usaldusvahemik lai.
- Heterogeensus väga suur I2=79%.
- Ülevaatesse kaasati uuringuid 29, kuid uuringute arv, mis nende ajahetkede kohta tulemusi andsid, on esitatud tulemuste lahtris.
- Heterogeensus väga suur.
- Heterogeensus väga suur I2 = 84%.
- Heterogeneous väga suur I2 = 78%.
- Heterogeneous suur I2 = 45%.
- Morfiini ekvivalent(annus): 10 mg morfiini loot võrdseks 100 mikrog IV fentanüüluga, 75 mg IM meperidiiniga, 15 mg IV piritramiidiga või 10 mikrog IV sufentanüüluga.
- SRsse kaasati 21 uuringut, kuid siin lahtris on ära toodud uuringute arv, mis selle tulemusnäitaja kohta andmeid andsid.
- Uuringute metoodilist validsust hinnati modifitseeritud 7-pallise 4-osalise Oxfordi skaala alusel. Uuringutele antud hinnang varieerust 2st 7ni. Koondhinnangut igasse konkreetse metaanalüüsi kaasatud uuringutele artiklis esitatud ei ole.
- Heterogeensus suur I2 = 90,6%
- Heterogeneous suur I2 = 82%.
- Heterogeensus I2 = 67,8%
- Heterogeensus I2 = 55,6%.
- Heterogeensus suurist artiklis esitatud ei ole, kuid tuginedes varasematel ajahetkedel infot andnud uuringute heterogeensus hinnangule ei ole põhjust arvata, et see oleks 72 h jures väiksem.
- Opioidide annus teisendati morfiini ekvivalentannuseks (mg-des).
- Heterogeensus I2 = 46,11%.
- Ülevaatesse kaasati uuringuid 21, kuid uuringute arv, mis nende ajahetkede kohta tulemusi andsid, on esitatud tulemuste lahtris.
- NRS 10-palli skaala, kus 0 = valu ei ole, 10 = kõige hullem võimalik valu.
- Ülevaatesse kaasati uuringuid 14, kuid uuringute arv, mis selle tulemusnäitaja kohta tulemusi andsid, on esitatud tulemuste lahtris.
- Uuringute kvaliteeti (sh nihke tõenäosust) hinnati modifitseeritud 15-pallist skaalaga, mida on kirjeldanud Chalmers ning Jadad jt.
- Heterogeensus väga suur I2 = 98,18%.
- Heterogeensus I2 = 97,46%.
- Heterogeensus I2 = 92,81%.
- aa. Heterogeensus I2 93,02%.
- ab. Heterogeensus I2 = 93,40%.
- ac. Heterogeensus I2 = 92,42%.
- ad. Heterogeensus I2 = 89,44%.
- ae. Heterogeensus I2 = 93,02%.
- af. Heterogeensus I2 = 78,7%.
- ag. Heterogeensus I2 = 86,67%.
- Nihke tõenäosust hinnatud Cochrane'i 3 kategooria (kõrge, madal, teadmata) alusel, kuid detailseid hinnanguid (sh artikli e-lisades) esitatud ei ole. Kokkuvõttes jäid kaasatud uuringutele antud hinnangud 15-palli skaalal vahemikku 12-14, mistõttu hindas sekretariaat nihke tõenäosuse kokkuvõttes väikseks.
- Hinnangud ei ole kättesaadavad.
- Huvipakkuvaks ravi(mi)ks oli dexa üksi või kombinatsioon serotoniini (5-HT3) retseptori antagonisti, haloperidooli, metoklopramiidi või midasolaamiga.
- SR&MAse kaasati kokku 45 uuringut, kuid siin on näidatud käesoleva tulemusnäitaja kohta andmeid andnud uuringute arv.
- Nihke tõenäosust hinnati ülevaates 4-osalise, 7-pallise modifitseeritud Oxfordi skaalaga. Uuringutele antud hinnangud jäid vahemikku 3-7 palli.
- am. Heterogeensus I2 = 94%.
- an. Heterogeensus I2 = 97%.
- ao. Avaldamisnihe tõenäoline vastavalt SR&MA autorite tehtud lehterdiagrammile.
- ap. Heterogeensus I2 = 52%.
- aq. Heterogeensus I2 = 98%.
- ar. Heterogeensus I2 = 89%.

