

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

Soovituse koostamise kokkuvõtte nr 1 autor: Kaja-Triin Laisaar

19.05.2025

Probleem		
Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	2022. aastal ravijuhendit ajakohastama asudes kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga neli rahvusvahelist ravijuhendit. AMEERIKA ÜHENDRIIGID 2012 <i>American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management</i> (1) tugineb (gabapentinoidide osas) 11 juhuslikustatud kontrolluuringule (ingl <i>randomized controlled trial, RCT</i>) aastaist 2002–2010. Neist uuringuist 9 sisaldub ka ÜHENDKUNINGRIIGI (NICE) 2020 ravijuhendis (vt allpool), mistõttu sellest ravijuhendist tõendusmaterjalina kaasatud vaid 2 uuringut (2), (3). PRANTSUSMAA 2019 <i>Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management</i> (4) juhendis oli valuravimite (sh gabapentiini ja pregabaliini) mõju hindamisel aluseks 6 RCTle (2004–2015) tuginev SR&MA. Et hinnati valuravimite mõju nii ägedale kui kroonilisele postoperatiivsele valule (neid eristamata), jäeti see SR&MA tõendusmaterjali hulgast välja. AUSTRALIA 2020 <i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (Fifth edition)</i> (5) on formaadilt pigem käsiraamat. Käsitleb nii pregabaliini kui gabapentiini kasutamist, kuid tõendusmaterjalina on esitatud väga heterogeenseid uuringuid kaasavad, samas osalt kattuvad süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid (SR&MA'd). Nende kasutamine tõendusmaterjalina oleks eeldanud kõigisse süvenemist (nt selleks, et välja selekteerida uuringud, milles uuriti gabapentinoidi+opioidi vs opioidi mõju postoperatiivsele ägedale valule), mistõttu jäeti see juhend ja sellest pärinevad SR&MA tõendusmaterjali hulgast välja. ÜHENDKUNINGRIIK (NICE) 2020 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Perioperative care in adults. [N1] Evidence reviews for managing acute postoperative pain. NICE guideline NG180</i> (2020) koostamisel (täpsemalt <i>Evidence reviews</i>	Puuduvad.

	<i>underpinning recommendations 1.6.1 to 1.6.13 in the NICE guideline</i>) (6) tehti SR&MA, millesse kaasati 59 RCTd (1993–2018), millest 58s (2002–2018) oli võrreldud (lisaks opioididele) gabapentiin vs platseebo, pregabaliin vs platseebo ning gabapentiin vs pregabaliin. Tõendusmaterjalina kaasati see ravijuhendi koostajate poolt tehtud SR&MA. Ravijuhendis anti gabapentinoidide kohta teadusuuringute tegemise vajaduse soovitus, sest ehkki leitud uuringute põhjal nähti neist valuravis mõningat kasu, ei saanud selgeks, millal ja millises annuses neid manustada. VERRET 2020 Ravijuhenditest saadud tõendusmaterjalile lisaks teaduskirjanduse e-andmebaasides süstemaatilist lisaotsingut ei tehtud. Küll aga võeti tõendusmaterjalina vaatluse alla tööruhmale tuntud suhteliselt värske (2020) teemakohane SR&MA – <i>Verret et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain</i> (7). Sellesse SR&MAse kaasatud 281st uuringust haikus käesoleva kliinilise küsimusega 257, mis pärinevad aastaist 2001–2018 (viimasest aastast vaid 1 uuring). Samas iga konkreetse tulemusnäitaja kohta (ehk igas metaanalüüsis kasutatud info) pärines info tunduvalt väiksemast arvust üksikuuringutest. Verret et al/ SR&MA kattub olulisel määral NICE 2020 SR&MAga – NICE 2020 58st uuringust on Verret et al ülevaatesse kaasatud 45. Siiski esitatakse tõendusmaterjalina eraldi nii NICE ravijuhendi koostajate tehtud kui ka Verret jt SR&MA. 2025. aasta jaanuaris vaadati eelkirjeldatud ravijuhendid ja Verret jt SR&MA võimalikku vahepealset ajakohastamist ning lisandunud uut tõendusmaterjali silmas pidades üle, kuid 31.01.2025 seisuga oli ajakohastatud vaid üht ravijuhendit (6), kuid seda muus (mitte gabapentinoide puudutavas) osas. Vaadati läbi ka Verret jt SR&MA'le sarnased perioodil 2020-2025 avaldatud SR&MA-d ja leiti 14 kirjet, millest ühtki ei olnud siiski põhjust tõendusmaterjali hulka arvata.	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Tühine ● Väike ○ Keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	GABAPENTIIN vs PLATSEEBO (1) Valutugevus NICE 2020: <u>6 h jooksul pärast operatsiooni nähti gabapentiini kliiniliselt olulist eelist platseebo ees</u> (23 kokkuvõttes väga madala kvaliteediga uuringut, n = 1706), kuid 24 h möödudes seda vahet enam ei nähtud (21 väga madala kvaliteediga uuringut, n = 1579).	Tõendusmaterjali kokkuvõtte (TõKo) tabelis on NICE 2020 juhendist pärinevate tulemuste puhul näha, et mõnel juhul autorid ei täpsusta, kas uuringurühmade vaheline erinevus (tabelis tähistatud tähega E) oli kliiniliselt oluline või mitte. Töörühma hinnangul ei ole see erinevus suure

