Analiza djelotvornosti i sigurnosti opioidnih analgetika u skupini lijekova za bol i palijativnu skrb za djecu na listi osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Utrobičić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:805253

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Utrobičić

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LIJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA DJECU NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2017.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Utrobičić

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LIJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA DJECU NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:

2016./2017.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet

Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA

Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje:	Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje:	Farmacija
Nastavni predmet:	Anatomija i histologija
Tema rada	je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

NASLOV RADA:

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LIJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA DJECU NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Ivana Utrobičić, 64

Sažetak:

Uvod: Bol je neugodan osjet i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio pronaći i analizirati dokaze o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje na Listi osnovnih lijekova (engl. Essential Medicines List, EML), te time potvrditi jeli njihovo uvrštavanje na spomenutu listu opravdano.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka i analizirana je kvaliteta sustavnih pregleda.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 13 sustavnih pregleda. U tim sustavnim pregledima najviše je analizirana djelotvornost i sigurnost morfina. Većina njih je zaključila da je morfin jednako djelotvoran ili lošiji od aktivnih komparatora. Jedan sustavni pregled je zaključio da rutinska primjena morfina nije opravdana kod novorođenčadi koja koriste umjetno disanje. Jedan sustavni pregled zaključuje da upotreba ketamina nije dovoljna za sprječavanje razvoja ovisnosti o opioidima. Samo jedan sustavni pregled je ispitivao djelotvornost i sigurnost oksikodona i tu nema zaključaka zasebno za oksikodon. Sustavni pregled u kojem je analiziran hidromorfon zaključuje kako je taj lijek jednak morfinu ili bolji za akutnu bol. Niti jedan sustavni pregled nije analizirao uporabu tih lijekova u palijativnoj skrbi djece.

Zaključak: Upitna je opravdanost uvrštavanja tih lijekova na SZO EML za liječenje boli u djece. Svi uključeni radovi ukazuju na potrebu za daljnjim kliničkim pokusima o djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova za liječenje boli, a nema ni dokaza iz sustavnih pregleda o tim lijekovima za palijativnu skrb u djece.

Ključne riječi: morfin, hidromorfon, oksikodon, bol, Svjetska zdravstvena organizacija, Osnovna lista lijekova

Rad sadrži: 60 stranica, 1 sliku, 15 tablica, 98 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Damir Sapunar - predsjednik
2. prof. dr. sc. Ivica Grković - član
3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak - član-mentor

Datum obrane: .06. listopada 2017.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine

Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy

University of Splitu, Croatia

Scientific area:	Biomedical sciences
Scientific field:	Pharmacy
Course title:	Anatomy and Histology
Thesis subject	was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, and Faculty Council of School of Medicine.
Mentor:	Livia Puljak, MD, PhD, associate prof.

TITLE:

SAFETY AND EFFICACY OF OPIOID ANALGESICS RECOMMENDED FOR PAIN AND PALLIATIVE CARE BY THE WORLD HEALTH ORGANIZATION

Ivana Utrobičić, 64

Summary:

Background: Pain is an unpleasant sensation and an emotional experience associated with actual or potential tissue damage.

Aim: The aim of this study was to find evidence from relevant systematic reviews and analyze the effectiveness and safety evidence of the opioid analgesics listed on the WHO EML for pain and palliative care in children, and therefore to analyze whether their inclusion on the WHO EML is justified.

Methods: Four databases were searched and the quality of reporting was analyzed.

Results: Thirteen systematic reviews were included in the study. The effectiveness and safety of morphine was mostly analyzed in those systematic reviews. Most of them concluded that morphine is equally effective or worse than active comparators. One systematic review concluded that routine use of morphine is not justified in the infants who are using artificial respiration. One of the systematic reviews concludes that the use of ketamine is not sufficient for the prevention of opioid dependence. Only one of the systematic reviews studied the effectiveness and safety of oxycodone and there weren't conclusions solely for oxycodone. The systematic review which analyzed hydromorphone concludes that it is equal or better compared to morphine in acute pain. None of the systematic reviews alalyzed the use of these medicines in palliative care of children.

Key words: morphine, hydromorphone, oxycodone, pain, World Health Organization, Essential Medicines List

Thesis contains: 60 pages, 1 figure, 15 tables, 98 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Damir Sapunar, MD, PhD, full prof. — chair person
2. Ivica Grković, MD, PhD, full prof. — member
3. Livia Puljak, MD, PhD- associate prof. — supervisor

Defense date: October 06 2017.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici na strpljenju, uloženom vremenu i trudu, pomoći pri odabiru teme te savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada. Hvala mojoj obitelji, zaručniku i svim prijateljima i kolegama na podršci i ljubavi tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1 Bol 2

1.2. Hijerarhija dokaza u medicini 2

1.3. Randomizirani kontrolirani pokus 3

1.4. Sustavni pregled 3

1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 5

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 6

3. MATERIJAL I METODE 8

3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 9

3.2. Pretraživanje dokaza iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u znanstvenoj literaturi 10

3.3. Kriteriji uključenja i isključenja 14

3.4. Probir i uključivanje studija 14

3.5. Vađenje podataka 14

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja 15

3.7. Analiza podataka 16

4. REZULTATI 17

4.1. Rezultati pretraživanja literature 18

4.2. Obilježja uključenih sustavnih pregleda 18

4.3. Metodološka kvaliteta dokaza 19

4.4. Djelotvornost i sigurnost opiodnih analgetika u djece 23

4.4.1. Analgezija kod postoperativne boli i boli uzrokovane invazivnim postupcima 23

4.4.2. Analgezija kod akutne boli 31

4.4.3. Analgezija za ublažavanje boli tijekom mehaničke ventilacije..... 38

4.4.4. Analgezija opiodnim analgeticima uz dodatak ketamina..... 39

5. RASPRAVA..... 43

6. ZAKLJUČCI..... 48

7. POPIS CITIRANE LITERATURE..... 50

8. SAŽETAK..... 59

9. SUMMARY..... 62

1. UVOD

1.1 Bol

Bol je neugodan osjet i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Bol se razvija kao posljedica podražaja nociceptora, koji taj podražaj prevode u električni signal koji se prenosi u kralježničku moždinu, pa u mozak. Receptori za bol osjetljivi su na mehaničke, toplinske i kemijske stimulanse. Nalaze se u koži, zglobovima i unutarnjim organima (2).

Bol je uvijek subjektivan osjećaj. Svaka osoba shvaća značenje riječi bol kroz iskustva povreda tijekom ranog djetinjstva (1).

Bol je uvijek neugodna. Nastaje oštećenjem živčanog sustava; perifernih živaca, mozga i kralježničke moždine, a može se očitovati i bez tkivnog oštećenja kada govorimo o boli psihogenog podrijetla (2). Kod takve boli ne postoji tkivno oštećenje ili upala koji bi mogli objasniti podrijetlo boli (3).

Uloga boli koja nastaje zbog podražaja nociceptora je zaštitna. Ta je bol bitna za održavanje tjelesnog integriteta. Potpunom inhibicijom te boli ona gubi svoju zaštitnu ulogu, i pacijent je u opasnosti od ozljede (3).

Dokaz tome je prirođena neosjetljivost na bol zbog rijetkih odsutnosti ili delecija SC9A gena koji kodira natrijski kanal Nav1.7. ili mutacije gubitka funkcije u receptoru neurotrofne tirozin kinaze TrkA i čimbenika rasta živaca (nasljedna osjetilna i autonomna neuropatija tipa IV) koji obično dovode do prijeloma kostiju, višestrukih ožiljaka, deformacijama zglobova, amputacija i rane smrti jer ne postoji bol kao zaštitni mehanizam (3).

Zdravlje je temeljno ljudsko pravo sadržano u brojnim međunarodnim konvencijama ljudskih prava. Bol uzrokuje strašnu patnju, a brojni lijekovi za liječenje boli su jeftini, sigurni, djelotvorni i općenito jednostavni za primjenu. Međunarodno pravo obvezuje zemlje na raspolaganje odgovarajućim lijekovima protiv boli (4).

1.2. Hijerarhija dokaza u medicini

Medicina utemeljena na dokazima definira se kao praksa koja integrira individualnu kliničku ekspertizu s najboljim dokazima iz literature, a uz to uzima u obzir i želje i potrebe pacijenta

(5). Izraz„najbolji dokaz“ često se koristi i kako bi se u potpunosti razumio potrebno je jasno poznavanje hijerarhije dokaza.

Unutar svake klasifikacije kvalitete dokaza (npr. one koja se bavi ishodom liječenja, terapijom, prognozom), postoji vrsta studije koja je najbliža istini. Sposobnost studije da najbolje dokaže tu istinu počiva na dva glavna čimbenika koji doprinose njezinoj istinitosti: dizajn studije i njezina kvaliteta. Dostupna literatura koja se bavi pitanjem terapije (što je tema i u ovom radu) najbolje dokaze pronalazi u randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trial*, RCT) i sustavnim pregledima RCT-ova sa ili bez meta-analize (6).

RCT-ovi, zbog randomizacije, dobro kontroliraju pristranost. Randomizacija omogućava kontrolu poznatih i nepoznatih prognostičkih varijabli u uzorku. Sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija koristi podatke iz pojedinačnih RCT-a i statistički ih

obrađuje postupkom meta-analize ako je to moguće, odnosno ako nema kliničke ili statističke heterogenosti (6).

1.3. Randomizirani kontrolirani pokus

Randomizirani kontrolirani pokusi su najstroži način utvrđivanja postojanja uzročno-posljedičnog odnosa između liječenja, ishoda i procjene isplativosti liječenja.

Osnovne značajke kvalitetnih RCT-ova su:

- Svi ispitanici imaju jednaku vjerojatnost razvrstavanja u pokusne skupine,
- Ispitivane skupine oblikuju se nasumičnom raspodjelom (randomizacijom),
- U idealnom slučaju ispitanici i osobe koje se brinu za njih (zdravstveni radnici, itd) ne znaju što primaju ispitanici (zasljepljivanje; engl. *blinding*),
- Analiza je usmjerena na procjenu veličine razlike u unaprijed definiranim rezultatima između intervencijskih i kontrolnih skupina (7)

RCT može biti paralelnog i križanog tipa. Razlika je u tzv. razdoblju ispiranja u križanom tipu ovog istraživanja, gdje sudionik istraživanja tijekom nekog vremena prima placebo, pa lijek, i obratno (u drugoj skupini). Prema tome, manje je varijabilnosti u križanom tipu ispitivanja, jer je kontrola sudionik sam sebi (8).

1.4. Sustavni pregled

Sustavni pregled literature je sekundarno originalno istraživanje koje omogućuje integraciju rezultata drugih istraživanja (9).

Do kvalitetnog sustavnog pregleda dolazi se u pet koraka:

1. Oblikovanje pitanja na koje tražimo odgovor

   Problemi koje treba riješiti sustavnim pregledom trebaju biti navedeni u obliku jasnih, nedvosmislenih i dobro strukturiranih pitanja prije početka pregleda (tzv. kliničko pitanje).

2. Pronalaženje relevantnih studija

   Prije početka pretraživanja literature, od ključne je važnosti uspostaviti sustavnu strategiju pretraživanja. U razvoju strategije traženja, treba razmotriti opseg pretraživanja, njegovu temeljitost i vrijeme na raspolaganju. Cilj je osigurati da sustavni pregled sustavnih pregleda bude sveobuhvatan, temeljit i objektivan. Potom je potrebno kvalitetno pretražiti izvore podataka, što podrazumijeva navođenje pojmova za pretraživanje koji imaju točno određenu širinu, kako bi se maksimalno smanjilo obuhvaćanje neodgovarajuće literature, a istovremeno izbjeglo ispuštanje bitnih sustavnih pregleda.

   Pretraživanje se treba vršiti bez jezičnih ograničenja. U idealnom slučaju trebaju se pretraživati tiskani i elektronički izvori, a ako se pretražuju samo elektronički izvori nužno je pretražiti više baza podataka, uključujući MEDLINE, Embase, CENTRAL i druge baze, ovisno o odabranoj temi. Kriteriji uključenja i isključenja radova trebaju biti jasno

definirani. Potrebno je formirati tim za pregled odabranih članaka. Tim treba definirati kriterije isključenja i uključenja prije pregleda članaka. Nakon pretraživanja literature svi rezultati pretraživanja (naslovi i sažetci) bi se trebali pohraniti u računalni program za rad s referencama kao što su EndNote ili Reference Manager, i izbrisati duplikate. Duplikati se mogu brisati pomoću tih računalnih programa ili ručno. Nakon brisanja duplikata najmanje dva autora neovisno trebala bi pregledati bibliografske zapise – naslove i sažetke te među njima isključiti one koji očito ne odgovaraju kriterijima uključenja, a ostaviti one koji sigurno ili možda odgovaraju kriterijima uključenja. Naslovi i sažetci koji ostanu u tom probiru trebaju se naći u cjelovitom tekstu te se i za sve tako pribavljene radove treba napraviti neovisni probir kako bi se sa što manje pristranosti procijenilo koji radovi odgovaraju kriterijima uključenja.

3. Procjena kvalitete studija

Potrebno je odrediti minimalnu prihvatljivu razinu ustroja studija koje se uključuju u sustavni pregled. Odabrane studije trebaju se podvrgnuti finoj procjeni kvalitete korištenjem smjernica za procjenu i kontrolnih ljestvica za kvalitetu na temelju ustroja istraživanja (10).