as. Mõõdukas heterogeneous: I2= 61%, p = 0.08

at. Usaldusvahemik (CI) hõlmab nii neid väärtusi, mis näitavad, et sekkumisel ei ole kliiniliselt oluliselt erinevat mõju (minimaalselt oluline erinevus, ingl minimally important difference, MID – VASiga hinnates < 1,2 punkti) kui et sekkumisel on kliiniliselt oluliselt erinev mõju (MID > 1,2).

au. Mõõdukas heterogeensus: I2 = 65 %, p = 0,02

av. SR&MAse kaasati 100 uuringut, kuid kläesoleva tulemusnäitaja kohta andis andmeid siinkohal toodud arv uuringuid.

aw. Hinnangute detailse kokkuvõtte leiab NICE 2020 juhendist (sh lisadest), sekretariaat usaldas NICE'i hinnangut, mis esitatud juhendi APPENDIX E's (mitte põhidokumendi osas 4.3.4).

ax. Kahtlus, et kaasatud üksikuuringutes on tulemusi esitatud valikuliselt. Lisaks ei lange kokku joonisel 3 ning artikli tekstis olev info – segadsu, et milline MA on milline tulemusnäitaja kohta.

ay. Kahtlus, et kaasatud üksikuuringutes on tulemusi esitatud valikuliselt. Ühes kolmest uuringust ka randomiseerimises küsitavusi.

az. Kahtlus, et kaasatud üksikuuringutes on tulemusi esitatud valikuliselt.

ba. Mitmes kaasatud üksikuuringus randomiseerimisel võimalikud probleemid. Lisaks mõnes uuringus ka muu nihke võimalus.

bb. Valu hinnatud järgmise aja möödumisel operatsioonist: 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 tundi.

bc. Valutugevsut hinnatud väga paljudel erinevatel ajahetkedel ning iga ajahetke kohta pärinevad andmed erinevast arvust uuringutest.

bd. Avaldamisnihke tõenäosus suur.

be. Valu hinnatud järgmise aja möödumisel operatsioonist: 1, 2, 6, 12, 24, 48 tundi.

bf. Chess uuringus hinnang ebatäpne – 95% CI lai.

bg. Choi jt uuring oli vihmavariüleavaate SR&MA-dest. Üksikuuringuid täiskasvanute kohta oli lõppkokkuvõttes (ajakohastatud ülevaates) 109, kuid erinevate tulemusnäitajate kohta pärines info erinevast arvutst üksikuuringutest).

bh. Kaasatud uuringutest osas ei manustatud Mg IV.

bi. Vihmavari-üleavaates tehtud (ajakohastatud) MAs on kvaliteedihinnangud esitatud üksikute SR&MA kaupa, mitte kokkuvõtlikult, seepärast on teatav ebakindlus nihke tõenäosuse jt tõendatuse astet mõjutavate kriteeriumite hindamisel.

Viited

- 1.Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*; 2011.
- 2.Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.. *Dis Colon Rectum*; 2012.
- 3.Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I, et al. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2220–34.. *World J Surg*; 2015.
- 4.Weibel S, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *British Journal of Anaesthesia*; 2016.
- 5.Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110:191–200. *Br J Anaesth*; 2013.
- 6.Pehora C, Pearson AME, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block.. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2017.
- 7.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.
- 8.Motaghi E, Pirbalooti MG, Bozorgi H, Eslami M, Rashidi M. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Breast Surgeries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*; 2021.
- 9.Feng M, et al. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone for postoperative intravenous patient- controlled analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*; 2019.
- 10.Peng K, et al. Optimization of Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Opioid- Dexmedetomidine Combinations: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*; 2017.
- 11.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.

Protokolli lisa 3. Kliiniline küsimus nr 2: Kas perioperatiivses perioodis kasutada alla 18-aastasel patsiendil ägeda valu ravis koksii või mitte, et saada parem ravitulemus?