	(2) Opioidi vajadus NICE 2020: 6 h jooksul pärast operatsiooni oli opioidi vajadus, täpsemalt annus (ingl <i>rescue medication</i>) gabapentiini kasutamisel kliiniliselt oluliselt väiksem kui platseeboga (9 madala kvaliteediga uuringut, n = 560). See <u>vahe püsis ka 24 h pärast</u> (30 madala kvaliteediga uuringut, n = 2439). PREGABALIIN vs PLATSEEBO (1) Valutugevus NICE 2020: 6 h jooksul pärast operatsiooni nähti valutugevuse osas <u>pregabaliini kliiniliselt olulist eelist</u> platseebo ees (6 väga madala kvaliteediga uuringut, n = 435), kuid 24 h möödudes neis samades uuringutes seda vahet enam ei nähtud. (2) Opioidi vajadus NICE 2020: 6 h jooksul pärast operatsiooni oli opioidi vajadus, täpsemalt annus (ingl <i>rescue medication</i>) pregabaliini kasutamisel kliiniliselt oluliselt väiksem kui platseeboga (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 520). See <u>vahe püsis ka 24 h</u> möödudes (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 419). GABAPENTIIN+PREGABALIIN vs PLATSEEBO VERRET 2020 uuringus (SR&MA) hinnati esmalt gabapentinoide mõju koos ning alles seejärel erinevates alarühmades (mh eraldi gabapentiini ja pregabaliini). Et alarühma-analüüside puhul ei olnud esitatud hinnangut uuringute kvaliteedile (tõendusmaterjali tõendatuse astmele), ongi järgnevalt esitatud andmed gabapentnoidide kohta kokku. (1) Valutugevus VERRET 2020: Gabapentinoide kliiniliselt oluline eelis platseebo ees (vähemalt 10-palline erinevus 100-pallisel valuskaalal) oli <u>tõenäoline 6 h</u> (129 uuringut, n = 10 209), kuid mitte enam hiljem ehk 12 h (130 uuringut, n = 11 069; 24 h (141 uuringut, n = 12 074); 48 h (59 uuringut, n = 3434); 72 h (32 uuringut, n = 4134). Kokkuvõttes oli valutugevust hinnanud uuringutest pärinev tõendusmaterjal madala astme tõendus. SR&MA autorid kasutasid gabapentinoide paremusel hinnangu andmisel väljendit 'parimal juhul tühine'. Autorid toovad veel välja, et suurema ja väiksema nihke tõenäosusega uuringuid võrreldes selgus, et valutugevuse erinevus uuringurühmade vahel väiksema nihke tõenäosusega uuringutes kas puudus või oli väiksem kui suurema nihke tõenäosusega uuringutes. (2) Opioidi vajadus VERRET 2020: Gabapentinoide mõningast eelist platseebo ees (kumulatiivne manustatud opioidi-annus) nähti nii <u>24 h</u> (117 uuringut, n = 9060), <u>48 h</u> (48 uuringut, n = 1500), kui <u>72 h</u> (4 uuringut, n = 373). 24 h	osa tulemusnäitajate puhul kliiniliselt oluline või vähemalt mitte kuigivõrd oluline. VERRET 2020 SR&MA koostajad ei ütle oma artiklis täpselt välja, kust jookseb kliinilise olulisuse piir. Töörühm lisas, et nt ortopeedias on gabapentinoide kasutusel nt öla-operatsiooni järgselt ööseks, kuid siis on sel muu eesmärk. Kokkuvõttes ei saa öelda, et gabapentinoide kasutamine oleks Eestis perioperatiivse valu ravis juurdunud.
--	--	--