4. Sažimanje dokaza

Sintezu podataka je potrebno napraviti korištenjem primjerenih statističkih metoda.

5. Interpretacija rezultata

Pitanja istaknuta u svakom od gore navedenih četiriju koraka trebaju se ispuniti. Nužno je istražiti rizik od pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*) i srodnih pristranosti. Istraživanje heterogenosti trebalo bi utvrditi može li se napraviti statističko sažimanje podataka, a ako ne, učinci koji se promatraju u visokokvalitetnim studijama trebaju se koristiti za generiranje narativnih zaključaka (11).

Ako postoji više sustavnih pregleda neke važne teme, provođenjem sustavnog pregleda tih sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) postiže se preglednost istih na jednom mjestu. Takvo istraživanje provodi se po svim principima izrade sustavnog pregleda, i u njega se uključuju sustavni pregledi na definiranu temu.

Broj objavljenih sustavnih pregleda kontinuirano se povećava, međutim sama činjenica da je istraživanje nazvano sustavni pregled ne garantira da je takvo istraživanje kvalitetno provedeno (12).

Trenutno najpopularnija ljestvica za procjenu kvalitete metoda sustavnog pregleda naziva se AMSTAR (engl. *A measurement tool to assess systematic reviews*). Prema toj jednostavnoj ljestvici može se napraviti brza procjena sustavnog pregleda i uvidjeti ima li sustavni pregled sve nužne elemente „sustavnosti“, kao što su pretraživanje barem dviju elektroničkih baza podataka, uključenost najmanje dva autora u ključne dijelove izrade sustavnog pregleda kao što su probir i ekstrakcija podataka, procjena kvalitete uključenih istraživanja, uzimanje kvalitete u obzir pri donošenju zaključaka, itd. (13).

1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ima osnovnu listu lijekova (engl.*World Health Organization Model Lists of Essential Medicines*, SZO EML (14). Lijekovi se stavljaju na listu ovisno o njihovom javnom zdravstvenom značaju, dokazima djelotvornosti i sigurnosti, te studijama isplativosti (14).

Najnovije verzije su 20. SZO EML za odrasle i 6. SZO EML za djecu. Liste su ažurirane u ožujku 2017 (14).

SZO je naveo da su lijekovi uvršteni na liste prema kriterijima kvalitete, sigurnosti, učinkovitosti i isplativosti (15).

Stručni odbor za uvrštavanje lijekova na SZO EML sastaje se svake dvije godine te analizira najnovije znanstvene dokaze o učinkovitosti, sigurnosti i isplativosti lijekova, pa se ažurira osnovna lista lijekova za djecu i odrasle (16).

Opioidni analgetici koji se koriste za indikaciju boli i za palijativnu skrb kod djece su morfin, hidromorfon i oksikodon (17).

U tablici nisu navedene podvrste boli kao indikacije za pojedine od navedenih analgetika.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Aktualna inačica Liste osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) sadrži ograničeni broj analgetika za vrlo općenitu indikaciju liječenja boli i palijativnu skrb, bez javno dostupnog obrazloženja i navođenja znanstvenih dokaza o djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti opioidnih analgetika koji su uključeni u Listu osnovnih lijekova SZO s indikacijom za liječenje boli i palijativne skrbi u djece.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija još od 1996. godine razvija jedinstveni sustav koji definira međunarodni standard u istraživanjima o potrošnji lijekova. Takav jedinstveni sustava omogućuje integraciju svih podataka i jednostavniju analizu podataka o potrošnji lijekova. Taj sustav naziva se ATK/DDD. Kratica ATK se odnosi na anatomsko-terapijsko-kemijski sustav razvrstavanja lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) unutar kojeg su lijekovi kategorizirani u pet razina. U ATK klasifikaciji prva razina je osnovna anatomska skupina, druga terapijska podskupina, treća i četvrta su farmakološka i kemijska podskupina, a peta je kemijski sastav (18). Kratica DDD označuje dnevno definiranu dozu.

Lijekovi iz skupine analgetika prema ATK klasifikaciji ubrajaju se u skupinu lijekova za živčani sustav; ta skupina označena je slovom N (engl. *nervous system*). U skupinu N02 ubrajaju se lijekovi antipiretici i osnovni analgetici. U podskupinu N02A ubrajaju se lijekovi opioidi, u N02B ostali analgetici i antipiretici, a u N02C lijekovi protiv migrene. Dio pripravaka za liječenje boli nalazi se u skupini M01, u kojoj se nalaze antireumatski i protuupalni lijekovi. U podskupini M01A nalaze se nesteroidni antireumatski i protuupalni lijekovi, a u podskupini M01B antireumatski/protuupalni lijekovi u kombinaciji.

U prvom dijelu ovog istraživanja pretražena je Osnovna lista lijekova SZO za djecu kako bi se utvrdilo koji su opioidni lijekovi za liječenje boli i palijativne skrbi uvršteni na listu(indikacija: „2. *Medicines for pain and palliative care*“). Pronađena su tri takva lijeka – morfin, hidromorfon i oksikodon, pri čemu su hidromorfon i oksikodon navedeni kao alternativa morfinu (Tablica 1).

Tablica 1. Opioidni analgetici za bol i palijativnu skrb navedeni na Osnovnoj listi lijekova SZO za djecu

Lijek	**ATK skupina**	**Indikacija**
Morfin	N02AA: Prirodni alkaloidi opiuma – djeca	2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb
Hidromorfon	N02AA: Prirodni alkaloidi opiuma – djeca	Alternativa za morfin u skupini 2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb
Oksikodon	N02AA: Prirodni alkaloidi opiuma – djeca	Alternativa za morfin u skupini 2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb

3.2. Pretraživanje dokaza iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u znanstvenoj literaturi

Budući se lijekovi morfin, hidromorfon i oksikodon rabe za brojna bolna stanja, a indikacija „Liječenje boli i palijativnu skrbi“ je vrlo općenita, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova za liječenje boli i palijativnu skrb u djece proveden je sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) u koje su uključeni intervencijski randomizirani kontrolirani pokusi. Takva vrsta istraživanja pripada sekundarnim istraživanjima iz skupine sustavnih preglednih članaka, pri čemu se u sustavni pregled ne uključuju primarna istraživanja već sekundarna istraživanja na određenu temu.

A priori je definiran protokol istraživanja koji je registriran u bazi protokola sustavnih pregleda PROSPERO (19) koja indeksira protokole sustavnih pregleda.

Pretražene su četiri bibliografske baze podataka, uključujući baze Embase i MEDLINE putem OVID-a te baze *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) i *Database of Reviews of Effects* (DARE) putem sučelja *The Cochrane Library*.

Prilikom pretraživanja literature korištena je složena višeslojna strategija pretraživanja. Najprije je pretražena baza MEDLINE (Tablica 2 prikazuje strategiju pretraživanja za tu bazu), nakon čega je ta strategija prilagođena za ostale baze podataka. Literatura je pretražena na datum 17. veljače 2016.

Tablica 2.Strategija pretraživanja literature za bazu MEDLINE putem OVID-a (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>)

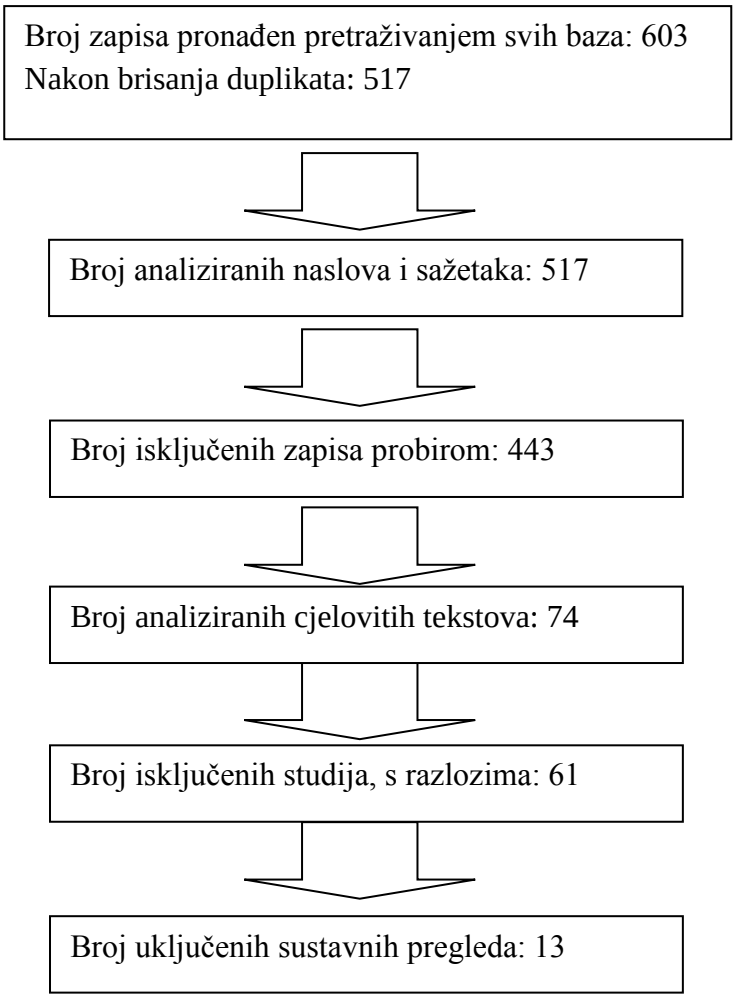
1 exp Pain/ (323629)
2 pain*.mp. (589560)
3 Analgesia/ (17978)
4 (analges* or nocicept*).mp. (174814)
5 Palliative Care/ (43657)
6 Terminal Care/ (22726)
7 Terminally Ill/ (5708)
8 Hospice Care/ (5015)
9 (palliat* or terminal* or terminal-stage* or terminal stage* or end stage or end-stage* or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or ((incurable or advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase* or ill* or disease*))).tw. (639819)
10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (1373107)
11 exp child/ (1640169)
12 exp Infant/ (993164)
13 exp adolescent/ (1698964)
14 exp Pediatrics/ (48317)
15 (child* or adolescen* or kid or kids or youth* or youngster* or minor or minors or teen* or juvenile* or student* or pupil or pupils or boy or boys or girl or girls or under 18* or underage 18* or under eighteen* or under age* or pediatric* or paediatric*).ti,ab,kw. (1821024)
16 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (3672841)
17 (review or review,tutorial or review, academic).pt. (2062553)
18 (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh. (115863)
19 (scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh. (11078)
20 (psychlit or psyclit).tw,sh. (881)
21 cinahl.tw,sh. (13168)
22 ((hand adj2 search$) or (manual$ adj2 search$)).tw,sh. (8652)
23 (electronic database$ or bibliographic database$ or computeri?ed database$ or online database$).tw,sh. (18743)
24 (pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh. (64525)
25 (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh. (4258)
26 (retraction of publication or retracted publication).pt. (8508)
27 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (2163316)

28	meta-analysis.pt. (61200)
29	meta-analysis.sh. (61200)
30	(meta-analys$ or meta analys$ or metaanalys$).tw,sh. (107483)
31	(systematic$ adj5 review$).tw,sh. (83574)
32	(systematic$ adj5 overview$).tw,sh. (1151)
33	(quantitativ$ adj5 review$).tw,sh. (5209)
34	(quantitativ$ adj5 overview$).tw,sh. (209)
35	(quantitativ$ adj5 synthesis$).tw,sh. (1592)
36	(methodologic$ adj5 review$).tw,sh. (3894)
37	(methodologic$ adj5 overview$).tw,sh. (273)
38	(integrative research review$ or research integration).tw. (101)
39	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (167048)
40	27 or 39 (2212347)
41	Morphine/ (35325)
42	(Morphine or Dulcontin or Kapanol or Morcap or MST Continus or Oramorph or Roxanol or Sevredol or Slo-Morph or Zomorph).mp. (51028)
43	Hydromorphone/ (1075)
44	(hydromorphone or Dilaudid or Hydal or Dimorphone or Sophidone LP or Hydrostat or Hydromorfan or Hydromorphan or Hymorphan or Laudicon or Opidol or Palladone or Hydromorph Contin).mp. (1693)
45	Oxycodone/ (1555)
46	(ox?codon$ or oxycontin or oxycodeinon or oxycone or oxycdn or ox?conum or oxydose or oxyfast or oxygesic or oxynorm or oxynormoro or oxyrapid or dazidox or dihydrohydroxycodeinone or dihydrone or dinarkon or endocet or endocodone or endone or eu?odal or eubine or "m oxy" or oxecta or oxydihydrocodeinonum or pancodine or pavinal or percocet or percolone or proladone or remoxy or roxicet or rox?codone or roxilox or supeudol or thecodinum or theocodin or tylox).tw. (2213)
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 (53579)
48	10 and 16 and 40 and 47 (302)

Bibliografski zapisi koji uključuju naslove i sažetke izvedeni su iz svih bibliografskih baza podatka u računalni program EndNote, gdje je računalno učinjeno brisanje duplikata, nakon čega je napravljeno po potrebi i ručno uklanjanje duplikata.

Dijagram tijeka pretraživanja literature, isključivanja i uključivanja studija, prikazan je na Slici 1. Ukupno je dobiveno 927 zapisa, kojih je preostalo 830 nakon brisanja duplikata.

