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

Gabelica, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:167:224674

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
I
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Gabelica

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

Diplomski rad

Akademska godina:
2015./2016.

Mentorica:
izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI
I
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Gabelica

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

Diplomski rad

Akademska godina:
2015./2016.

Mentorica:
izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2016.

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:
Tema rada je prihvaćena na XX. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na XX sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i XX sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Pomoć pri izradi:

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

Nikolina Gabelica, broj indeksa: 48

Sažetak:

Uvod: Morfin, hidromorofon, oksikodon i kodein su opioidni analgetici navedeni u Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje boli i palijativnu skrb odraslih. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze o djelotvornosti i sigurnosti tih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih iz sustavnih pregleda s meta-analizom.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka: 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. Bibliografski zapisi izvedeni su iz svih bibliografskih baza podatka u računalni program EndNote, gdje je zatim provedeno brisanje duplikata, najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova. Uključeni su radovi u čijim je naslovima i/ili sažetcima bilo navedeno da se radi o sustavnim pregledima i/ili meta-analizama, ili su navedene pretraživane bibliografske baze. Procjena metodološke kvalitete sustavnih pregleda je analizirana uz pomoć AMSTAR ljestvice.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 35 sustavnih pregleda. Objavljeni su u vremenskom razdoblju od 2000. do 2015. godine. Dokazana je djelotvornost morfina za osteoartritis, postoperativnu bol kod artroskopije koljena, karcinomsku bol, kroničnu nekarcinomsku bol, kroničnu karcinomsku i nekarcinomsku bol, akutnu abdominalnu bol, bol nakon carskog reza, postduralnu punkcijsku glavobolju i postoperativnu bol. Također je najveća incidencija nuspojava, kao što su mučnina, povraćanje, konstipacija, retencija urina, vrtoglavica, pospanost, respiratorna depresija i pruritus, bila vezana uz primjenu morfina. Za hidromorfon je dokazana djelotvornost u različitim modelima boli (akutna i kronična bol), a incidencija nuspojava nije se značajno razlikovala od one uzrokovane primjenom morfina. Djelotvornost oksikodona u bolnoj perifernoj dijabetičkoj neuropatiji je upitna, a u dozi ≥ 300 mg pokazao je i statistički značajno veći relativni rizik za nuspojave u odnosu na druge aktivne

komparatore. Kodein nije pokazao bolji učinak u ublažavanju postoperativne boli u usporedbi s paracetamolom, NSAID te njihovim kombinacijama s kodeinom, osobito kod stomatoloških zahvata, a incidencija nuspojava nakon njegove primjene bila je značajno veća u usporedbi s placebom Kvaliteta pronađenih dokaza je procijenjena kao srednja.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina u kroničnoj boli i u prevenciji postoperativne boli, boli nakon carskog reza i postduralne punkcijske glavobolje pokazuju opravdanost primjene tih lijekova za navedene indikacije. Njihova primjena u postoperativnoj boli kod stomatoloških zahvata, neuropatskoj boli i za ublažavanje simptoma dispneje povezane s karcinomom u palijativnoj skrbi je upitna. Osnovnu listu lijekova SZO trebalo bi revidirati na način da se navedu indikacije za koja stanja su navedeni opioidni analgetici dokazano djelotvorni.

Ključne riječi: opioidni analgetici, odrasli, palijativna skrb

Rad sadrži: 112 stranica, 1 sliku, 41 tablicu, 0 priloga, 93 literaturne reference

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Damir Sapunar

2. doc. dr. sc. Ivana Mudnić

3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Teslina 10 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:	
Thesis subject	was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. XX as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. XX and Faculty Council of School of Medicine, session no. XX
Mentor:	Livia Puljak, MD, PhD, Associate Professor

Technical assistence:

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

Nikolina Gabelica, index number: 48

Summary:

Introduction: Morphine, hidromorofon, oxycodone and codeine are opioid analgesics listed in the *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines* (WHO EML) for relieving pain and palliative care in adults. The aim of this study was to analyze evidence from systematic reviews with meta-analysis on efficacy and safety of those analgesics for pain and palliative care in adults.

Methods: Four databases were searched: MEDLINE, EMBASE, CDSR and DARE. Bibliographic records are derived from all databases in a computer program EndNote. After independent duplicate screening of bibliographic records and removing duplicate works, we included systematic reviews containing at least one meta-analysis on pain and safety of studied medicines. Methodological quality of included systematic reviews was analysed using the AMSTAR scale.