Tõendusmaterjali kokkuvõtte nr 2 autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv			

VALUTUGEVSUS: 2 h pärast operatsiooni (erinevad op-id), hinnatuna skaalal 0-10 (alla 6-aastastel lastel FLACC skaala ja üle 6-aastastel lastel VAS-skaalaga ning ühes uuringus Bieri *Faces Pain Scale*), võrreldes platseebo või standardraviga

5 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^a	suur ^b	suur ^c	väike	puudub	Parekoksii 1,0 mg/kg või 0,5mg/kg vs platseebo (vastavalt n = 180 ja n = 39). Keskmine valutugevus parekoksiiiga statistiliselt oluliselt väiksem kui platseebo korral (kokku n = 229) MD = -1,92 (95% CI -3,05 kuni -0,80). Statistiliselt oluline erinevus (SOE) , sh erinevus oluline suurema annuse korral MD = -2,39 (95% CI -3,37 kuni -1,40), mitte aga väiksema annuse korral. Parekoksii 1,0 mg/kg või 0,5mg/kg vs standardravi (vastavalt n = 100 ja n = 100). Parekoksiiiga valutugevus statistiliselt oluliselt väiksem kui kontrollrühmas (n = 200) MD = -0,32 (95% CI -0,42 kuni -0,21). SOE , sh nii suurema kui väiksema annuse korral.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------------------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

VALUTUGEVSUS: 12 h pärast operatsiooni (erinevad op-id), hinnatuna skaalal 0-10 (alla 6-aastastel lastel FLACC skaala ja üle 6-aastastel lastel VAS-skaalaga ning ühes uuringus Bieri *Faces Pain Scale*), võrreldes platseebo või standardraviga

5 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^d	väga suur ^e	suur ^c	väike	puudub	Parekoksii 1,0 mg/kg või 0,5mg/kg vs platseebo (vastavalt n = 40 ja n = 60). Keskmine valutugevus parekoksiiiga statistiliselt oluliselt väiksem kui platseebo korral (kokku n = 100) MD = -2,05 (95% CI -2,35 kuni -1,76). Statistiliselt oluline erinevus (SOE) , sh erinevus oluline nii suurema kui väiksema annuse korral. Parekoksii 1,0 mg/kg või 0,5mg/kg vs standardravi (vastavalt n = 126 ja n = 120). Parekoksiiiga valutugevus statistiliselt oluliselt väiksem kui kontrollrühmas (n = 246) MD = -0,36 (95% CI -0,71 kuni -0,01). SOE , sh suurema annuse korral samuti MD = -0,33 (95% CI -0,74 kuni -0,08), mitte aga väiksema annuse korral.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	------------------------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

KÕRVALTOIMED (iiveldus ja oksendamine, sügelus, uriinipeetus (ingl uroschisis), sedatsioon): erinevad opid, võrreldes platseeboga

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv	Uuringute arv			
6 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^d	väike	suur ^c	suur ^f	puudub	Pareksoxiibiga (annus eristamata) esines võrreldes platseeboga stat. oluliselt vähem iiveldust ja oksendamist (n = 129) OR = 0,38 (95% CI 0,16-0,87) ning agiteeritust (n = 180) OR = 0,04 (0,02-0,09). SOE . Uuringurühmade vahel ei olnud aga erinevust sügeluse (n = 129) ning uriinipeetuse (N = 100) osas. SMOE Sedatsiooni (hinnatuna Ramsay skooriga, kus skaala 1-6 on agiteeritusest kuni sügava uneni) oli pareksoxiibi rühmas suuremad skoorid 1 h pärast operatsiooni, samas väiksemad 12 h pärast.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

KÕRVALTOIMED (iiveldus ja oksendamine, sügelus, uriinipeetus (ingl *uroschesis*), sedatsioon): erinevad opid, võrreldes standardraviga (fentanüül, tramadool)

7 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^d	väike	suur ^c	väga suur ^f	puudub	Pareksoxiibiga (annus eristamata) esines võrreldes platseeboga stat. oluliselt vähem iiveldust ja oksendamist kui nii fentanüüli kui tramadooliga (vastavalt n = 186 ja n = 280) OR = 0,09 (95% CI 0,03-0,29) ja OR = 0,25 (95% CI 0,11-0,06). SOE . Sedatsiooni-skoor oli pareksoxiibi rühmas 1 h pärast oppi väiksem SOE kui standardraviga, a samas 12 h pärast erinevust enam ei esinenud. SMOE	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	---	--------------------	------------