	arvestuses oli opiidoidi keskmine annus gabapentinoidide kasutamisel olnud 25,3 mg ja kontrollrühmas 32.6 mg. Kokkuvõttes oli opiidoidi vajadust hinnanud uuringutest pärinev tõendusmaterjal väga madala astme tõendus. SR&MA autorid hindasid gabapentinoidide paremust kliiniliselt mitteoluliseks ning tõid sinna kõrvale kohe välja ka opiidoidide kõrvaltoimed. LISAINFOKS: NICE 2020: Ehkki kliiniline küsimus kahe ravimi (toimeaine) omavahelist võrdlust ei puudutanud, oli NICE 2020 juhendis hinnatud ka GABAPENTIIN vs PREGABALIIN. Selles võrdluses valutugevuse osas vahet ei nähtud (ei 6 ega 24 h möödudes). Opiidoidi vajaduse osas ilmnescid 6 h möödudes gabapentiini eelised pregabaliini ees ühes mõõduka kvaliteediga uuringus (n= 72), samas 24 h pärast 7s kokkuvõttesvõga madala kvaliteediga uuringus vahet enam ei nähtud. VERRET 2020: Alarühma-analüüside (GABAPENTIIN ja PREGABALIIN eraldi) põhjal saab öelda, et GABAPENTIINIil on veidi suurem mõju valutugevusele, samas PREGABALIINIil jälle opiidoidi vajaduse vähendamisele.	
--	---	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Suur ● Keskmine ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	GABAPENTIIN vs PLATSEBO (mõlemad lisaks opiidoidile) Kõrvaltoimed NICE 2020: <u>Gabapentiini eelised</u> platseebo ees tulid välja nii <u>iivelduse kui ka oksendamise osas 24 tundi</u> pärast operatsiooni (20 mõõduka kvaliteediga uuringut, n = 1479), kuid 6 tunni jooksul pärast operatsiooni uuringurühmade vahel erinevusi ei nähtud. <u>iiveldust ja oksendamist koos</u> hinnates (neid ühise tulemusnäitajana vaadanud uuringutes) ilmnes <u>gabapentiini eelis 6 h</u> pärast operatsiooni (2 mõõduka kvaliteediga uuringut, n = 179), samas iiveldust ja oksendamist üldse kokku ehk ajahetke defineerimata hinnates uuringurühmade vahel erinevust ei nähtud (7 madala kvaliteediga uuringut, n = 756). Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli (kõiki) kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. PREGABALIIN vs PLATSEBO (mõlemad lisaks opiidoidile) Kõrvaltoimed NICE 2020: <u>Pregabaliini eelised</u> platseebo ees nii <u>iivelduse kui oksendamise osas</u> tulid välja <u>24 h</u> pärast	Töörühm tõi välja, et kui uuringutes oleks kasutatud väiksemaid annuseid, oleks positiivne mõju olnud väiksem, samas ka kõrvaltoimeid vähem.

	<u>operatsiooni</u> (7 uuringut, n = 425) pärast operatsiooni, tõendusmaterjali kvaliteet oli vastavalt mõõdukas ja kõrge. 6 h pärast operatsiooni iivelduse osas uuringurühmade vahel erinevust ei ilmenud ning oksendamist sel ajahetkel ei hinnatud. Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. GABAPENTIIN+PREGABALIIN vs PLATSEEBO VERRET 2020: Hinnatud kõrvaltoimetest ilmnesid küll <u>gabapentinoidide eelised</u> (nende mittekasutamise ees) <u>iivelduse ja/või oksendamise osas</u> (187 mõõduka kvaliteediga uuringut, n = 17 145), samas esines <u>gabapentinoidide kasutamisel statistiliselt oluliselt enam nägemishäireid</u> (54 mõõduka kvaliteediga uuringut, n = 4637) ning <u>peapööritust/-ringlust</u> (134 madala kvaliteediga uuringut, n = 12 054). Ülejäänud kõrvaltoimete osas uuringurühmade vahel olulisi erinevusi ei nähtud. Kokkuvõttes oli (kõiki) kõrvaltoimeid hinnanud uuringute kvaliteet madal. LISAINFOKS: NICE 2020: GABAPENTIIN vs PREGABALIIN võrdluses kõrvaltoimete osas olulisi erinevusi välja ei tulnud. VERRET 2020: Alarühma-analüüside (GABAPENTIIN ja PREGABALIIN eraldi) põhjal saab öelda, et nägemishäireid ja peapööritust/-ringlust esines rohkem PREGABALIINI kasutamisel.	
--	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
● Väga madal ○ Madal ○ Keskmine ○ Suur ○ Kaasatud uuringud puuduvad	Kui võtta gabapnetinoidid kokku, siis nii valutugevuse, opidoidi vajaduse kui kõrvaltoimete osas oli tõendatuse aste kokkuvõttes madal.	Töörühm lisas, et kuna uuringutes olid kasutusel väga erinevad (n-ö seinast seinast) annused, on tõendusmaterjali "väärtus" kokkuvõttes väga madal.