Results: There were 35 systematic reviews included, published from 2000 till 2015. The efficacy of morphine was proven for osteoarthritis, postoperative pain after knee arthroscopy, cancer pain, chronic non-carcinoma pain, chronic cancer and non-carcinoma pain, acute abdominal pain, pain after cesarean section, postdural puncture headache and postoperative pain. Moreover, high number of side effects was reported as a result of taking morphine, such as nausea, vomiting, constipation, urinary retention, dizziness, drowsiness, respiratory depression and pruritus. For hydromorphone, the efficacy was proven in various models of pain (acute and chronic pain), and incidence of side effects was not significantly different from those induced by morphine. The efficacy of oxycodone in painful peripheral diabetic neuropathy is questionable. In the dose ≥ 300 mg oxycodone showed significantly higher relative risk of side effects compared to other medicines. When it comes to treatment

of postoperative pain, particularly in dental surgery, codeine did not show better effect when compared to acetaminophen, NSAIDs, and their combination with codeine. The incidence of side effects as a result of taking codeine was significantly higher compared to placebo. Quality of evidence from included systematic reviews was moderate.

Conclusion: Evidence from systematic reviews about efficacy and safety of morphine, hydromorphone, oxycodone and codeine as a therapy for chronic pain and for preventing postoperative pain, pain after cesarean section and postdural puncture headache is of satisfactory quality and their use in the majority of analysed indications is justified. The role of these analgesics for managing neuropathic pain and postoperative pain in dental procedures, as well as their role in palliative care for relieving symptoms of dyspnea is unclear due to lack of evidence of efficacy from systematic reviews. The WHO EML should be revised in order to specify the indications for which these analgesics have been proven as effective.

Key words: opioid analgesicis, adults, palliative care

Thesis contains: 112 pages, 1 figures, 41 tables, 0 supplements, 93 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. prof. dr. sc. Damir Sapunar
2. doc. dr. sc. Ivana Mudnić
3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Defence date:

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Teslina 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Liviji Puljak, na pomoći, savjetima i ponajviše strpljenju pri izradi ovoga rada. Zahvaljujem se i suradnicima koji su dali svoj veliki doprinos. Zahvaljujem svojoj obitelji, kolegama i prijateljima na ljubavi i razumijevanju.

"Diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za istraživanje boli Medicinskog fakulteta u Splitu."

Sadržaj

1. UVOD 1

1.1. Bol 1

1.1.1. Mehanizmi boli 1

1.1.2. Vrste boli 1

1.2. Liječenje boli 2

1.2.1. Farmakološke metode suzbijanja boli 3

1.2.2. Nefarmakološke metode suzbijanja boli 7

1.3. Važnost liječenja boli u palijativnoj skrbi 7

1.4. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 9

1.5. Ispitivanje djelotvornosti lijekova 10

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 13

3. METODE 14

3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 14

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka 15

3.3. Kriteriji uključenja i isključenja 18

3.4. Probir i uključivanje studija 19

3.5. Vađenje podataka 19

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja 19

3.7. Analiza podataka 20

4. REZULTATI 21

4.1. Rezultati pretraživanja literature 21

4.2. Prikaz uključenih studija 22

4.2.1. Analgezija za osteoartritis 22

4.2.2. Analgezija za postoperativnu bol kod artroskopije koljena 29

4.2.3. Analgezija za bolnu perifernu dijabetičku neuropatiju 36

4.2.4. Analgezija za karcinomsku bol 38

4.2.5. Analgezija za kroničnu nekarcinomsku bol 51

4.2.6. Analgezija za kroničnu karcinomsku i nekarcinomsku bol 55

4.2.7. Analgezija kod dijagnosticiranja akutne abdominalne boli 61

4.2.8. Analgezija nakon carskog reza 63

4.2.9. Analgezija u prevenciji postduralne punkcijske glavobolje 65

4.2.10. Analgezija za postoperativnu bol 66

4.2.11. Ublažavanje dispneje povezane s karcinomom- palijativna skrb 72
4.2.12. Analiza analgetskog djelovanja u različitim modelima boli 74
4.2.13. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda 79
5. RASPRAVA 85
6. ZAKLJUČAK 89
7. LITERATURA 90
8. SAŽETAK 99
9. SUMMARY 101

1. UVOD

1.1. Bol

Bol je jedan od temeljnih zaštitnih mehanizama koji se pojavljuje pri svakom oštećenju tkiva te potiče reakcije kojima se pokušava ukloniti bolni podražaj. Uzrokuje ga veliki broj patoloških stanja u tijelu (1).

