

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

Tõendusmaterjali kokkuvõtte nr 4A (lapsed) autor: Kaja-Triin Laisaar

19.05.2025

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

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

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

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

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

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

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

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

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

94 ^{1,1}	juhuslikustatud uuringud	väike ^m	väike ^m	väike ^m	väga suur ⁿ	puudub	Töörühmale huvipakkunud lisaravimite puhul esines statistiliselt olulisel määral rohkem PONV neostigmiini kasutamisel: platseebo vs neo OR = 0,52 (95% CI, 0,33–0,82). PONV SOE Teiste kõrvaltoimete osas töörühmale huvipakkunud lisaravimite ja platseebo vahel statistiliselt olulist erinevust ei esinenud.	⊕⊕○○ Madal ^{m,n}	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	------------------------	--------	--	------------------------------	------------

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

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

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

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

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

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

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

92 ^o	juhuslikustatud uuringud	väike	väga suur ^p	väike	väike	puudub	Kaasatud uuringutes oli kontrollrühmas täiendava valuravi ehk nn <i>resque</i> -ravimi vajadus statistiliselt oluliselt suurem kui Mg-rühmas: RR = 1.991 (95% CI 1.385–2.862). SOE	⊕⊕○○ Madal ^p	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	------------------------	-------	-------	--------	---	----------------------------	------------

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

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

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

DEKSMEDETOMIDIIN-lisandunud tõendus: Valutus, hinnates FLACC, CHEOPS, VAS mõõdikutega erinevatel ajahetkedel (2, 4, 8, 12 ja 24 h): dexm lisaks ropivakaiinile single-shot sacral epidural block'i korral

9 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^t	väga suur ^u	väike	väike	puudub	Kokku 551 patsiendilt saadud andmete kohaselt oli ropivakaiinile lisaks dexm'i saanutel kõigil hinnatud ajahetkedel (T1-T5) analgeesia statistiliselt oluliselt väiksem: T1: SMD = -1,02 (95%CI -1,31;-0,72); T2: SMD = -1,02 (95%CI -1,32;-0,72); T3: SMD = -0,84 (95%CI -1,12;-0,56); T4: SMD = -0,61 (95%CI -1,03;-0,20); T5: SMD = -1,03 (95%CI -1,28;-0,78). SOE	⊕○○○ Väga madal ^{t,u}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	-----------------------------------	------------

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

10 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	suur ^r	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^s	Valuravimi vajamise tõenäosus oli dexm+bu rühmas vs bu-rühmas statistiliselt oluliselt väiksem nii 6ndal, 12ndal kui 24ndal tunnil [vastavalt RR = 0.093 (95% CI 0.051, 0.170), p < 0.001; RR = 0.502 (95% CI 0.321, 0.786), p = 0,003 ning RR = 0.657 (95% CI 0.507, 0.853), p = 0.002. SOE	⊕○○○ Väga madal ^{a,r,s}	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--	---	-------------------------------------	------------

DEKSMEDETOMIDIIN-lisandunud tõendus: Aeg täiendava (valu)ravi vajaduseni: dexm lisaks ropivakaiinile single-shot sacral epidural block'i korral

4 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^t	väga suur ^v	väike	väike	puudub	Kokku 194 patsiendilt saadud andmete kohaselt oli aeg lisa-valuvaigisti(te) vajaduseni dexm saanute hulgas statistiliselt oluliselt pikem ning esines annus-vastus seos: 0,7 µg/kg: SMD = 1,41 (95%CI 0,95, 1,87), 1,0 µg/kg: SMD = 3,04 (95%CI 2,31, 3,76); 2,0 µg/kg: SMD = 4,49 (95%CI: 2,97, 6,02) µg/kg. SOE	⊕○○○ Väga madal ^{t,v}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	-----------------------------------	------------

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

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

DEKSMEDETOMIDIIN-lisandunud tõendus: Kõrvaltoimed (täpsustamata): dexm lisaks ropivakaiinile single-shot sacral epidural block'i korral