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

○ Oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ Oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ● Oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Tõendusmaterjalina kaasatud uuringutes patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid ei hinnatud, kuid võib arvata, et patsiendid eelistavad ravi(kombinatsiooni), mille soovitud (nt valuvaigistav) mõju on suurem ja kõrvaltoimeid vähem.	Töörühm tõi välja, et kui patsiendil on varasem valuravi kogemus (erinevate ravimitega), võib see mõjutada tema suhtumist (eelistusi ja usku ravitulemusse), ehkki a.j või valu tekkepõhjus ja omadused olla teistsugused.
--	---	---

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Soosib võrdlust ● Pigem soosib võrdlust ○ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ Pigem soosib sekkumist ○ Soosib sekkumist ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Gabapentinoidide lisamisel operatsiooniga seotud ägeda valuravi skeemi on positiivne mõju postoperatiivsele valutugevusele, kuid uuringute läbiviijad hindasid selle mõju pigem kliiniliselt mitteoluliseks. Gabapentinoidide kasutamisel oli opioidide vajadus NICE 2020 SR&MA autorite hinnangul olulisel määral väiksem, kuid VERRET 2020 SR&MA autorid hindasid selle kliiniliselt mitteoluliseks. Kõrvaltoimetest esines mõlema SR&MA andmetel gabapentinoidide kasutamisel vähem iiveldust ja/või oksendamist, samas VERRET 2020 andmetel rohkem nägemishäireid ning pearinglust/-pöörust.	Töörühm leidis, et kuna gabapentinoidide kasutamisel on kliiniline kasu väga väike, samas igal ravimil (ravimi lisamisel) oma võimalikud kõrvaltoimed, ei kaalu gabapentinoidide raviskeemi lisamise kasu üles selle võimalikku kahju.

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
○ Suur kulu ○ Keskmine kulu ● mitteamvestatav kulu ja sääst ○ Keskmine sääst ○ Suur sääst ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Töörühm lisas, et oluline on Eestis saadaoleva ravimi vorm -- nt kui vaid p/o, siis piirab kasutamist see, kas patsient neelata saab. Eestis on pregabaliin gabapentiinist kallim, kuid kokkuvõttes ei ole gabapentinoidid kuigi kallid ravimid.

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Väga madal ○ Madal ○ Keskmine ○ Suur ● Kaasatud uuringud puuduvad	Ei puutu asjasse, kuna vastavaid uuringuid ei otsitud.	Puuduvad.
Kulutõhusus Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Soosib võrdlust ○ Pigem soosib võrdlust ○ Ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ Pigem soosib sekkumist ○ Soosib sekkumist ○ Varieerub ● Kaasatud uuringud puuduvad	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.
Võrdsed võimalused Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Vähendab võrdsust ○ Tõenäoliselt vähendab võrdsust ● Tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	Patsiendile parimat võimalikku valuravi pakkudes ei jäeta kedagi (ühtki patsientide alarühma) ebavõrdsesse seis.	Gabapnetinoidide kasutamist piiravad nende tootomadused. Tootomaduste kokkuvõtte põhjal ei saa neid kasutada alla 6-aastastel lastel ja ülitundlikkusega inimestel.

○ Tõenäoliselt suurendab võrdsust ○ Suurendab võrdsust ○ Varieerub ○ Ei oska öelda		Töörühm piiranguid ei lisanud.
---	--	--------------------------------

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Gabapentinoidid on Eestis olemas ja kasutusel ehk arstidele tuttavad, kuid mitte laialdaselt ja rutiinselt. Nende kasutamist puudutav soovitus (kas poolt või vastu) ei muudaks perioperatiivse ägeda valu ravi selle määrajatele ei vähem ega rohkem vastuvõetavaks.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● Jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid eraldi ei otsitud.	Puuduvad.

Soovitus

Perioperatiivses perioodis patsiendile ägeda valu ravi gabapentinoide rutiinselt ärge kasutage.

Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste

VIITED

1. 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.
2. Rapchuk IL, O'Connell L,Liessmann CD,Cornelissen HR,Fraser JF. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.Anaesth Intensive Care; 2010.
3. Grover VK, Mathew PJ,Yaddanapudi S,Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: Randomized placebo-controlled double-blind trial.J Postgrad Med; 2009.
4. Aubrun F, Nouette-Gaulain K Fletcher D Belbachir A Beloeil H Carles M Cuvillon P Dadure C Lebuffe G Marret E Martinez V Olivier M Sabourdin N Zetlaoui P. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management.Anaesth Crit Care Pain Med; 2019.
5. Schug SA, Palmer GM,Scott DA,Alcock M,Halliwel R,Mott JF,APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence (5th edition).ANZCA & FPM, Melbourne; 2020.
6. NICE, . Perioperative care in adults [N1]: Evidence reviews for managing acute postoperative pain (NICE guideline NG180: Evidence reviews underpinning recommendations 1.6.1 to 1.6.13 in the NICE guideline).National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
7. Verret M, Lauzier F,Zarychanski R,Perron C,Savard X,Pinard AM,Leblanc G,Cossi MJ,Neveu X,Turgeon AF,and the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis.Anesthesiology; 2020.