Slika 1. Dijagram tijeka pretraživanja literature



3.3. Kriteriji uključenja i isključenja

U istraživanje su uključeni svi sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istražili djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona i oksikodona za liječenje boli i palijativnu skrb u djece. Prilikom pretraživanja literature nisu bila postavljena nikakva jezična ograničenja kako bi se povećao potencijalni broj uključivih istraživanja. U prvoj fazi probira uključeni su radovi u čijim je naslovima i/ili sažetcima bilo eksplicitno navedeno da se radi o sustavnim pregledima i/ili meta-analizama, ili su navedene pretraživane bibliografske baze.

Isključeni su sustavni pregledi o migreni, jer je ta indikacija bila predmet zasebne analize. Isključena su istraživanja koja nisu objavljena u recenziranom znanstvenom časopisu u cjelovitom tekstu (npr. kongresni sažetci). Isključena su istraživanja koja su imala samo jednog autora jer takav rad ne može imati ključne elemente sustavnosti (procjena dva neovisna autora u različitim koracima metodologije).

3.4. Probir i uključivanje studija

Dvije osobe neovisno su analizirale svaki pronađeni naslov i sažetak dobiven pretraživanjem literature kako bi se utvrdilo odgovaraju li kriterijima uključenja. Treća osoba riješila je eventualna neslaganja o pitanju uključivosti naslova i sažetaka. Zatim su pribavljeni cjeloviti tekstovi svih istraživanja ostavljenih u probiru te su sve cjelovite tekstove neovisno analizirale dvije osobe te ih usporedile s kriterijima uključenja u istraživanje. Treća osoba riješila je eventualna neslaganja o pitanju uključivosti pojedinih cjelovitih tekstova. Reference i citati uključenih studija preuzeti su s mrežne stranice *Web of Science* i neovisno su ih procijenila dva autora kako bi se eventualno pronašli dodatni sustavni pregledi koji nisu pronađeni pretraživanjem četiriju baza podataka.

3.5. Vađenje podataka

Za svaki uključeni sustavni pregled napravljena je zasebna tablica u kojoj su prikazani sljedeći podatci: ime prvog autora i godina objavljivanja, pretražene baze i datum pretraživanja literature, vrsta uključenih studija, cilj istraživanja, broj pacijenata, dob pacijenata, intervencija, usporedba, rezultati meta-analize (ako je bila uključena), ishodi vezani za bol i sigurnost te zaključak istraživanja po pitanju djelotvornosti analiziranih lijekova za liječenje boli i palijativnu skrb i sigurnost tih lijekova u djece.

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja

Ljestvica AMSTAR (engl. *measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*) je korištena za procjenu metodološke kvalitete uključenih sustavnih pregleda (13).

Ljestvica AMSTAR ima 11 domena čiji je cilj procjena metodološke kvalitete sustavnog pregleda na temelju točnosti, sažetosti, opsežnosti i razumljivosti prikazanih informacija. Za svaku domenu mogući su odgovori „da“ (domena je zadovoljena), „ne“ (domena nije zadovoljena), „ne može se procijeniti“ (temeljem informacija koje su prikazane nije moguće reći je li domena zadovoljena ili ne) i „nije primjenjivo“ (kad je ustroj istraživanja takav da se pojedine domene ne mogu primijeniti na takvo istraživanje). Svaka domena pritom može dobiti 0 ili 1 bod, pri čemu samo odgovor „da“ nosi 1 bod, dok ostali odgovori nose 0 bodova. Nakon dovršene procjene svih pojedinačnih domena njihovi bodovi se zbrajaju da bi se dobio ukupni zbroj bodova koji prikazuje metodološku kvalitetu pojedinačnog sustavnog pregleda, pri čemu je mogući raspon bodova 0-11. Kvaliteta ukupnog zbroja bodova rangira se u tri kategorije, pri čemu se sustavni pregledi s 8-11 bodova smatraju visoko kvalitetnima, pregledi s 4-7 bodova umjereno kvalitetnima, a oni s 0-3 boda sustavnim pregledima niske kvalitete(20).

Jedanaest domena procjene AMSTAR ljestvice su:

1. Jesu li autori definirali protokol prije („*a priori*“) početka provedbe?
2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?
3. Je li provedena opsežna pretraga literature (pretražene najmanje dvije baze)?
4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?
5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?
7. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?
8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?
9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?
10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv. „*file drawer*“

učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

11. Je li naveden sukob interesa (u sustavnom pregledu i u uključenim studijama) (13)?

3.7. Analiza podataka

Podatci su prikazani narativno i tablično.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem svih bibliografskih baza dobiveno je ukupno 603 bibliografskih zapisa – naslova i sažetaka. Nakon brisanja duplikata preostalo je 517 bibliografskih zapisa na kojima je napravljen dvostruki neovisni probir. Temeljem probira naslova i sažetaka procijenjeno je da bi ukupno 74 istraživanja moglo odgovarati kriterijima uključenja te su pribavljeni u cjelovitom tekstu. Nakon analize svih cjelovitih studija uključeno je ukupno 13 sustavnih pregleda (21-33) koji su odgovarali kriterijima uključenja. Isključeno je 61 istraživanje koje nije odgovaralo kriterijima uključenja zbog razloga navedenih u Tablici isključenih studija (Tablica 3).

4.2. Obilježja uključenih sustavnih pregleda

Uključeni sustavni pregledi objavljeni su između 2003. i 2015. godine; najnoviji datum pretraživanja literature bio je kolovoz, 2014. godine. Svih 13 sustavnih pregleda napisano je na engleskom jeziku.

Baze podataka koje su najčešće korištene bile su: MEDLINE (11 sustavnih pregleda), EMBASE (11 sustavnih pregleda) i CENTRAL (6 sustavnih pregleda), a svi uključeni sustavni pregledi prilikom pretraživanja koristili su minimalno dvije baze podataka. Sustavni pregled od Murphy et al. ima najviše pregledanih baza (n=12), dok sustavni pregledi od autora Ranji et al., Subramaniam et al. i Anand et al. imaju najmanje pregledanih baza (n=2).

Svih 13 sustavnih pregleda analiziralo je morfin. Dva sustavna pregleda uz morfin analizirala su i još jedan lijek – oksikodon ili hidromorfon. Sustavni pregled od Ranji et al. analizirao je studije koje su ispitivale oksikodon i uključio svega 1 RCT. Sustavni pregled autora Quigley et al. jedini je analizirao hidromorfon i uključio 4 RCT-a o tom lijeku.

Od sustavnih pregleda koji su analizirali morfin, u šest uključenih sustavnih pregleda analiziran je utjecaj morfina na postoperativnu bol i bol uzrokovanu invazivnim postupcima (Anand et al., Duedahl et al., Ohlsson et al., Schnabel 2014 et al., Schnabel 2015 et al., Xing-Ying et al.); četiri uključena sustavna pregleda (Black et al., Hansen et al., Murphy et al., Ranji et al.) ispitivala su utjecaj morfina na akutnu bol; jedan sustavni pregled (Bellu et al.) istraživao je djelotvornost opioidnih analgetika kod boli, duljinu mehaničke ventilacije, smrtnost, rast i razvoj živčanog sustava kod novorođenčadi koja koriste mehaničko disanje; jedan sustavni pregled (Subramaniam et al.) analizirao je utjecaj ketamina kod sprječavanja razvoja tolerancije na opioidne analgetike.

Sustavni pregled od Ranji et al. analizirao je utjecaj morfina i oksikodona na klinička ispitivanja i operativne odluke za pacijente s akutnom abdominalnom boli.

Sustavni pregled od Quigley et al. analizirao je djelotvornost hidromorfona u liječenju akutne boli, gdje je morfin bio komparator. Pet sustavnih pregleda ima meta-analizu u rezultatima (Xing-Ying et al., Bellu et al., Schnabel 2014. et al., Murphy et al., Ranji et al.).

Ukupan broj uključenih randomiziranih kontroliranih studija koje su analizirale morfin bio je 62 u 12 sustavnih pregleda. Pet RCT-ova bilo je uključeno u po dva sustavna pregleda(RCT Engelhardt et al. 2003 je uključen u Schnabel 2015. i Duedahl et al, RCT Umuroglu također; RCT Goodarzi 1999. je uključen u Quigley et al.i u Duedahl et al.; RCT Krishnan et al. je uključen u Schnabel 2014. et al. i Duedahl et al.; RCT Wandless je uključen u Schnabel 2014. et al. i Duedahl et al.). Jedan sustavni pregled ne sadrži podatak o broju uključenih studija koje analiziraju morfin (Anand et al.). Sustavni pregled autora Duedahl et al. uključuje ukupno 35 RCT-ova koji svi ulaze u ovu analizu, što predstavlja sustavni pregled s najvećim brojem studija uključenih u istraživanje.

Od 62 uključena RCT-a većinom se radilo o vrlo malim studijama s manje od 50 ispitanika po skupini. Svega tri RCT-a uključena u ove sustavne preglede imala su više od 50 ispitanika po skupini: Olutoye et al. 2010 (53+56 ispitanika), Simon et al. 2005 (73+77 ispitanika) i Anand et al. 2004 kao jedina velika studija (449+449 ispitanika). Medijan broja ispitanika u cijeloj studiji bio je 50 (raspon: 8-898), a medijan broja ispitanika po pojedinoj skupini 25.

Uključeni RCT-ovi bili su relativno starijeg datuma. Najstariji uključeni RCT objavljen je 1979. godine (Lunn et al. 1979), a samo dva RCT-a objavljena su 2010. godine ili kasnije (Anand et al. 2010, Zhuang et al. 2011).

4.3. Metodološka kvaliteta dokaza

Od 13 uključenih sustavnih pregleda 6 ih je bilo visoke kvalitete: Bellu et al. (22), Black et al. (23), Murphy et al. (26), Ohlsson et al. (27), Schnabel et al. 2014. (29) , Schnabel et al. 2015. (30), pet srednje kvalitete: Duedahl et al. (24) , Hansen et al. (25) , Ranji et al. (28), Quigley et al. (32), Xing – Ying et al. (33), a dva sustavna pregleda niske kvalitete: Subramaniam et al. (31), Anand et al. (21). Ocjene za pojedine domene nalaze se u Tablici 1.

Tablica 1. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici (prvi dio)

Domene AMSTAR-a	**Anand et al. 2005**	**Bellu 2010**	**Black 2013**	**Duedahl 2007**	**Hansen 2012**
1. Protokol?	Ne 0	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
2. Probir /vađenje dva autora?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
3. Pretražene barem dvije baze?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
4. „Siva“ literatura?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Ne 0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
6. Obilježja uključenih studija?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	Ne 0	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 1
9. Procjena heterogenosti?	Ne 0	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	Ne 0	**N**e 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
11. Info, sukobu interesa?	Ne 0	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
Ukupan broj bodova	3	8	10	6	5

Tumač ukupnog broja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 1.(drugi dio)

Domene AMSTAR-a	**Murphy 2014**	**Ohlsson 2015**	**Ranji 2006**	**Schnabel 2014**	**Schnabel 2015**
1. Protokol?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1
2. Probir /vađenje dva autora?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
3. Pretražene barem dvije baze?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
4. „Siva“ literatura?	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0	Ne 0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1
6. Obilježja uključenih studija?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	Da 1	Ne 0	Ne 0	Da 1	Da 1
9. Procjena heterogenosti?	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0	Ne 0
11. Info, sukobu interesa?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1
Ukupan broj bodova	11	10	4	9	9

Tumač ukupnog broja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 1. (treći dio)

Domene AMSTAR-a	Subramaniam 2004	Quigley 2003	Xing-Ying 2013
1. Protokol?	Ne 0	Ne 0	Ne 0
2. Probir /vađenje dva autora?	Da 1	Ne 0	Da 1
3. Pretražene barem dvije baze?	Da 1	Da 1	Da 1
4. „Siva“ literatura?	Ne 0	Da 1	Ne 0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	Ne može se procijeniti 0	Ne 1	Ne 0
6. Obilježja uključenih studija?	Da 1	Da 1	Da 1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	Ne 0	Da 1	Da 1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	Ne 0	Ne 0	Ne 0
9. Procjena heterogenosti?	Ne 0	Ne 0	Da 1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	Ne 0	Ne 0	Da 1
11. Info, sukobu interesa?	Ne 0	Ne 0	Ne 0
Ukupan broj bodova	3	4	6

Tumač ukupnog broja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

4.4. Djelotvornost i sigurnost opiodnih analgetika u djece

4.4.1. Analgezija kod postoperativne boli i boli uzrokovane invazivnim postupcima

Šest uključenih sustavnih pregleda ispitivalo je utjecaj morfina na postoperativnu bol i bol uzrokovanu invazivnim postupcima (21, 24, 27, 29, 30, 33) Njihova obilježja nalaze se u Tablicama 2-7.

U sustavnom pregledu Anand et al. utjecaj morfina na akutnu bol je ostao nejasan (21).