11 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^t	väga suur ^y	väike	väike	puudub	Dexm saanutel esines kõrvaltoimeid vähem, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline: OR = 0,84 (95%CI 0,59; 1.18). SMOE	⊕○○○ Väga madal ^{t,y}	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------	--------	--	-----------------------------------	------------

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

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

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

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
7 ^{5,ad}	juhuslikustatud uuringud	suur ^{aa}	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^{ab}	Valutugevus dexa-rühmas oli võrreldes kontrollrühmaga väiksem 6 h juures (WMD = -1.31; 95% CI -2.07 kuni -0.54), (n = 6) ja 24 h juures (WMD = -0.80; 95% CI -1.37 kuni -0.24 (n = 5) SOE , kuid 0 h (n = 6), 12 h (n = 4) ja 48 h (n = 2) juures statistiliselt olulist vahet ei olnud. SMOE	⊕⊕○○ Madal ^{aa,ab}	KRIITILINE

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

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

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

9 ^{5,ad}	juhuslikustatud uuringud	suur ^{aa}	väike	väike	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus ^{ab}	Dexa-rühmas esines (kontrollrühmaga võrreldes) statistiliselt oluliselt vähem PONVi: RR = 0.47 (95% CI 0.30–0.73), NNTB = 11 (95% CI 8–21) (n = 9). Ülejäänud kõrvaltoimete: sügelus (n = 3), uriinipeetus (n = 4), bradükardia (n = 3), residuaalne motoorne blokk (n = 2) ja hingamispeetus (n = 3) osas uuringurühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud (ning vastavaid juhte registreeriti uuringutes vaid üksikud). Dexa kõrvaltoimetest hindas vere glükoosisisaldust vaid 1 uuring, kus uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei nähtud. PONV SOE	⊕⊕○○ Madal ^{aa,ab}	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------	---	---	--------------------------------	------------

KETAMIIN: Opioidi tarvitamine (standarditud annuses) posteoperatiivses perioodis

4 ^{6,af}	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^{ag}	väike	väike	väike	puudub	Kui MAs tervikuna (täiskasvanutel ja lastel kokku) leidi, et lisaravimina ketamiini kasutades oli opioidi vajadus statistiliselt oluliselt väiksem, siis lapsi kaasanud uuringute põhjal tehtud MAs uuringurühmade vahel erinevust ei nähtud: SMD = +0,173 (95% CI -0,147 kuni + 0,492). Autorid ise põhjendasid seda eelkõige sellega, et laste uuringutes oli operatsiooniks valdavalt tonsillektoomia, mis mõjutas uuringutulemust (ketamiini mõju) rohkem kui uuritavate vanus. Nimelt ei ilmnenud ketamiini mõju ka täiskasvanuid ja lapsi kokku võttes just üksnes pea- ja kaelapiirkonna operatsioonide korral. SMOE	⊕⊕○○ Madal ^{ag}	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------------------------	-------	-------	-------	--------	--	-----------------------------	------------

CI: confidence interval

Selgitused

a. Valutuse kestuse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 105 uuringut (6455 patsiendiga) aastaist 1991-2021. Samas platseebo-võrdlused pärinesid 103st uuringust (klonidiin = clo 29, deksametasoon = dexa 9, deksmedetomidiin = dexm 22, fentanüül = fen 7, ketamiin = ket 12 magneesium = Mg 3, midasolaam = mid 7, morfiin = mor 2 ja neostigmiin = neo 12), millest Eesti juhendi koostajatele ei pakkunud antud kliinilise küsimuse kontekstis huvi opioidid (mor, fen), mistõttu pärines tõendusmaterjal kokkuvõttes 94 üksikuuringust.

b. Sellesse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 10 Xiong 2022 uuringus huvi pakkunud lisaravimit: klonidiin, deksmedetomidiin, deksametasoon, fentanüül, ketamiin, magneesium, midasolaam, morfiin, neostigmiin, tramadool; ei kaasatud sufentanüüli ja buprenorfiini, mille kohta olid vaid üksikud uuringud.