OPIOIDI VAJADUS: võrreldes platseeboga

2 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^d	väike	suur ^c	väga suur ^g	puudub	Ühes uuringus nähti (n = 80), et opioidi vajadus pärast oppi kuni 8 h jooksul oli suurem platseebo ja väiksema pareksoxiibi annuse korral kui suurema annuse korral ning teises uuringus (n = 90), et suurem platseebo rühmas võrreldes pareksoxiibi rühmaga. Annuste erinevuse tõttu ei olnud neid andmeid võimalik kokku võtta.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------------------	------------------------	--------	---	--------------------	------------

OPIOIDI VAJADUS: võrreldes standardraviga

2 ¹	randomiseeritud uuringud	väga suur ^d	väike	suur ^c	väike	puudub	Pareksoxiibi võrdles opioidi vajaduse osas tramadooliga 1 uuring (n = 90) ja fentanüüliga 1 uuring (n = 90) ja ehkki uurijate sõnul vajas pareksoxiibi rühmas peri- ja postoperatiivselt opioidi vähem uuritavaid, ei olnud võimalik uuringurühmade vahelist erinevust annuste erinevuse (ingl <i>diversity</i>) tõttu koondada.	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Viiest kaasatud uuringust neljas teatmata randomiseerimise ja uuringurühmadesse jagamise üksikasjad, neljas tüenõoliselt ei kasutatud pimendamist
- Suur heterogeensus.
- Arvestades ravimi müügiloo olemasolu, ravimvormist (nn tugevusest) tulenevat vanuselist piirangut ning leitud tõendusmaterjali, on ravijuhendi ajakohastamisel käsitletud vaid pareksoxiibi puudutavat (tõendus)materjali. Seetõttu ei saa aga järeldusi automaatselt kõigile koksibidele laiendada..

- d. Info vähesuse tõttu artiklis suur ebakindlus – suur nihke tekke tõenäosus kõigis kaasatud uuringutes erinevatel põhjustel.
- e. Väga suur heterogeensus.
- f. Tulemuse punkt hinnangute usaldusvahemikud laiad (väike valim, suhteliselt harv huvipakkunud tulemusnäitaja esinemine)
- g. Andmed (annused) nii heterogeensed, et ei olnud võimalik kokku võtta (ingl *pool'*ida).

Viited

1. Bu X, Yang L, Zuo Y. Efficacy and safety of perioperative parecoxib for acute postoperative pain treatment in children: a meta-analysis. Front Med; 2015.

Protokolli lisa 4. Kliiniline küsimus nr 2: Kas perioperatiivses perioodis kasutada alla 18-aastasel patsiendil ägeda valu ravis koksiiibi või mitte, et saada parem ravitulemus?