U sustavnom pregledu Duedahl et al. koji je eksperimentalno ispitivao doziranje, analgetski učinak i učestalost neželjenih učinaka morfina korištenog u pedijatrijskoj populaciji dokazano je statistički značajno smanjenje boli u skupini aktivne kontrole (buprenorfin, lidokain i fentanil, bupivakain i fentanil) u odnosu na skupinu koja je primila morfin. U studijama koje su uspoređivale morfin s placebom dokazano je da morfin statistički značajno smanjuje intenzitet boli. Najčešći prijavljivani neželjeni učinci povezani s morfinom su povraćanje, mučnina i sedacija. U 9 od 22 usporedbe morfin je uzrokovao povraćanje, a sedacija je prijavljena u 14 usporedbi. Zaključak sustavnog pregleda je da morfin nije najprikladniji analgetik za postoperativnu bol u pedijatrijskoj populaciji jer nema bolji analgetski učinak od drugih analgetika (aktivnih kontrola: bupivakain, fentanil, buprenorfin), a ima i veći broj neželjenih učinaka (24).

U sustavnom pregledu Ohlsson et al. koji je ispitivao učinkovitost i sigurnost primjene paracetamola za prevenciju i liječenje postoperativne boli ili boli povezane sa kliničkim stanjima novorođenčadi dokazano je statistički značajno manje potrebe za dodatnom analgezijom skupine kojoj je osnovni analgetik bio paracetamol nakon 48 sati postoperativno. Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti neželjenih učinaka nakon primjene paracetamola i morfina (27).

Sustavni pregled Schnabel et al. 2014. ispitivao je utjecaj i neželjene učinke nalbufina korištenog za vrijeme operacije udjece. Zaključak sustavnog pregleda je da nalbufin nije učinkovitiji od morfina za liječenje akutne boli (29).

U sustavnom pregledu Schnabel et al. 2015. dokazano je da je 15 djece koja su primila tramadol 112.4 minute ranije zatražilo dodatnu analgeziju nego djeca koja su primila morfin. Zaključak sustavnog pregleda je da je tramadol analgetik izbora za postoperativnu bol kod djece u usporedbi s placebom. Tramadol u usporedbi s morfinom nema jasnu prednost za korištenje kao postoperativni analgetik (30).

Sustavni pregled Xing-Ying et al. je ocjenjivao i uspoređivao učinkovitost i sigurnost deksmedetomidin klorida i opioida za liječenje postoperativne boli nakon tonzilektomije i adenoidektomije u djece. Sustavni pregled je dokazao da nema statistički značajne razlike u učestalosti nuspojava i uznemirenosti kod djece koja su primila deksmetomidin i opioide (morfin, fentanil) (33).

Tablica 2. Obilježja sustavnog pregleda Anand et al. 2005. (21)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE 1980-2004., CENTRAL do prvog izdanja 2004.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL
Cilj istraživanja	Učinkovitost analgezije tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi rođene na termin
Pacijenti	Nedonoščad i novorođenčad rođena na termin
Kriteriji isključenja	Studije slučaja i studije s <5 pacijenata
Studije koje su analizirale morfin	Broj studija: nije jasno naveden Broj pacijenata: nije jasno naveden
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Ishodi nisu jasno definirani u metodama
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Efekt morfina na akutnu bol ostaje nejasan

Tablica 3. Obilježja sustavnog pregleda Duedahl et al. 2007. (24)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	PubMed (Medline) od 1996., EMBASE od 1989., Cochrane Controlled Trials Register do 2006.
Pretraženi izvori	PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register
Cilj istraživanja	Procjena dostupne literature koja je eksperimentalno ispitala doziranje, analgetski učinak i učestalost nuspojava morfina korištenog u pedijatrijskoj populaciji.
Pacijenti	3 mjeseca-19 godina
Kriteriji isključenja	Studije sa <10 pacijenata, studije koje nisu randomizirane i dvostruko slijepe
Studije koje su analizirale morfin	35 Watcha 1992. (31 je primilo morfin, 64 kontrolu), Weinstein 1994. (49 je primilo morfin, 48 kontrolu), Purday 1996. (30 je primilo morfin, 90 kontrolu), Engelhardt 2003.(20 je primilo morfin, 40 kontrolu), Umuroglu 2004.(15 ih je primilo morfin, 45 kontrolu), Munro 1994.(21 je primilo morfin, 21 kontrolu), Suresh 2002.(20 je primilo morfin, 20 kontrolu), Maunuksela 1988.(32 je primilo morfin, 28 kontrolu), Maunuksela 1988.(14 morfin, 15 kontrolu), Berde 1991.(17 morfin, 18 kontrolu), Krane 1987.(15 morfin, 15 kontrolu), Jylli 2004.(28 morfin, 26 kontrolu), Wolf 1992.(16 morfin, 16 kontrolu), Kiffer 2001.(11 morfin, 10 kontrolu), Ozcengiz 2001.(78 morfin, 38 kontrolu), Girotra 1993.(32 morfin, 33 kontrolu), Marco 1989.(10 morfin, 10 kontrolu), Lejus 1994.(15 morfin, 15 kontrolu), Rosen 1989.(16 morfin, 15 kontrolu), Lawhorn 1994.(10 morfin, 10 kontrolu), Demiraran 2004.(40 morfin, 40 kontrolu), Reinoso-Barbero 2002.(15 morfin, 15 kontrolu), Kart 1997.(15 morfin, 15 kontrolu), Goodarzi 1995.(30 morfin, 30 kontrolu), Cucchiaro 2003.(14 morfin, 11 kontrolu), Tree-Trakarn 1985.(11 morfin, 12 kontrolu), Mukherjee 2001.(27 morfin, 29 kontrolu), Marcus 2000.(39 morfin, 39 kontrolu), Semple 1999.(20 morfin, 19 kontrolu), Lunn 1979.(20 morfin, 20 kontrolu), Krishnan 1985.(20 morfin, 40 kontrolu), Wandless 1987.(25 morfin, 25 kontrolu), Sutherland 1998.(24 morfin, 25 kontrolu), Gall 2001.(20 morfin, 10 kontrolu), Suominen 2004.(35 morfin, 36 kontrolu)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	- Intenzitet postoperativne boli - Vrijeme do zahtjeva za prvim analgetikom - Potreba za dodatnim analgeticima - Nuspojave povezane s morfinom
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne

Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Vrijeme do prvog zahtijeva za analgezijom u jednoj studiji je bilo statistički značajno dulje (14 h) u skupini koja je primila morfin u usporedbi sa bupivakainom. U jednoj studiji je 6h dulje trajalo vrijeme do zahtijeva za analgezijom u skupini koja je primila buprenorfin u usporedbi sa skupinom koja je primila morfin. Najčešće prijavljivane nuspojave povezane s morfinom su povraćanje, mučnina i sedacija. U 9 od 22 usporedbe morfin je uzrokovao povraćanje,sedacija je prijavljena u 14 usporedbi. 14 studija koje su uspoređivale morfin sa inaktivnom kontrolom, skupini koja je primila morfin je statistički značajno smanjen intenzitet boli. 3 studije koje su uspoređivale morfin sa aktivnom kontrolom (buprenorfin, lidokain i fentanil, bupivakain i fentanil) dokazale su statistički značajnu redukciju boli u korist aktivnih kontrola. Morfin nije najprikladniji analgetik za postoperativnu bol u pedijatrijskoj populaciji jer nema bolji analgetski učinak od drugih analgetika (aktivnih kontrola kao što su: bupivakain, fentanil, buprenorfin), a ima veći broj nuspojava.

Tablica 4. Obilježja sustavnog pregleda Ohlsson et al. 2015. (27)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	CENTRAL do kolovoza 2014., MEDLINE od 1996. – kolovoz 2014., EMBASE od 1980.- kolovoz 2014., CINAHL (1982. – kolovoz 2014.)
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL
Cilj istraživanja	Određivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene paracetamola za prevenciju i liječenje postoperativne boli ili boli povezane sa kliničkim stanjima novorođenčadi.
Pacijenti	Novorođenčad rođena na termin i nedonoščad (koja je rođena do 30 dana prije termina) koja su podvrgnuta bolnim zahvatima kao što su uzimanje uzorka krvi iz pete, punkcija vene, lumbalna punkcija, punkcija urina iz mokraćnog mjehura, umetanje nazogastrične tube, umetanje endotrahealne tube, umetanje venskih ili arterijskih katetera, novorođenčad koja su podvrgnuta operacijama, koja radi svojega stanja trpe bol (fraktura duge kosti, enterokoloitis, otvorena kožna lezija...)
Kriteriji isključenja	Nije navedeno.
Studije koje su analizirale morfin	1 Ceelie 2013. 71 novorođenčadi i dojenčadi, od kojih su samo podatci za 41 novorođenčeta zasebno prikazani u ovom sustavnom pregledu(nije naveden broj ispitanika koji je primio morfin i broj koji je primio kontrolu)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	- Razina boli - Smrtnost - Nuspojave
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Postoji statistički značajna razlika u količini datog morfina između skupine novorođenčadi koja je primila nižu količinu morfina tijekom 48 sati nakon operacije (a osnovni lijek za bol je paracetamol), nego skupina kojoj je osnovni lijek morfin. Nema statistički značajne razlike u učestalosti nuspojava nakon primjene paracetamola i morfina. Nema statistički značajne razlike u apneji i apneji s naloksonom između skupine koja je primila paracetamol i morfin. Nema statistički značajne razlike retencije urina i bradikardije u postoperativnoj njezi između skupine koja je primila paracetamol i morfin. Nema statistički značajne razlike u reintubaciji između skupine koja je primila paracetamol i morfin.

Tablica 5. Obilježja sustavnog pregleda Schnabel et al. 2014. (29)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	CENTRAL do 7. izdanja 2013., MEDLINE siječanj 1966.-srpanj 2013., EMBASE siječanj 1947.-srpanj 2013.
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE
Cilj istraživanja	Procjena učinka i nuspojava nalbufina korištenog tijekom operacija kod djece.
Pacijenti	Djeca 0-18 godina
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	2 Krishnan 1985. (20 pacijenata je primilo nalbufin, 20 morfin, 20 placebo) Wandless 1987. (25 pacijenata je primilo morfin, 25 placebo)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Primarni ishodi: - Postoperativna razina boli - Broj pacijenata s umjerenom/intenzivnom boli - Broj pacijenata kojima je bila potrebna dodatna analgezija Sekundarni ishodi: - Broj doza dodatne analgezije 24 h postoperativno - Ukupna potrebna doza dodatne analgezije 24 h postoperativno - Vrijeme do prvog dodatnog analgetika (h) - Broj pacijenata s nuspojavama
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Da
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Nema dokaza da je nalbufin učinkovitiji od morfina za liječenje postoperativne boli.

Tablica 6. Obilježja sustavnog pregleda Schnabel et al. 2015. (30)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	CENTRAL do 6. izdanja 2014., MEDLINE 1966.-srpanj 2014., EMBASE siječanj 1947.-srpanj 2014.
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE
Cilj istraživanja	Procjena učinka tramadola na liječenje boli poslije različitih vrsta operacija kod djece i adolescenata.
Pacijenti	Djeca 0-18 godina bez obzira na spol ili tip operacije.
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	4 Engelhardt 2003 (20 pacijenata je primilo morfin, 40 pacijenata je primilo tramadol) Hullett 2006 (28 pacijenata je primilo morfin, 32 pacijenta su primila tramadol) Ozalevli 2005 (30 pacijenata je primilo morfin, 30 tramadol) Umuroglu 2004 (15 pacijenata je primilo morfin, 15 ketamin, 15 tramadol i 15 placebo)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Primarni ishod: - Broj pacijenata kojima treba dodatna analgezija 24 h postoperativno - Broj pacijenata s umjerenom do intenzivnom boli 24 h postoperativno Sekundarni ishodi: - Vrijeme do dodatnog analgetika (min) - Ukupna potrebna doza dodatnog analgetika 24 h postoperativno - Broj doza dodatnog analgetika 24 h postoperativno - Broj pacijenata s nuspojavama
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Nema statistički značajne razlike u zahtijevanju dodatne analgezije između skupina djece koja su intraoperativno primila morfin u odnosu na djecu koja su primila tramadol. U 15 djece koja su primila tramadol zatražilo je dodatnu analgeziju 112.4 minuta ranije nego 15 djece koja su primila morfin. Prijavljen je jedan slučaj pruritusa nakon primanja morfina. Po jedan pacijent iz skupine koja je primila morfin i koja je primila tramadol su imali retenciju urina.

Tablica 7. Obilježja sustavnog pregleda Xing-Ying 2013. (33)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Cochrane Central Register of Controlled Trials („najnovije izdanje“), Medline od 1966. do „danas“, Embase od 1980 do „danas“, Web of Science od 1945 do „danas“ (nije navedeno na koje izdanje se to odnosi niti koji je to bio datum pretraživanja)
Pretraženi izvori	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Web of Science
Cilj istraživanja	Ocjena i usporedba učinkovitosti i sigurnosti deksmedetomidin klorida i opioida za liječenje postoperativne boli nakon tonzilektomije i adenoidektomije u djece.
Pacijenti	2-13 godina
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	2 Olutoye 2010 (morfin su primila 53 pacijenta, deksmetomidin 56), Zhuang 2011(morfin je primilo 30 pacijenata, deksmetomidin 30)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Dodatna analgezija Uznemirenost (agitacija) nakon buđenja Nuspojave
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Da
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Usporedba morfina i fentanila po pitanju potrebe za dodatnom analgezijom provedena je u 2 studije (na ukupno 169 ispitanika), ali zbirni rezultat/zaključak nije prikazan zbog velike heterogenosti u meta-analizi podataka ($I2 \geq 75\%$). Efekt morfina i fentanila na sprječavanje uznemirenosti djece nije statistički značajno bolji u usporedbi s deksmedetomidinom. Nije bilo značajne razlike u pojavi mučnine i povraćanja između pacijenata koji su primili deksmedetomidin i onih koji su primili morfin ili fentanil.