- c. Seitsmest lisaravimist, mida puudutavad uuringud võrgustikmetaanalüüsis kaasati ja mis Eesti juhendi koostajatele huvi pakkusid, oli kahe ravimi uuringute (ket 12 ja Mg 3) puhul tõenduse ebakõla ehk uuringute heterogeensus väga suur. Teiste lisaravimite uuringud ei olnud heterogeensed.
- d. V.a. midasolaam vs platseebo uuringutes (7 uuringut), kus tõenduse kaudsus oli väikse asemel suur.
- e. Valutuse kestuse võrgustikmetaanalüüsi kaasati 50 uuringut (2670 patsiendiga) aastaist 1991-2021. Samas platseebo-võrdlused pärinesid 47st uuringust (klonidiin = clo 12, deksametasoon = dexa 4, deksmedetomidin = dexm 5, fentanüül = fen 4, ketamiin = ket 7, magneesium = Mg 2, midasolaam = mid 7, morfiin = mor 1 ja neostigmiin = neo 5), millest Eesti juhendi koostajatele ei pakkunud antud kliinilise küsimuse kontekstis huvi opioidid (mor, fen), mistõttu pärines tõendusmaterjal kokkuvõttes 42 üksikuuringust.
- f. 42st uuringust 18s hinnati uuringusisene nihke tõenäosus suureks.
- g. Seitsme lisaravimi, mida puudutavad uuringud (vs platseebo) võrgustikmetaanalüüsis kaasati ja mis Eesti juhendi koostajatele huvi pakkusid, 42st otse võrdluse ehk ravim vs platseebo uuringust hinnati heterogeensus väga suureks 26s uuringus.
- h. Valuravimi vajaduse (atsetaminofeeni annus 24 h jooksul pärast operatsiooni) pärinesid andmed 10st uuringust, töörühmale huvipakkunud ravimite oli andmeid 5 kohta kokku 8st uuringust.
- i. Viiest võrdlusest (uuringutes vs platseebo), mille kohta oli kokku 8 uuringut, hinnati 6s heterogeensus väga suureks
- j. Ühes võrdluses (ket vs platseebo) hinnati kaudsus suureks (8st uuringust 1s).
- k. Viie ravimi võrdluses vs platseebo ehk kokku 8st uuringust ühes (Mg 1) hinnati ebatäpsus suureks ja ühes (ket 1) väga suureks.
- l. Kõrvaltoimetest oli kõige rohkem infot PONV kohta (n = 94). Teised kõrvaltoimed: hüpotensioon (n = 40), bradükardia (n = 41), hüpoventilatsioon (n = 43), sügelus (n = 28), uriinipeetus (n = 40). Samas oli uuringute arv, millest saadi infot töörühmale huvi pakkunud lisaravimite kohta, kõigi kõrvaltoimete puhul väiksem.
- m. Et siinkohal on tabeli ühele reale kokku võetud kõik kõrvaltoimed, siis teatud kõrvaltoimete puhul võis üksikutes uuringutes seda probleemi esineda, kuid summa summarum sekretariaat selle tõttu tõendatuse astet ei langetanud.
- n. Kõigi kõrvaltoimete puhul oli enamikus uuringutes ebatäpsus väga suur.
- o. Vihmavari-ülevaatesse kaasati 3 SR&MA, millesse omakorda 26 RCTd. Siinkohal on toodud uuringute arv, milles oli hinnatud seda tulemusnäitajat.
- p. Detailset ülevaadet kaasatud uuringute tõendatuse astme kohta artiklis esitatud ei ole. Eeldatavasti on see info olemas artikli e-lisades, millest osale ei pääse faili-formaadi tõttu ligi. Koondhinnang kõigi kaasatud SR&MA puhul selle tulemusnäitaja puhul on kokkuvõttes madal. Siinkohal täitis sekretariaat tõendatuse ebakõla (mis oli artiklist kättesaadava info alusel väga suur) lahtri nii, et koondhinnang vastab vihmavari-ülevaates esitatud hinnangule. Samas ei ole teada, kas uuringutes võis veel mõne kriteeriumi osas probleeme esineda.
- q. 10st uuringust 9s oli probleemiks tulemuste avaldamisest tekkida võinud nihe (ingl reporting bias), ühes oli probleeme valimi moodustamisel ja ühes oli tõenäoliselt muu nihe.