Soovituse koostamise kokkuvõtte nr 2 autor: Kaja-Triin Laisaar

12.12.2022

Problem 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, 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</i> (4) ravijuhendis anti küll soovitusi koksiiibide kasutamise kohta valu multimodaalses ravis ("COX-2 selective NSAIDs (COXIBs), nonselective NSAIDs, and calcium channel antagonists (gabapentin and pregabalin) should be considered as part of a postoperative multimodal pain management regimen"), kuid spetsiaalselt lastele suunatud soovitus koksiiibe (nt võrreldes mitteselektiivsete MSPRidega) ei mainitud. 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</i> (5) juhendis antakse küll mõned soovitused selektiivse vs mitteselektiivsete MSPRide kasutamise kohta, kuid mitte lastel – neid ei ole vastavates soovituses mainitud. 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)</i> (6) juhendis käsitletakse mh ka koksiiibe (tselekoksiiib ja parekoksiiib) lastel, kuid tõendusmaterjali tõendatuse astme hindamine kogu juhendis on kaudne – arvestatud on 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 kontrollnimekiri). Austraalia ravijuhendi tõendusmaterjali hindamiseks vastavalt GRADE-metoodikale peaks kõik tõendusmaterjalina esitatud uuringud eraldi läbi vaatama ja hindama, mistõttu sekretariaat tegi lisaks eraldi tõendusmaterjali otsingu ((vt allpool lõiku LISAKS...)). Ravijuhendis on koksiiibide kasutamise kohta lastel selgesõnaliselt öeldud, et see on <u>off-licence</u>. Siiski tehakse juhendis mh juttu parekoksiiibi (ja selle metaboliidi valdekoksiiibi) farmakokineetikast ja sellest tulenevalt annustamisest, viidates kahele uuringule. Esiteks, Tan jt hindasid oma uuringus (n = 59) IV parekoksiiibi farmakokineetikat lastel tonsillektoomia +/- adenoidktoomia korral: "<i>Parecoxib 0.9 mg/kg in a 2-year-old, 0.75 mg/kg in a 7-year-old, and 0.65 mg/kg in a 12-year-old child achieves dose equivalence of 40 mg in a standard 70 kg person. Clearance maturation may occur in infants younger than the current cohort. Parecoxib doses above 1 mg/kg add no additional analgesia</i>" (7). Teiseks, Hullett jt leidsid oma uuringus, et "<i>parenteral parecoxib administration (1.0 mg/kg with 40 mg maximum) results in free valdecoxib (active metabolite of parecoxib) concentration above the IC50 of COX-2, which continues at least 12 h</i>" (8). Samuti on farmakokineetikast, täpsemalt tselekoksiiibi farmakokineetikast juttu Murto jt 2015 uuringus (3), mis tuli välja ka sekretariaadi poolt lisaks tehtud tõendusmaterjali otsingus (vt allpool lõiku LISAKS...). Ravijuhendis on antud koksiiibide, mis aga Eestis kasutusel ei ole, annustamise kohta järgmised soovitused (sh nn sõnumid):	<u>Eestis on koksiiibidest müügilooaga suukaudsed koksiiibid</u> - tselekoksiiib (100 mg ja 200 mg) ja - etorikoksiiib (60 mg, 90 mg ja 120 mg). Müügiluba on ka süstitaval parekoksiiibil, kuid seda ei ole maale toodud. <u>Väljavõtte ravimite tooteomaduste kokkuvõtetest</u> Etorikoksiiib 4.1 Näidustused - Osteoartriidi, reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ning ägeda podagrahooga seotud valu ja põletikunähtude sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ja 16-aastastel ning vanematel noorukitel. - Kirurgilise hambaraviga seotud mõõduka valu lühiajaline ravi täiskasvanutel ja 16-aastastel ning vanematel noorukitel. - Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3, 4.4). 4.2 Annustamine ja manustamisviis Annustamine Kuna etorikoksiiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Lapsed <u>Etorikoksiiib on vastunäidustatud lastel ja alla 16-aastastel noorukitel</u> (vt lõik 4.3). Lapsed. Alla 12-aastastel lastel ei ole etorikoksiiibi farmakokineetikat uuritud. Noorukitel (vanuses 12...17 aastat) läbi viidud farmakokineetika uuringus (n = 16)

Table 10.7 Coxib dosing recommendations in children				
Coxib Drug	Age	Recommended Dose	Dosing frequency	References
Celecoxib (PO)*		3-6 mg/kg (max 200mg)	12 h (2-4 mg/kg repeat dosing)	Murto 2015 Level II
Parecoxib (IV)*	>2 y	1 mg/kg (max 40 mg) was studied: to derive allometric dose scaling see doses in text.	Single intraop. dose, >12 h before next NSAID dose	Tan 2016 PK Hullett 2012 PK

* These dosing recommendations are based upon study data; at the time of writing neither coxib is licensed for acute postoperative pain indication under 18 y.

KEY MESSAGES

1. Parecoxib use in children reduces early postoperative pain scores, PONV (compared to tramadol and fentanyl) and postoperative opioid consumption (**N**) (**Level I** [PRISMA]).
2. Parecoxib may have a ceiling analgesic effect in children in doses less than 1 mg/kg (**N**) (**Level II**).

The following tick boxes represent conclusions based on clinical experience and expert opinion:

☒ The safety profile of coxibs in the setting of allergy or contraindication to nonselective NSAID in adults and children is encouraging; but safety data specific to short term use in the perioperative period is limited (**Q**).

☒ Celecoxib for 3 days reduces pain and additional analgesic requirement post-tonsillectomy in children (**N**).

☒ Some paediatric centres retain the 1 mg/kg (40 mg) maximum daily dosing schedule for Parecoxib for off license use (**N**).

LISAKS tegi sekretariaat 16.03.2022 ka eraldi tõendusmaterjali otsingu koksibi kasutamise kohta.