4.4.2. Analgezija kod akutne boli

Pet uključenih sustavna pregleda, među kojima su Black et al. (23), Hansen et al. (25), Murphy et al. (26), Ranji et al. (28), Quigley et al. (32), ispitivala su utjecaj morfina i hidromorfona na različite vrste akutne boli. Njihova obilježja prikazana su u Tablicama 8-12.

Sustavni pregled Black et al. istraživao je povoljne i nepovoljne posljedice korištenja blokade femoralnog živca ili blokade odjeljka ilijačne fascije za početno liječenje boli u djece s prijelomom femoralne kosti, sa ili bez sustavne analgezije. Uključena je jedna studija koja je analizirala morfin. Dokazano je statistički značajno više neželjenih učinaka u skupini koja je primila morfin. Jedini neželjeni učinak prijavljen u skupini koja je primila blokadu je bol i crvenilo na mjestu uboda. Medijan trajanja analgezije 1, 2 i 6 sati nakon operacije je značajno dulji u skupini koja je primila blokadu (23).

Sustavni pregled Hansen et al. uspoređivao je dokaze o intranazalnom korištenju fentanila za liječenje akutne boli u usporedbi sa intravenskim morfinom. Nije bilo razlike u učinkovitosti intranazalnog fentanila i intravenskog morfina u liječenju akutne boli. Analizirane vrste akutne boli bile su: bol na hitnom prijemu nakon akutne frakture dugih kostiju, bol tijekom mikcijske cistoureterografije i bol u pacijenata s opeklinama (25).

Sustavni pregled Murphy et al. ispitivao je usporedbu učinka intranazalnog fentanila i alternativnih liječenja u djece s akutnom boli. Od dvije uključene studije jedna je pokazala da intramuskularni morfin slabije ublažava bol od intranazalnog fentanila 10 minuta nakon primjene. U jednoj od te dvije studije primijećeno je bolje podnošenje intranazalnog fentanila. Intravenski morfin i intranazalni fentanil nisu pokazali statistički značajnu razliku u liječenju akutne boli u djece. Sva tri RCT-a uključena u ovaj Cochrane SR analizirala su bol nakon frakture kosti (26).

Sustavni pregled Ranji et al. određivao je utjecaj opioidnih analgetika na klinička ispitivanja i operativne odluke za pacijente sa akutnom abdominalnom boli. Korišteni analgetici u uključenim studijama su morfin i oksikodon. Rezultati nisu prikazani za pojedini analgetik zasebno, nego za sve opioide zajedno (28).

U sustavnom pregledu Quigley et al. cilj istraživanja je ispitivanje učinkovitosti hidromorfona u liječenju akutne i kronične boli (Tablica 12). Međutim, u sustavni pregled su uključivani RCT-ovi i na odraslima i na djeci, a četiri RCT-a provedena na djeci analizirala su isključivo akutnu bol. Jedan klinički pokus analizirao je bol kod akutnog oralnog mukozitisa nakon

transplantacije koštane srži (Collins 1996), drugi akutnu bol nakon ortopedske kirurgije (Goodarzi 1999), treći akutnu postoperativnu bol (Lavoie 1996), a četvrti akutnu bol zbog opeklina (Sharar 1998).

RCT-ovi provedeni na djeci usporedili su učinkovitost hidromorfona i morfina (dva pokusa) ili hidromorfona i fentanila (dva pokusa) s različitim načinima primjene, uključujući usporedbu dva intravenska pristupa, dva epiduralna pristupa, dva kaudalna pristupa i dva oralna pristupa.

Usporedba hidromorfona i morfina u dva je pokusa pokazala da nema razlike između ta dva lijeka. Usporedba hidromorfona i fentanila pokazala je da je u jednom istraživanju hidromorfon bio preferirani lijek jer je uzrokovao manje nuspojava (Goodarzi 1999), a drugo istraživanje je pokazalo da su oba lijeka bila djelotvorna, ali je fentanil imao bolji trend u smislu analgezije i anksiolitičkih svojstava (Sharar 1998). Zaključak sustavnog pregleda je da fentanil ima bolji anksiolitički učinak od hidromorfona kod akutnih opeklina u djece (32).

Tablica 8. Obilježja sustavnog pregleda Black et al. 2013 (23)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Cochrane bone, joint and muscle trauma group do 11.siječnja 2013., Cochrane Central register of controlled trials do dvanaestog izdanja 2012., MEDLINE 1946.-siječanj 2013., EMBASE 1980.-siječanj 2013., Google Scholar do 31.siječnja 2013., trial registries do 31.siječanj 2013.
Pretraženi izvori	Cochrane bone, joint and muscle trauma group, Cochrane Central register of controlled trials, MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, trial registries
Cilj istraživanja	Istraživanje povoljnih i nepovoljnih posljedica korištenja blokade femoralnog živca ili blokade odjeljka ilijačne fascije za početno liječenje boli kod djece sa prijelomom femoralne kosti, sa ili bez sustavne analgezije.
Pacijenti	Djeca <18 godina sa prijelomom femoralne kosti
Kriteriji isključenja	Nisu definirani
Studije koje su analizirale morfin	1 Wathen 2007 Broj pacijenata : 55 (26 djece primilo morfin, 29 djece primilo blokadu)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Primarni ishodi: - Neuspjeh analgezije - Bol tijekom postupka - Nuspojave Sekundarni ishodi: - Vrijeme do ublažavanja boli - Trajanje kontrole boli - Potreba za dodatnom kontrolom boli
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Medijan trajanja analgezije je dulji u skupini koja je primila blokadu. Statistički značajno više nuspojava je u skupini koja je primila morfin. Od 29 pacijenata, 4 je povraćalo, 6 je imalo depresiju disanja, a 2 je imalo privremeno promijenjen mentalni status. Jedine nuspojave u skupini koja je primila blokadu su crvenilo i bol na mjestu uboda. 50 % djece u skupini koja je primila morfin je unutar jednog sata od operacije zatražila dodatnu analgeziju, a u skupini koja je primila blokadu svega 5% djece je zatražilo dodatnu analgeziju unutar jednog sata od operacije. Unutar 2 sata od operacije, samo je jedno od djece iz skupine koja je

	primila blokadu zatražilo dodatnu analgeziju, a iz skupine koja je primila morfin njih 24. 6 sati nakon operacije, ukupno 11 doza dodatne analgezije (morfina) je zatražila skupina koja je primila blokadu, a skupina koja je primila morfina zatražila je 38 doza morfina kao dodatne analgezije. U skupini koja je primila blokadu, 12/26 djece nije zatražilo dodatno liječenje boli tijekom 6 sati istraživanja. U skupini koja je primila morfin 1 ili 2/29 djece nije primilo dodatne lijekove za bol 6 sati nakon operacije.

Tablica 9. Obilježja sustavnog pregleda Hansen et al. 2012. (25)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Svi izvori su pretraženi do 3. ožujka 2011.
Pretraženi izvori	PubMed, EMBASE, Google scholar, Cochrane database, Cumulative index to Nursing, Allied Health Literature
Cilj istraživanja	Procjena dokaza iz RCT-ova o intranazalnom korištenju fentanila za liječenje akutne boli.
Pacijenti	Odrasli i djeca ≤15 godina
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	2 Borland 2005. (14 intranazalni fentanil, 10 intravenski morfin) Borland 2007. (32 intranazalni fentanil, 33 intravenski morfin)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	- Razina boli (engl. *pain scores*) - Učinak na bol - Početna razina boli i/ili razina boli u kontrolnoj skupini - Moguće nuspojave
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Nije bilo razlike u učinkovitosti intranazalnog fentanila i intravenskog morfina.

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Murphy et al. 2014. (26)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	CENTRAL do prvog izdanja 2014., MEDLINE 1995.- siječnja 2014., EMBASE 1995.- siječan 2014., CINAHL 1995.- siječanj 2014., LILACS 1995.-siječanj 2014., CAB 1995.- siječanj 2014., ISI Web of science 1995.- siječanj 2014., BIOSIS 1995.- siječanj 2014., CNKI 1995.- siječanj 2014., ISRCTN 1995.- siječanj 2014.,ClinicalTrials.gov 1995.- siječanj 2014., ICTRP do siječnja 2014.
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINHAL, LILACS, CAB, ISI, BIOSIS, CNKI, ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ICTRP
Cilj istraživanja	Usporedba učinaka intranazalnog fentanila i alternativnih liječenja kod djece s akutnom boli
Pacijenti	Djeca <18 godina koji su primili intranazalni fentanil u usporedbi sa drugim načinima liječenja boli koja uključuju morfin
Kriteriji isključenja	Ozljeda glave, alergija na opioide, blokiran/traumatiziran nos, potreba za hitnom intravenskom intervencijom, nemogućnost ocjenjivanja boli)
Studije koje su analizirale morfin	2 Younge 1999. (47 pacijenata) Borland 2007. (67 pacijenata)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Primarni ishod: - Smanjenje intenziteta boli Sekundarni ishodi: - Uporaba dodatne analgezije prije ili poslije dolaska u bolnicu
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Da
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Jedna studija je dokazala da je statistički značajno da intramuskularni morfin slabije reducira bol od intranazalnog fentanila unutar prvih deset minuta od primjene. U jednoj studiji je zapaženo bolje podnošenje intranazalnog fentanila nego intramuskularnog morfina. Intravenski morfin i intranazalni fentanil nisu pokazali statistički značajnu razliku u liječenju akutne boli kod djece.

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Ranji et al. 2006. (28)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE do svibnja 2006., EMBASE
Pretraženi izvori	MEDLINE, EMBASE
Cilj istraživanja	Odrediti utjecaj opioidnih analgetika na klinička ispitivanja i operativne odluke za pacijente sa akutnom abdominalnom boli.
Pacijenti	Djeca (nema detaljnijih definicija dobi)
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	2 Kim 2002 (1. usporedba: 60 pacijenata, 2. usporedba: 60 pacijenata; nije navedeno koliko je bilo pacijenata u pojedinoj skupini) Green 2005 (108 pacijenata; nije navedeno koliko je bilo pacijenata u pojedinoj skupini)
Studije koje su analizirale oksikodon	1 Kokki 2005 (63 pacijenta; ; nije navedeno koliko je bilo pacijenata u pojedinoj skupini)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Nema ishoda vezanih za bol i sigurnost
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Da
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina i oksikodona	Zaključci nisu prikazani zasebno za morfin i oksikodon nego za sve opioide zajedno.

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Quigley et al. 2003. (32)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE od 1966. do veljače 2000., EMBASE od 1974. do siječnja 2000., Cancerlit od 1986. do rujna 1999., CENTRAL do prvog izdanja 2000., The Oxford Pain Relief Database od 1954. do 1994.
Pretraženi izvori	Medline, Embase, Cancerlit, Central, The Oxford pain relief Database
Cilj istraživanja	Učinkovitost hidromorfona u liječenju akutne i kronične boli u odraslih i djece. Pokusi provedeni na djeci analizirali su samo akutnu bol.
Pacijenti	Pacijenti s boli uzrokovanom rakom i pacijenti s boli uzrokovanom AIDS-om
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale <u>morfin i hidromorfon</u>	4 Collins 1996. (10 pacijenata) Goodarzi 1999. (90 pacijenata) Lavoie 1996. (8 pacijenata) Sharar 1998. (14 pacijenata)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Ishodi nisu jasno definirani u metodama
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Učinkovitost hidromorfona i morfina, kao i nuspojave ne pokazuju statistički značajnu razliku.
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti hidromorfona	Fentanil ima bolji anksiolitički i analagetički učinak od hidromorfona kod djece s akutnim opeklinama. Nema bitne razlike u nuspojavama fentanila i hidromorfona.

4.4.3. Analgezija za ublažavanje boli tijekom mehaničke ventilacije

Sustavni pregled Bellu et al. istraživao je učinkovitost opioidnih analgetika kod analgezije i duljine mehaničke ventilacije, smrtnost, rast i razvoj živčanog sustava kod novorođenčadi koja koriste mehaničko disanje (Tablica 13). Sustavni pregled zaključuje da rutinska primjena morfina nije djelotvorna za ublažavanje boli tijekom mehaničke ventilacije. Nije bilo značajne razlike u smrtnosti ni invalidnosti u djece koja su primila morfin i druge djece (22).