- r. Uuringud erinesid dexa annuse poolest, kuid heterogeensus ei kadunud ka nende jagamisel sahte alarühma (vastavalt 1 ja 2 mikrogrammi kg kohta).
- s. Lehterdiagramm ja Eggerti diagramm viitavad suurele avaldamisnihkele.
- t. Meta-analüüsi kaasatud uuringutes oli erinevatel põhjustel võimalik nihke teke.
- u. Uuringud olid väga heterogeensed -- kõigil ajahetkedel v.a 24 h tulemusse infot andnud uuringute puhul (T1: I2 = 64.8%, P = 0.002; T2: I2 = 66.1%, P = 0.002; T3: I2 = 59.7%, P = 0.011; T4: I2 = 79.0%, P < 0.001; T5: I2 = 0.0%, P = 0.826).
- v. Uuringud olid väga heterogeensed -- vastavalt dexm annustele 1.0 µg/kg: I2 = 91.7%, P < 0.001; 2.0 µg/kg: I2 = 94.2%, P < 0.001).
- w. Sellesse SR&MA kaasatud 10st uuringust oli kõrvaltoimeid hinnatud kokku 6s.
- x. 6st uuringust 6s oli probleemiks tulemuste avaldamisest tekkida võinud nihe (ingl reporting bias), ühes oli probleeme valimi moodustamisel ja ühes oli tõenäoliselt muu nihe.
- y. Uuringud väge heterogeensed.
- z. Kaudaalselt manustatud dexa n = 9, IV manustatud dexa n = 5.
- aa. Enamikus kaasatud uuringutest esines randomiseerimise, allocation concealment, pimendamise osas ebaselgust, üksikutes uuringutes oli probleeme andmete täielikkuse ja avaldamisega.
- ab. Kõik uuringud näitasid huvipakkuva sekkumise (lisaravimi dexa kasutamise) eeliseid, mistõttu võib arvata, et esines avaldama nihe.
- ac. Ingl weighted mean difference, WMD on: In a meta-analysis, when study results measured using the same scale are being combined, the difference between two means, weighted by the precision of the study (teisisõnu variance).
- ad. SRsse kaasati 14 uuringut, kuid siin lahtris on ära toodud uuringute arv, milles oli seda tulemusnäitajat hinnatud.
- ae. Osas selle tulemusnäitaja alla koondatud näitajate kohta infot andnud uuringute puhul oli heterogeensus suur.
- af. Kokkuvõttes 47 uuringut kaasanud SR&MAs käsitles lapsi vaid 4 uuringut. Lapsi oli suures osas kaasatud veel 17-sse uuringusse, mille andmeid kasutati lisa-analüüsis (lisa-MAs), mille kohta artiklis täpsemat infot (peale lühikese tekstilõigu) esitatud ei ole.
- ag. Kõigi SR uuringute kui tõendusmaterjali kvaliteeti on hinnatud, kuid konkreetse (täpsemalt kahe) MA puhul ei ole kaasatud uuringute kvaliteedihinnangud kokku võetud. Siinkohal antud hinnang tugineb nende SRsse kaasatud uuringute kvaliteedi-hinnangutel, mille pealkirjas on mainitud lapsi.

Viited

- Xiong C, Han C, Lv H, Xu D, Peng W, Zhao D, Lan Z. Comparison of adjuvant pharmaceuticals for caudal block in pediatric lower abdominal and urological surgeries: A network meta-analysis. J Clin Anesth; 2022.

2. Choi GJ, Kim YI, Koo YH, Oh HC, Kang H. Perioperative Magnesium for Postoperative Analgesia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med*; 2021.
3. Tu Z, Tan X, Li S, Cui J. The Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Combined with Bupivacaine on Caudal Epidural Block in Children: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*; 2019.
4. Quan S, Lu Y, Huang Y. Analgesic effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine in the postoperative period in children undergoing ultrasound-guided single-shot sacral epidural block: A systematic review and meta-analysis. 2023.
5. 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.
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.