SR&MA otsingu tulemusena leiti 6 SR&MA. Teemakohaseks osutus Bu jt 2015 SR&MA (**parekoksii** lastel vanuses alla 18 aasta, 12 uuringut) (9) ning Tolska jt 2019 SR&MA (noorukid alates 13. eluaastast ja täiskasvanud, erinevad analgeetikumid, sh **parekoksii** ja **rofekoksii**, ja deksametasoon valuravis tonsillektoomia korral, kokku 13 uuringut) (10), milles koksibi lastel käsitles 1 RCT - Naesh jt 2005 (alates 15. eluaastast) (11).

RCT otsingu tulemusena leiti 137 uuringut, milles asjakohaseks osutus üksnes 4: Pickering jt 2002 (**rofekoksii** (adeno)tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-15 aastat) (12); Joshi jt 2003 (**rofekoksii** tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-11 aastat) (1); Li jt 2016 (**parekoksii** tonsillektoomia korral lastel vanuses 3-7 aastat) (2) ning Murto jt 2015 (**tselekoksii** tonsillektoomia korral lastel vanuses 2-18 aastat) (3).

Arvestades leitud tõendusmaterjali, ravimvormist (nn ravimi tugevusest) tingitud vanuselist piirangut ning ravimi müügiloo olemasolu, vaadati Eesti ravijuhendi ajakohastamisel vaid **parekoksii**, alustades seda uurinud Bu jt SR&MAst (12 uuringut). Uuringuid on parekoksiiiga läbi viidud tegelikult tunduvalt rohkem kui MASse kaasati, kuid suure osa kohta neist on artikkel avaldatud hiina keeles. Bu jt uuringus võrreldakse koksii kas platseeboga või standardraviga (milleks oli fentanüül või tramadool).

Tõendusmaterjalina ei võetud siiski arvesse Naeshi jt RCT-d, kuna uuritavate keskmine vanus oli 18,5 aastat ega ka ning Li jt RCT-d, kus uuritavate vanus jäi alla ravimvormi kohasuse (ravimi nn tugevuse) piiri.

oli 40...60 kg kaaluvatel ja 60 mg etorikoksii saavatel ning > 60 kg kaaluvatel ja 90 mg etorikoksii saavatel noorukitel ravimi farmakokineetika sarnane täiskasvanute omaga, kes said 90 mg etorikoksii üks kord päevas. Lastel ei ole etorikoksii ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

Tselekoksii

4.1 Näidustused

Osteoartriooni, reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

Selektiivse tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Tselekoksii kasutamine lastel ei ole näidustatud.

Parekoksii

4.1 Näidustused

Operatsioonijärgse valu lühiajaline ravi täiskasvanutel.

Lapsed: Parekoksii ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei soovitata parekoksii selles vanuserühmas kasutada.

Lapsed ja noorukid: Dynastati ei manustata lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

LISAKS TÖÖRÜHMALT:

Nooremas vanuses piiravad koksibi kasutamist Eestis ka saada-olevad ravimvormid -- alla 6-aastastele lastele on (vähemalt saada-olevad suukaudsed) ravimid liiga kanged. Aga tõenäoliselt on see nii ka vanuses 6-12 aastat.

Seetõttu piirduti tõendusmaterjali sünteesis 12-aastaste ja vanemate lastega.

Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Tühine ☐ Väike ☐ Keskmine ☐ Suur ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	VALUTUGEIVUS: Võrreldes platseeboga oli pareksoxiib-ravi korral erinevate operatsioonide järel valutugevus statistiliselt oluliselt väiksem nii platseeboga kui ka standardraviga (fentanüül, tramadool) võrreldes ja seda nii 1 h kui ka 12 h pärast operatsiooni. Suurema pareksoxiibi annuse (1,0 mg/kg) korral oli see erinevus ka eraldi alarühma-analüüsides kõigis võrdlustes statistiliselt oluline. OPIOIDI VAJADUS: Ehkki kõik opiidoidi vajadust hinnanud uuringud viitasid, et pareksoxiibi rühmas oli opiidoidi vajadus väiksem nii võrreldes platseebo kui standardraviga, leidsid uurijad, et neid andmeid ei ole võimalik erinevate ravimiannuste tõttu "ühete potti panna" (ingl <i>pool</i> !ida).	Puuduvad.
Soovimatu mõju Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Suur ☐ Keskmine ☒ Väike ☐ Tühine ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	KÕRVALTOIMED: Kõrvaltoimetest esines pareksoxiib-ravi korral oluliselt vähem iiveldust ja oksendamist nii võrreldes platseebo kui standardraviga. MUUD KÕRVALTOIMED: Sügeluse ja uriinipeetuse osas pareksoxiibi ja võrdlusrühmade vahel erinevust ei nähtud. Sedatsiooniskoor (Ramsay skaalal 1-6 agiteeritusest sügava uneni) oli 1 h pärast oppi suurem pareksoxiibi rühmas (võrreldes platseeboga), samas 12 h möödudes väiksem. Võrdluses standardraviga oli 1 h juures pareksoxiibi rühmas skoor väiksem, samas 12 h juures oli vahe kadunud.	Puuduvad.
Tõendatuse kindlus Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☒ Väga madal ☐ Madal ☐ Keskmine ☐ Suur ☐ kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjal oli väga madala astme tõendusega, eelkõige tänu puudulikule infole uuringuid kirjeldavates artiklites.	Puuduvad.
Väärtushinnangud Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Oluline ebakindlus või varieeruvus ☐ Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ☒ Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ☐ Oluline ebakindlus või	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutest ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

varieeruvus puudub		
Mõjude tasakaal Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahekord viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Soosib võrdlust ☐ Pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Doosib sekkumist ☒ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Pareksoosi soovitud mõju (väiksem valutugevus, väiksem opioidi vajadus ning vähem iiveldusr-oksendamist) kaalub üles ajutise võimaliku agiteerituse (suurem skoor sedatsiooniskaalal 1h pärast oppi).	Puuduvad.
Vajaminevad ressursid Kui suur on ressursivajadus (kulud)?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Suur kulu ☐ Keskmine kulu ☐ Mittearvestatav kulu ja sääst ☐ Keskmine sääst ☐ Suur sääst ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Ehkki praeguseks on olemas geneerilised ravimid, on need ikkagi paratsetamoolist kallimad. Iga lisaravim on ka lisakulu, olgu või väike.
Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Väga madal ☐ Madal ☐ Keskmine ☐ Suur ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	n/a	Puuduvad.
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
☐ Soosib võrdlust ☐ Pigem soosib võrdlust ☐ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ☐ Pigem soosib sekkumist ☐ Soosib sekkumist ☐ Varieerub ☒ Kaasatud uuringud puuduvad	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

Võrdsed võimalused		
Kuivõrd 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	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Vastuvõetavus		
Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ Jah ☐ Varieerub ☒ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Teostatavus		
Kas sekkumine on teostatav?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☒ Pigem ei ☐ Pigem jah ☐ Jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes ei olnud seda uuritud, vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Parekoksib ei ole Eesti turul.

Soovitus

Perioperatiivses perioodis alla 16-aastase patsiendi ägeda valu ravis koksibi pigem ärge kasutage. Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste

VIITED

- Joshi W, et al. An Evaluation of the Safety and Efficacy of Administering Rofecoxib for Postoperative Pain Management. *Anesth Analg*; 2003.
- Li X, et al. Parecoxib sodium reduces the need for opioids after tonsillectomy in children: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Can J Anesth/J Can Anesth*; 2016.
- Murto K, et al. Celecoxib pharmacogenetics and pediatric adenotonsillectomy: a double-blinded randomized controlled study. *Can J Anesth/J Can Anesth*; 2015.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tan L, et al. Pharmacokinetics and analgesic effectiveness of intravenous parecoxib for tonsillectomy adenoidectomy. *Pediatric Anesthesia* 26; 2016.
- Hullet B, et al. Development of a Population Pharmacokinetic Model for Parecoxib and Its Active Metabolite Valdecoxib after Parenteral Parecoxib Administration in Children. *Anesthesiology*; 2012.
- Bu X, Yang L, Zuo Y. Efficacy and safety of perioperative parecoxib for acute postoperative pain treatment in children: a meta-analysis. *Front Med*; 2015.
- Tolska HK, Hamunen K, Takala A, Kontinen VK. Systematic review of analgesics and dexamethasone for post-tonsillectomy pain in adults. *Br J Anaesth*; 2019.
- Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, et al. A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. *Eur J Anaesthesiol*; 2005.

12. Pickering AE, et al. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *British Journal of Anaesthesia*; 2002.