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda Bellu et al. 2010. (22)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	COCHRANE 1966.-lipanj 2008., MEDLINE 1966.-lipanj 2008., EMBASE 1966.-lipanj 2008., CINAHL 1966.-lipanj 2008.
Pretraženi izvori	COCHRANE, MEDLINE, EMBASE, CINAHL
Cilj istraživanja	Procjena učinkovitosti opioidnih analgetika na bol, duljinu mehaničke ventilacije, smrtnost, rast i razvoj živčanog sustava kod novorođenčadi koja koriste mehaničko disanje u usporedbi sa placebom, slijepom kontrolom, drugim neopioidnim analgeticima i sedativima.
Pacijenti	Novorođenčad rođena <32 tjedna prije termina, 32-36 tjedana prije termina, te novorođenčad rođena na termin.
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni
Studije koje su analizirale morfin	7 Quinn 1992.(29 pacijenata je primilo morfin, 28 pacijenata je primilo pankuronij, 38 pacijenata je primilo morfin i pankuronij), Quinn 1993. (21 pacijent je primio morfin, 20 pacijenata placebo), Dyke 1995.(12 pacijenata je primilo morfin, 14 pacijenata placebo), Anand 1999. (24 pacijenta su primila morfin, 22 midazolam, 21 placebo), Anand 2004. (449 pacijenata je primilo morfin, 449 placebo), Siwiec 1999. (10 pacijenata je primilo morfin, 10 nije primilo ništa), Simons 2005. (73 pacijenta su primila morfin, 77 placebo)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	- Bol - Smrtnost
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Da
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	Rutinska primjena morfina nije djelotvorna za ublažavanje boli tijekom mehaničke ventilacije u nedonoščadi.Opioidi se ne bi trebali rutinski primjenjivati u mehanički ventilirane nedonoščadi.Nije bilo značajne razlike u smrtnosti i invalidnosti između djece koja su primila morfin i druge djece.Primjena morfina bila je povezana sa sporijom uspostavom enteralnog hranjenja i pojavom hipotenzije.Ako je potrebna sedacija, morfin je sigurniji od midazolama.

4.4.4. Analgezija opiodnim analgeticima uz dodatak ketamina

Sustavni pregled Subramaniam et al. ispitivao je djelotvornost ketamina kod sprječavanja razvoja tolerancije na opiodne analgetike (Tablica 14). Od šest RCT-ova koji su istraživali intenzitet boli između skupine koja je uzela morfin i skupine koja je uzela morfin i ketamin, samo jedna studija je pokazala prednost dodavanja ketamina morfinu zbog smanjenog intenziteta boli, manjeg korištenja dodatne analgezije te manjeg broja neželjenih učinaka uzrokovanih opioidima (31).

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Subramaniam et al. 2004. (31)

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Cochrane library2003., Medline (1966.-2003.)
Pretraženi izvori	Cochrane library, Medline
Cilj istraživanja	Ispitivanje može li ketamin spriječiti razvoj tolerancije na opiodne analgetike.
Pacijenti	232 djece
Kriteriji isključenja	< 10 pacijenata, studije koje su uspoređivale korištenje samo ketamina prije i poslije operacije, te studije koje su uspoređivale korištenje ketamina u kombinaciji s opioidima prije i poslije operacije. Isključene su i studije koje su uspoređivale ketamin sa opioidima.
Studije koje su analizirale morfin	6 Reeves 2001 (35 pacijenata je primilo morfin, 36 morfin i ketamin) Hercock 1999. (25 pacijenata je primilo morfin, 24 morfin i ketamin) Murdoch 2002. (19 pacijenata je primilo morfin, 21 morfin i ketamin) Burstal 2001. (33 pacijenta su primila morfin, 37 morfin i ketamin) Unlugenc2003. (28 pacijenata je primilo morfin, 30 morfin i ketamin) Javery 1996. (20 pacijenata je primilo morfin, 22 morfin i ketamin)
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	- Razina boli tijekom prva 24 h - Vrijeme do prvog zahtjeva za analgezijom tijekom prva 24 h - Ukupni dodatni analgetici tijekom prva 24 h - Nuspojave
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ne
Zaključak o djelotvornosti i sigurnosti morfina	U 5 studija nema statistički značajne razlike u intenzitetu boli i količini uzetog morfina između skupine koja je uzela samo morfin i skupine koja je uzela morfin i ketamin. Jedna studija pokazuje prednost dodavanja ketamina morfinu zbog smanjenog intenziteta boli, manjeg korištenja dodatne analgezije, te manjeg broja nuspojava uzrokovanih opioidima.

Tablica 15. Karakteristike isključenih studija nakon analize cjelovitog teksta

Studija	**Razlog isključenja**
Allegaert 2013(34)	Nije sustavni pregled (nema odjeljak o metodama niti kriterije uključenja)
Amato 2013(35)	Uključene studije analiziraju samo odrasle ispitanike
Anand 2001(36)	Konsenzus o terapiji; nema analize djelotvornosti i sigurnosti za liječenje boli
Aubrun 2004(37)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Beecham 2015.(38)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona ili oksikodona u djece
Mencia2007.(39)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE), nema odjeljak o metodama
Bellieni 2014.(40)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Bellu 2005. (41)	Bellu 2010. je obnovljena verzija sustavnog pregleda Bellu 2007.
Berde 2005.(42)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Best 2015.(43)	Nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Butts 2010.(44)	Uključenisu samo prikazi slučajeva (engl. *casereports*), a ne randomizirani kontrolirani pokusi
Cepeda 2006.(45)	Povučen; nije više dostupan u Cochrane knjižnici
Charlton 2010.(46)	Samo je jedna od uključenih studija provedena na djeci, a ona ne analizira morfin, hidromorfon ni oksikodon
Conlon 2015.(47)	Nije sustavni pregled nego protokol, koji je u međuvremenu povučen
Cuzzolin 2006.(48)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, oksikodona i hidromorfona
Cyna 2008.(49)	Ne uključuje morfin, hidromorfon ili oksikodon
Dahan 2013. (50)	Nije sustavni pregled (pretražen je samo PubMed),
Elia 2004.(51)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona i oksikodona kod djece
Erskine 2015.(52)	Usporedba davanja analgetika po potrebi ili po fiksnom režimu; svi ispitanici su primili morfin
Faura 1998.(53)	Analizira omjere morfina i njegovih metabolita, ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, oksikodona i hidromorfona
George 2009.(54)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Guo 2015.(55)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona ilioksikodona u djece
Hadley 2013.(56)	Nema uključenih studija provedenih na djeci

Hamunen 2005.(57)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona ili oksikodona
Hartman 2009.(58)	Morfin se koristi kao sedativ, a ne za liječenje akutne boli
Jain 2013.(59)	Analiziraju se neuropsihološki učinci morfina, nema ishoda za djelotvornost na bol
Jones 2015.(60)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona ilioksikodona
Jurfest Ceccon 2012.(61)	Nije sustavni pregled (nema odjeljak o metodama)
Kossowsky 2015.(62)	Studija ne navodi pretražene baze; nije sustavni pregled
Lago 2009.(63)	Smjernice za proceduralnu bol u novorođenčadi; nema rezultata o djelotvornosti vezanih za bol, samo preporuke za praksu
Mak 2011.(64)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Marsh 1997.(65)	Nije sustavni pregled (nema odjeljak o metodama)
Marti-Carvaja 2009.(66)	Sustavni pregled nema niti jednu uključenu studiju
McQuay 1999.(67)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina u djece
Meremikwu 2011.(68)	Ne analizira djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona ili oksikodona u djece
Playfor 2006.(69)	Smjernice koje ne sadrže zaključke o djelovanju morfina, hidromorfona ili oksikodona u djece na bol
Popping 2012.(70)	Studije na djeci su isključene
Prabhakar 2016.(93)	Nema relevantnih zasebnih podataka za djecu
Reddin-Lallinger 2006.(71)	Nije sustavni pregled (nema odjeljak o metodama)
Rees 2003.(72)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Rhee 2007.(73)	Nema uključenih studija provedenih na djeci
Riggin 2013.(74)	Jedini analizirani ishod je krvarenje; nema ishoda uključenih u ovaj sustavni pregled
Schmidt-Hansen 2015.(75)	Nema uključenih studija provedenih na djeci. Jedan RCT koji uključuje djecu čeka procjenu za uključenje.
Schmitt 2006.(76)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Schnabel 2013.(77)	Nije analizirana djelotvornost morfina, oksikodona ilihidromorfona; potreba za morfijem je analizirana kao jedan od ishoda
Shah 2002. (78)	Nema zaključka o liječenju boli morfinom, hidromorfonom ilioksikodonom.

Shah 2011.(79)	Uključena je samo jedna studija koja analizira isključivo morfin u kombinaciji
Sharwood 2009.(80)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Sin 2015.(81)	Jedna uključena studija na djeci nije analizirala morfin, hidromorfon ni oksikodon.
Stevens 2013.(82)	Nije analizirana sigurnost, djelotvornost morfina, hidromorfona ilioksikodona
Suresh 2001.(83)	Nije sustavni pregled (nema odjeljak o metodama)
Teanzer 2010.(84)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Tzortzopoulou 2011.(85)	Nema uključenih studija provedenih na djeci
Vender 2004.(86)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Vilasis-Keever 2009.(87)	Studija je na španjolskom jeziku i sva istraživanja su na odraslima.
Wasiak 2012.(88)	U studiju su uključeni samo odrasli.
Weatherstone 2003.(89)	Nije sustavni pregled(nema odjeljak o metodama ni informacije o pretraživanju literature)
Welzing 2006.(90)	Nije sustavni pregled (pretražena samo jedna baza – MEDLINE)
Wiffen 2007.(91)	Nema uključenih studija provedenih na djeci
Wiffen 2013.(92)	Nema uključenih studija provedenih na djeci
Zernikow 2007.(94)	Nema uključenih studija provedenih na djeci

5. RASPRAVA

U 13 sustavnih pregleda je ispitana djelotvornost i sigurnost opioidnih analgetika u djece koji se nalaze na SZO EML pod indikacijom za liječenje boli i palijativne skrbi. U sustavnim pregledima najčešće je ispitivano korištenje morfina i to za liječenje postoperativne boli, boli nakon invazivnih postupaka i akutne boli. Jedan sustavni pregled uspoređivao je djelotvornost i sigurnost morfina i hidromorfona korištenih za akutnu i kroničnu bol kod djece. Jedan sustavni pregled je ispitivao djelotvornost i sigurnost oksikodona.

Prema dostupnoj literaturi može se zaključiti da je u sustavnim pregledima morfin najčešće istraživan opioidni analgetik s liste SZO EML za liječenje boli u djece. To znači da nam nedostaje dokaza najviše razine u hijerarhiji medicinskih dokaza o djelotvornosti i sigurnosti hidromorfona i oksikodona. Jedini sustavni pregled koji je analizirao hidromorfon uključio je samo 4 RCT-a u kojima je sudjelovalo ukupno 122 djece. Jedini sustavni pregled koji je analizirao oksikodon uključio je samo jedan RCT u kojem su sudjelovala samo 63 pacijenta. I veličina RCT-ova u kojima je istraživan morfin bila je relativno malena, sa svega nekoliko uključenih RCT-ova koji su imali više od 50 ispitanika po skupini.

Dva uključena sustavna pregleda, Black et al. (23) , Duedahl et al. (24), su pokazala da je korištenje drugih analgetika bolje od korištenja morfina. U ovim studijama morfin se pokazao manje djelotvoran od blokade femoralnog živca ili blokade odjeljka ilijačne fascije za početno liječenje boli kod djece s prijelomom femoralne kosti, te od kombinacija lidokaina i fentanila, bupivakaina i fentanila i buprenorfina.

U pet sustavnih pregleda dokazano je da nema statistički značajne razlike između morfina i korištenih aktivnih kontrola. U dvije studije aktivna kontrola je fentanil (Hansen et al.(25) , Murphy et al. (26)). Jedna studija je uspoređivala analgetske učinke morfina za postoperativnu bol s nalbufinom – Schnabel 2014 et al. (29) – te nije pronađena statistički značajna razlika u analgeziji za indikaciju postoperativne boli između morfina i nalbufina. U sustavnom pregledu Schnabel 2015 et al. (30) nije pronađena statistički značajna razlika između analgezije morfinom i tramadolom. Usporedba učestalosti nuspojava uzrokovanih morfinom i deksmedetomidina koju su proveli Xing-Ying et al. (33) nije bila statistički značajna.

Sustavni pregled Bellu et al. (22) je dokazao da rutinska upotreba morfina za liječenje boli u nedonoščadi tijekom mehaničke ventilacije nije opravdana.

U sustavnom pregledu Ohlsson et al. (27) dokazano je da je korištenje paracetamola kao osnovnog lijeka opravdano u usporedbi s korištenjem morfina kao osnovnog lijeka tijekom operativnog zahvata kod novorođenčadi jer je dodatna analgezija bila potrebnija u skupini koja je primila morfin.

Hidromorfon (32) nije bio učinkovitiji analgetik od morfina. U učestalosti nuspojava također nije bilo statistički značajne razlike. Fentanil ima bolji anksiolitički i analgetički učinak od hidromorfona u djece s akutnim opeklinama. Nije bilo bitne razlike u učestalosti i vrsti nuspojava između fentanila i hidromorfona.

SZO EML trebala bi služiti kao model za nacionalne liste lijekova, prema kojima će se određivati prioritetno trošenje sredstava na lijekove iz budžeta pojedinih zemalja. Više istraživanja analiziralo je koliko se nacionalne liste lijekova poklapaju s listama koje se nalaze

na SZO EML. Primjerice, Jeličić Kadić i suradnici su 2014. objavili rad koji je uspoređivao hrvatsku nacionalnu listu lijekova sa SZO EML i pokazao da se na hrvatskoj nacionalnoj listi lijekova nalazi 54,2 % lijekova koji se nalaze na WHO EML. To čini svega 34,6 % lijekova koji se nalaze na hrvatskoj nacionalnoj listi lijekova. Hrvatska nacionalna lista lijekova imala je 287 lijeka koji se ne nalaze na WHO EML. To su većinom antineoplastici i imunomodulatori, neklasificirani citostatici, imunosupresivi, lijekovi za liječenje bolesti živčanog sustava, narkotici, antipsihotici te lijekovi za liječenje kardiovaskularnog sustava. Na hrvatskoj nacionalnoj listi lijekova bilo je 14 lijekova koje je WHO EML odbio uvrstiti na svoju listu, najčešće zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti. 20 lijekova koje se nalaze na hrvatskoj nacionalnoj listi lijekova je izbrisano sa WHO EML, također zbog nedostatka dokaza o učinkovitosti istih. Ovakve informacije dovode u pitanje jeli se hrvatska nacionalna lista lijekova zaista temelji na kvalitetnim dokazima o djelotvornosti i sigurnosti i na međunarodnim preporukama (95).

Usporedba SZO s EML koju je napravila ista skupina autora pokazala je da se na nacionalnoj listi lijekova Federacije Bosne i Hercegovine nalazi 151 lijek ili kombinacije lijekova koji nisu uvršteni na SZO EML. SZO EML sa svoje liste je izbrisao 9 lijekova koji se nalaze na nacionalnoj listi lijekova Federacije Bosne i Hercegovine, a 4 lijeka je odbio uvrstiti na listu (96).

U oba ta istraživanja navodi se kako nacionalne liste lijekova nisu nužno usklađene sa SZO EML i da bi se nacionalne liste trebale voditi terapijama utemeljenima na dokazima, i da bi SZO EML trebala biti uzor. Međutim, ranije istraživanje provedeno u Laboratoriju za istraživanje boli (Jerić i suradnici, neobjavljeni rezultati) pokazalo je da lijekovi koji se nalaze na SZO EML ne moraju nužno biti potkrijepljeni čvrstim i kvalitetnim dokazima. Istraživanje o dokazima za djelotvornost i sigurnosti ibuprofena i paracetamola za liječenje akutnih napadaja migrene u djece provedeno je jer se ta dva lijeka nalaze na SZO EML listi za djecu za tu indikaciju. U literaturi su pronađena svega tri klinička pokusa koja su istražila ta dva lijeka za akutne napadaje migrene u djece i u ta tri klinička pokusa bilo je uključeno svega 201 djece, studije su imale niz nedosljednosti i visok rizik od pristranosti.

Istraživanje prikazano u ovom diplomskom radu ukazuje da su dokazi o djelovanju morfina, hidromorfona i oksikodona također oskudni kad je riječ o djeci. Procjenom kvalitete dokaza ljestvicom AMSTAR utvrđeno je kako je više od pola tih sustavnih pregleda bilo srednje ili niske kvalitete. Nadalje, svega su dva sustavna pregleda pokazala da je morfin bolji od aktivnog komparatora. U drugim istraživanjima je pokazano da je jednak drugim istraživanim komparatorima ili da nije bolji od komparatora. U nekim slučajevima je zaključeno da morfin u djece nije opravdan. Primjerice, sustavni pregled Bellu i suradnika je dokazao da rutinska upotreba morfina za liječenje boli u nedonoščadi tijekom mehaničke ventilacije nije opravdana (22).

U pet sustavnih pregleda dokazano je da nema statistički značajne razlike između morfina i korištenih aktivnih kontrola, a komparatori u tim studijama nisu bili hidromorfon i oksikodon nego fentanil, nalbufin, tramadol i deksmedetomidin. Stoga je opravdano pitanje zašto morfin jest na SZO EML, a neki od tih drugih aktivnih komparatora nije.

Također valja naglasiti kako su RCT-ovi uključeni u sustavne preglede bili starijeg datuma. Zadnji je objavljen 2011. godine. Znanstvena metodologija kontinuirano se poboljšava pa je moguće da se i postojeći dokazi temelje na lošijim metodama od onih koje se danas smatraju standardima za provedbu kliničkih pokusa.

Ograničenja su ovog istraživanja što nisu analizirani klinički pokusi nego sustavni pregledi. Međutim, sustavni pregledi se smatraju najvišom razinom dokaza u medicini. Novi klinički pokusi ne bi se trebali raditi dok ne postoji sinteza dokaza visoke kvalitete koja ukazuje da je novi klinički pokus zaista potreban. Ako ne postoji sustavni pregled na neku temu, onda se smatra jedinim korektnim postupkom napraviti takav sustavni pregled, prije nego se krene u provedbu novog kliničkog pokusa (97).

Ovo istraživanje će biti korisno znanstvenicima koji razmatraju provedbu kliničkog pokusa o analiziranim lijekovima u djece. Temeljem ovog istraživanja mogu se dobiti informacije o tome jesu li neki sustavni pregledi prestari i treba li ih obnoviti. Lako je moguće da je to potrebno jer su uključeni sustavni pregledi objavljeni između 2003. i 2015. godine. Obnavljanje sustavnih pregleda provodi se kad se smatra da postoje novi dokazi ili kad se promijeni znanstvena metodologija, prema smjernicama koje su za to pripremljene (98).

Nadalje, ovo istraživanje može ukazati na slabost dokaza u pojedinom analiziranom području, i potaknuti istraživače na provedbu novih kliničkih pokusa tamo gdje su zaista potrebni, i kako bi se dobile nove informacije važne za izradu kliničkih smjernica.

Sustavni pregled Ananda i suradnika iz 2003. navodi da su nužni novi, visoko-kvalitetni klinički pokusi o liječenju boli u novorođenčadi (21).

Duedahl i suradnici (2007.) zaključuju „potrebno je više standardiziranih kliničkih pokusa koji koriste multimodalne režime za liječenje boli kao i smjernice za procjenu pedijatrijskih lijekova“ (24).

Bellu i suradnici (2010.) zaključuju „posljedice korištenja opioida nisu dovoljno istražene do danas te je potrebno daljnje istraživanje pacijenata koji koriste opioidne lijekove“ (22).

Black i suradnici (2013) zaključuju „postoji potreba za dodatnim istraživanjima na području usporedbe sustavne analgezije i drugih metoda liječenja boli (blokada femoralnog živca)“ (23).

Murphy i suradnici (2014) zaključuju „potrebu za studijama visoke metodološke kvalitete koje će uspoređivati sve oblike analgezije u djece s akutnom boli“ (26).

Schnabel i suradnici (2014) zaključuju „zbog malog broja podataka potrebno je napraviti RCT-ove koji uspoređuju nalbufin sa ostalim postoperativnim opioidnim analgeticima kao što su tramadol i morfin u djece“ (29).

Schnabel i suradnici (2015) smatraju „zbog malog i nedovoljnog broja podataka potrebno je provesti dodatna istraživanja o korištenju tramadola i drugih opioidnih analgetika kod djece te omogućiti prikladnu procjenu omjera koristi i rizika za korištenje ovih lijekova“ (30).

Subramaniam i suradnici (2004) smatraju „buduća klinička istraživanja trebaju se usredotočiti na visokorizične grupe koje nisu osjetljive na postoperativnu opioidnu analgeziju“ (31).

Sustavni pregled Quigley-a i suradnika (2003) koji je uključio analizu sigurnosti i djelotvornosti hidromorfona zaključuje „ograničeni broj studija sugerira da postoji mala razlika između učinkovitosti analgezije, nuspojava i sklonosti pacijenta pojedinom opioidnom analgetiku“ (32).

Hansen i suradnici (2012) zaključuju „zbog značajnih nedostataka u pokusima koji istražuju liječenje akutne i postoperativne boli kod djece nije moguće stvoriti jasne i nedvosmislene smjernice za liječenje boli u pedijatrijskoj populaciji“ (25).

Od 13 uključenih sustavnih pregleda, svi poručuju da su potrebna daljnja istraživanja o korištenju analgetika kod djece, odnosno da postojeća istraživanja nisu dovoljna za informiranje prakse.

Nadalje, niti jedan od analiziranih sustavnih pregleda ne analizira indikacije za palijativno liječenje djece. Tako da bi budući istraživački napori trebali također biti usmjereni na analiziranje literature o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koji se primjenjuju u palijativnoj skrbi te populacije.

Naše istraživanje ukazuje na važne manjkavosti u literaturi i propituje opravdanost uključenosti morfina, hidromorfona i oksikodona u SZO EML.

6. ZAKLJUČCI

Iz analize svega 13 sustavnih pregleda koji su ispitivali djelotvornost i sigurnost opioidnih analgetika sa SZO EML kod djece jasno je da su ponajprije potrebna dodatna istraživanja o primjeni ovih lijekova.

Uključeni sustavni pregledi imaju mali broj ispitanika, te su objavljeni između 2003. i 2015. godine što ukazuje na potrebu obnove pojedinih sustavnih pregleda.

Upitna je opravdanost uvrštavanja morfina, hidromorfona i oksikodona na SZO EML jer iz dostupne literature nije moguće pronaći dokaze o njihovoj boljoj djelotvornosti i sigurnosti od nekih drugih analgetika koji su korišteni kao kontrole u RCT-ovima uključenima u ove sustavne preglede.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. ; Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)
2. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. Ann Agric Environ Med. 2013;Spec no. 1:2-7. Epub 2014/07/09.
3. Woolf CJ. What is this thing called pain? The Journal of Clinical Investigation. 2010;120(11):3742-4.
4. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. BMC Medicine. 2010;8(1):8.
5. .
6. Petrisor B, Bhandari M. The hierarchy of evidence: Levels and grades of recommendation. Indian J Orthop. 2007;41(1):11-5. Epub 2007/01/01.
7. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials: Why are randomised controlled trials important? BMJ. 1998;316(7126):201.
8. Igor Francetić DV. Klinička farmakologija.
9. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations. Clin Chim Acta. 2004;342(1-2):23-39. Epub 2004/03/18.
10. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. BMC Medical Research Methodology. 2011;11(1):15.
11. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. J R Soc Med. 2003;96(3):118-21. Epub 2003/03/04.
12. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. PLoS Med. 2016;13(5):e1002028. Epub 2016/05/25.
13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10. Epub 2007/02/17.
14. WHO Model Lists of Essential Medicines. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
15. The Selection and Use of Essential Medicines. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/.
16. Essential medicines selection. Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/.

17. WHO Model List of Essential Medicines for Children. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf?ua=1.
18. Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Available from: http://www.whocc.no/.
19. PROSPERO. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/.
20. al. OSe. Systematic reviews explained: AMSTAR – How to tell the good from the bad and the ugly. OHDM.12(1).
21. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT, Walco GA. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Clin Ther. 2005;27(6):844-76. Epub 2005/08/25.
22. Bellu R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010;95(4):F241-51. Epub 2009/06/18.
23. Black KJ, Bevan CA, Murphy NG, Howard JJ. Nerve blocks for initial pain management of femoral fractures in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013(12):CD009587. Epub 2013/12/18.
24. Duedahl TH, Hansen EH. A qualitative systematic review of morphine treatment in children with postoperative pain. Paediatr Anaesth. 2007;17(8):756-74. Epub 2007/06/29.
25. Hansen MS, Mathiesen O, Trautner S, Dahl JB. Intranasal fentanyl in the treatment of acute pain--a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(4):407-19. Epub 2012/01/21.
26. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, Grant TS, Barrett MJ, Cronin J, et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):CD009942. Epub 2014/10/11.
27. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):CD011219. Epub 2015/06/26.
28. Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? JAMA. 2006;296(14):1764-74. Epub 2006/10/13.
29. Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD009583. Epub 2014/08/01.
30. Schnabel A, Reichl SU, Meyer-Friessem C, Zahn PK, Pogatzki-Zahn E. Tramadol for postoperative pain treatment in children. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD009574. Epub 2015/03/19.

31. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. Anesth Analg. 2004;99(2):482-95, table of contents. Epub 2004/07/24.
32. Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. J Pain Symptom Manage. 2003;25(2):169-78. Epub 2003/02/19.
33. He XY, Cao JP, Shi XY, Zhang H. Dexmedetomidine versus morphine or fentanyl in the management of children after tonsillectomy and adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013;122(2):114-20. Epub 2013/03/29.
34. Allegaert K, Tibboel D, van den Anker J. Pharmacological treatment of neonatal pain: in search of a new equipoise. Semin Fetal Neonatal Med. 2013;18(1):42-7. Epub 2012/10/31.
35. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):CD003409. Epub 2013/03/02.
36. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(2):173-80. Epub 2001/02/15.
37. Aubrun F, Valade N, Riou B. [Intravenous morphine titration]. Ann Fr Anesth Reanim. 2004;23(10):973-85. Epub 2004/10/27. La titration intraveineuse de morphine.
38. Beecham E, Candy B, Howard R, McCulloch R, Laddie J, Rees H, et al. Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD010750. Epub 2015/03/15.
39. Mencia SB L-HJ, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. Jornal de Pediatria 2007;83(2 Suppl):S71-82. 2007.
40. Bellieni CV, Stazzoni G, Tei M, Alagna MG, Iacoponi F, Cornacchione S, et al. How painful is a heelprick or a venipuncture in a newborn? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(2):202-6. Epub 2014/12/24.
41. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):CD004212. Epub 2005/01/28.
42. Berde CB, Jaksic T, Lynn AM, Maxwell LG, Soriano SG, Tibboel D. Anesthesia and analgesia during and after surgery in neonates. Clin Ther. 2005;27(6):900-21. Epub 2005/08/25.
43. Best KM, Boullata JI, Curley MA. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(2):175-83. Epub 2015/01/07.

44. Butts M JA. A systematic compilation of reports published on opioid-related problems. Journal of Opioid Management. 2011;7(1):35-45.
45. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Music for pain relief. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD004843. Epub 2006/04/21.
46. Charlton S, Cyna AM, Middleton P, Griffiths JD. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD007705. Epub 2010/12/15.
47. Conlon Joy A MA, O'Mathúna Dónal P. Analgesics for postoperative pain after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. 2015.
48. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(5):703-18. Epub 2006/08/16.
49. Cyna AM, Middleton P. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):CD003005. Epub 2008/10/10.
50. Dahan A, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Niesters M. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. Pain Physician. 2013;16(2):E85-94. Epub 2013/03/21.
51. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. Pain. 2005;113(1-2):61-70. Epub 2004/12/29.
52. Hobson A WP, Conlon JA. As required versus fixed schedule analgesic administration for postoperative pain in children. . Cochrane Database Syst Rev 2015(2):CD011404.
53. Faura CC CS, Moore RA, McQuay HJ. Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. Pain 1998;74(1):43-53.
54. George JA LE, Hanna MN, Murphy JD, Kumar K, Ko PS, Wu CL. The effect of intravenous opioid patient-controlled analgesia with and without background infusion on respiratory depression: A meta-analysis. Journal of Opioid Management 2010;6(1):47-54.
55. Guo Q LR, Wang L, Zhang D, Ma Y. . Transversus abdominis plane block versus local anaesthetic wound infiltration for postoperative analgesia: A systematic review and meta-analysis. . International journal of clinical and experimental medicine 2015;8(10):17343-17352.
56. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013(10):CD010270. Epub 2013/10/08.

57. Hamunen K, Kontinen V. Systematic review on analgesics given for pain following tonsillectomy in children. Pain. 2005;117(1-2):40-50. Epub 2005/08/20.
58. Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. Pediatr Crit Care Med. 2009;10(2):246-55. Epub 2009/02/04.
59. G. J. Long-term neuropsychological effects of opioid use in children:A descriptive literature review. Pain Physician 2014;17(2):109-118.
60. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, Miles-Chan JL, Frampton C. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. Cochrane Database Syst Rev. 2015(7):CD007789. Epub 2015/07/02.
61. ME. JC. Analgesia and sedation in mechanical ventilation in neonatology. Current Respiratory Medicine Reviews 2012;8(1):53-59.
62. Kossowsky J, Donado C, Berde CB. Immediate rescue designs in pediatric analgesic trials: a systematic review and meta-analysis. Anesthesiology. 2015;122(1):150-71. Epub 2014/09/16.
63. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. Acta Paediatr. 2009;98(6):932-9. Epub 2009/06/02.
64. WY. M. Pharmacotherapy for acute pain in children: Current practice and recent advances. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011;12(6):865-881.
65. Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. Br J Anaesth. 1997;79(6):787-95. Epub 1998/03/13.
66. Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G, Marti-Pena AJ. Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD006786. Epub 2009/01/23.
67. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. J Pain Symptom Manage. 1999;17(3):164-74. Epub 1999/03/31.
68. Meremikwu MM, Okomo U. Sickle cell disease. BMJ Clin Evid. 2011;2011. Epub 2011/07/02.
69. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. Intensive Care Med. 2006;32(8):1125-36. Epub 2006/05/16.

70. Popping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. Pain. 2012;153(4):784-93. Epub 2012/01/11.
71. Redding-Lallinger R KC. Sickle cell disease--pathophysiology and treatment. Current Problems in Pediatric & Adolescent Health Care 2006;36(10):346-376.
72. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. Br J Haematol. 2003;120(5):744-52. Epub 2003/03/05.
73. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. J Palliat Med. 2007;10(3):677-85. Epub 2007/06/27.
74. Riggin L, Ramakrishna J, Sommer DD, Koren G. A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. Clin Otolaryngol. 2013;38(2):115-29. Epub 2013/03/02.
75. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015(3):CD009596. Epub 2015/04/01.
76. L S. Standards, Options and Recommendations for the management of procedure-related pain (lumbar puncture, bone marrow aspiration or biopsy, blood sampling) in children patients with cancer (summary report). . Bulletin du Cancer 2006;93(8):805-811.
77. A. S. Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. Paediatric Anaesthesia 2013;23(2):170-179.
78. Shah V, Ohlsson A. The effectiveness of premedication for endotracheal intubation in mechanically ventilated neonates. A systematic review. Clin Perinatol. 2002;29(3):535-54. Epub 2002/10/17.
79. Shah PS, Shah VS. Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):CD007248. Epub 2011/03/18.
80. Sharwood LN, Babl FE. The efficacy and effect of opioid analgesia in undifferentiated abdominal pain in children: a review of four studies. Paediatr Anaesth. 2009;19(5):445-51. Epub 2009/05/21.
81. Sin B TT, Motov SM. The use of subdissociative-dose ketamine for acute pain in the emergency department. . Academic Emergency Medicine 2015;22(3):251-257.

82. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2001(4):CD001069. Epub 2001/11/01.
83. Suresh S, Anand KJ. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. Paediatr Anaesth. 2001;11(5):511-21. Epub 2001/11/07.
84. Taenzer AH, Clark C. Efficacy of postoperative epidural analgesia in adolescent scoliosis surgery: a meta-analysis. Paediatr Anaesth. 2010;20(2):135-43. Epub 2010/01/22.
85. Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD007126. Epub 2011/10/07.
86. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32(11 Suppl):S554-61. Epub 2004/11/16.
87. Villasis-Keever MA R-MM, Escamilla-Nunez A. Systematic review to assess the effectiveness and safety of parecoxib. Acta Ortopedica Mexicana 2009;23(6):342-350.
88. Wasiak J, Mahar P, McGuinness SK, Spinks A, Danilla S, Cleland H. Intravenous lidocaine for the treatment of background or procedural burn pain. Cochrane Database Syst Rev. 2012(6):CD005622. Epub 2012/06/15.
89. Weatherstone KB, Franck LS, Klein NJ. Are there opportunities to decrease nosocomial infection by choice of analgesic regimen? Evidence for immunity and pain interactions. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(11):1108-14. Epub 2003/11/12.
90. Welzing L, Roth B. Experience with remifentanil in neonates and infants. Drugs. 2006;66(10):1339-50. Epub 2006/08/15.
91. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD003868. Epub 2007/10/19.
92. Wiffen Philip J WB, Moore RA. . Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd, 2013.
93. Prabhakar H SGP, Ali Z, Kalaivani M, Smith Martha A. Pharmacological and non-pharmacological interventions for reducing rocuronium bromide induced pain on injection in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
94. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. J Pain. 2007;8(3):187-207. Epub 2007/03/14.

95. Using the WHO Essential Medicines List to Assess the Appropriateness of Insurance Coverage Decisions: A Case Study of the Croatian National Medicine Reimbursement List. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206465/.
96. Analysis of evidence supporting the Federation of Bosnia and Herzegovina reimbursement medicines lists: role of the WHO Essential Medicines List, Cochrane systematic reviews and technology assessment reports.; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956715.
97. A Framework To Facilitate the Use of Systematic Reviews and Meta-Analyses in the Design of Primary Research Studies. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83621/.
98. When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. Available from: http://www.bmj.com/content/354/bmj.i3507.

8. SAŽETAK

Uvod: Bol je neugodan osjet i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Lijekovi za liječenje boli su jeftini, sigurni i djelotvorni. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) svake 2 godine ažurira Listu osnovnih lijekova (engl. Essential Medicines List). Na toj listi kao lijekovi za liječenje boli i za palijativnu skrb kod djece su navedeni morfin, hidromorfon i oksikodon.

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio pronaći i analizirati dokaze o djelotvornosti i sigurnosti lijekova navedenih na SZO EML, te time potvrditi jeli njihovo uvrštavanje na spomenutu listu opravdano.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka, uključujući baze Embase i MEDLINE putem OVID-a te baze *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) i *Database of Reviews of Effects* (DARE) putem sučelja *The Cochrane Library*. U istraživanje su uključeni sustavni pregledi koji su analizirali djelotvornost i sigurnost morfina, hidromorfona i oksikodona za liječenje boli u djece. Kvaliteta sustavnih pregleda analizirana je ljestvicom AMSTAR (engl. *A measurement tool to assess systematic reviews*).

Rezultati: U istraživanje je uključeno 13 sustavnih pregleda. U tim sustavnim pregledima najviše je analizirana djelotvornost i sigurnost morfina. U 6 uključenih sustavnih pregleda analiziran je morfin kod postoperativne boli i boli uzrokovane invazivnim postupcima. Niti jedan sustavni pregled nije dokazao da je morfin bolji analgetik od korištenih aktivnih kontrola. U 5 uključenih sustavnih pregleda analiziran je utjecaj morfina na akutnu bol. Morfin se u ovim sustavnim pregledima pokazao jednak nekim drugim vrstama analgezije (intranazalni fentanil), a u jednom sustavnom pregledu sigurnosni profil mu je bio lošiji u usporedbi s blokadom femoralnog živca ili blokade odjeljka ilijačne fascije. U jednom od tih uspoređeni su morfin i hidromorfon te je zaključeno da su jednake djelotvornosti i sigurnosti.

Jedan sustavni pregled ispitivao je opravdanost korištenja morfina kod novorođenčadi koja su na umjetnoj ventilaciji. Sustavni pregled je zaključio da rutinska primjena morfina nije opravdana kod novorođenčadi koja koriste umjetno disanje. Jedan sustavni pregled zaključuje da upotreba ketamina nije dovoljna za sprječavanje razvoja ovisnosti o opioidima.

Samo jedan sustavni pregled je ispitivao djelotvornost i sigurnost oksikodona. U tom sustavnom pregledu rezultati su prikazani za sve opioide zajedno, i nema zaključaka zasebno za oksikodon.

Niti jedan sustavni pregled nije analizirao uporabu tih lijekova u palijativnoj skrbi djece.

Zaključak: Analizom dostupne literature jasno je da nedostaje kvalitetnih dokaza o korištenju opioidnih analgetika kod djece. Nije jasno definirana njihova djelotvornost ni sigurnost, kao ni specifične indikacije u kojima bi se koristili. Temeljem dostupnih dokaza upitna je opravdanost uvrštavanja tih lijekova na SZO EML za liječenje boli u djece. Svi uključeni radovi ukazuju na potrebu za daljnjim kliničkim pokusima o djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova za liječenje boli, a nema ni dokaza iz sustavnih pregleda o tim lijekovima za palijativnu skrb u djece.

9. SUMMARY

Title: Safety and efficacy of opioid analgesics recommended for pain and palliative care by the World Health Organization

Background: Pain is an unpleasant sensation and an emotional experience associated with actual or potential tissue damage. World Health Organization (WHO) prepares Essential Medicines List (EML) as a model that individual countries can follow. Morphine, hydromorphone and oxycodone are on the WHO EML included as opioid medicines for pain and palliative care in children.

Aim: The aim of this study was to find evidence from relevant systematic reviews and analyze the effectiveness and safety evidence of the opioid analgesics listed on the WHO EML for pain and palliative care in children, and therefore to analyze whether their inclusion on the WHO EML is justified.

Methods: Four databases were searched, including Embase, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews and Database of Reviews of Effects. Relevant systematic reviews were included. Quality of reporting was analyzed with the AMSTAR (A measurement tool to assess systematic reviews) checklist.

Results: Thirteen systematic reviews were included in the study. The effectiveness and safety of morphine was mostly analyzed in those systematic reviews. Six of the included systematic reviews analyzed morphine for postoperative pain and pain caused by invasive procedures. None of the systematic reviews proved that morphine is a better analgesic compared to the active comparators that were used. Morphine was either the same, or inferior to active comparators.

Five of the included systematic reviews analyzed the influence of morphine in the acute pain. In these systematic reviews, morphine proved to be equal to other types of analgesia (intranasal fentanyl), and in one of the systematic reviews the safety profile of morphine was worse compared to femoral nerve block or iliac block. In one of them morphine was compared with hydromorphone and it was concluded that they are equal in terms of efficacy and safety.

One of the systematic reviews studied whether use of morphine is justified in artificially ventilated infants. The systematic review concluded that routine use of morphine is not justified in the infants who are using artificial respiration.

One of the systematic reviews concludes that the use of ketamine is not sufficient for the prevention of opioid dependence. Only one of the systematic reviews studied the effectiveness and safety of oxycodone. In that systematic review, the results were presented for the opioids altogether and there was no conclusion for oxycodone.

None of the analyzed systematic reviews investigated efficacy and safety of morphine, hydromorphone and oxycodone for palliative care in children.

Conclusion: Analysis of available systematic reviews indicates that there is insufficient evidence for the use of analyzed opioid analgesics in children. More clinical trials on this topic are necessary, and current evidence indicates that these medications could be useful for some specific indications of use. All the analyzed systematic reviews indicated that more clinical trials about efficacy and safety of these medications for pain in children are necessary. Likewise, we need evidence for the use of these medications in palliative care of children.