Prema definiciji Svjetskog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP), bol je neugodni osjetilni i emotivni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Tom definicijom istaknuta je složenost osjeta boli, koji osim percepcije ili opažaja boli ima i emotivne (osjećajne) i kognitivne (spoznajne) sastavnice. Njihovom interakcijom nastaje doživljaj boli (2). S doživljajem boli javlja se i svrhovito ponašanje odnosno svjesno izbjegavanje čimbenika koji izazivaju bol te smanjenje tjelesnih funkcija čime se nastoje smanjiti potencijalna sekundarna oštećenja. Stoga je bol iznimno važan evolucijski mehanizam za preživljenje (3).

1.1.1. Mehanizmi boli

Mehanizam osjeta boli sastoji se od četiri uzastopna procesa: transdukcije, kondukcije, transmisije i percepcije. Transdukcija je pretvaranje podražaja nociceptora u akcijski potencijal, kondukcija je prijenos tog istog akcijskog potencijala od nociceptora kroz akson neurona za bol do njegova centralnog završetka u stražnjim rogovima kralježnične moždine, transmisija je modulacija i sinaptičko provođenje osjeta boli s jednog neurona na drugi, a percepcija je spoznaja boli u somatosenzornoj kori velikoga mozga (4).

1.1.2. Vrste boli

Prema patogenetskim činiteljima razlikuje se nociceptivna, upalna ili neuroplastična, neuropatska i funkcionalna bol. Nociceptivna bol nastaje kao posljedica stimulacije nociceptora u koži i dubinskim tkivima mehaničkom silom, toplinom, hladnoćom ili

kemijskim agensima bez popratnog oštećenja tkiva. Obično je trenutna i upozoravajuća, povezana s refleksima izbjegavanja. Upalnu (neuroplastičnu) bol izaziva ozljeda tkiva ili upala. Upalni posrednici uzrokuju makromolekularne i strukturne promjene u živčanom sustavu, povećavajući time podražljivost sustava. To je prilagodbena bol jer uzrokuje imobilizaciju oštećenog područja i tako omogućuje cijeljenje ozljede odnosno smirivanje upale. Neuropatska bol posljedica je oštećenja živčanog sustava boli što uzrokuje neuroplastičnost i senzibilizaciju sustava. Dugotrajna je, kronična i maladaptacijska te donosi patnju i nemoć bez mogućnosti prilagodbe štetnom čimbeniku. Funkcionalna bol je uzrokovana disfunkcijom središnjeg živčanog sustava (SŽS) što dovodi do pojačane percepcije boli (5).

Prema duljini trajanja bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna bol je vezana uz novonastalu ozljedu tkiva. Nastaje naglo, već unutar 20 minuta nakon ozljede. Najjačeg je intenziteta na samom početku, a s vremenom intenzitet se postupno smanjuje. Uklanjanjem uzročnika oštećenja tkiva prestaje i bol, ali, ukoliko se to ne postigne, u vrlo kratkom vremenskom razdoblju, zbog razvoja centralne i periferne senzitizacije, akutna bol može prijeći u kroničnu. Akutna bol traje do 3 mjeseca. Kroničnu bol definiramo kao bol čije trajanje je dulje od 6 mjeseci ili čije trajanje je dulje od očekivanog za cijeljenje ili oporavak stanja koje je bol i uzrokovalo. Ta bol može biti kontinuirana ili se javljati u određenim vremenskim intervalima odnosno u određenim prilikama. Smatra se da je kronična bol ona koja traje dulje od 3 mjeseca (6).

1.2. Liječenje boli

Veliki broj kemijski različitih tvari danas se koristi u postupcima za ublažavanje ili suzbijanja boli, a među njima brojni mijenjaju učinke lokalnih hormona kao što su prostaglandin, serotonin i histamin ili utječu na imunološku reakciju nastalu uslijed brojnih tjelesnih oštećenja (7).

1.2.1. Farmakološke metode suzbijanja boli

Najvažniji lijekovi za liječenje boli su neopioidni i opioidni analgetici. Antidepresivi, antikonvulzivi te neki drugi lijekovi s djelovanjem na SŽS mogu biti učinkoviti u liječenju kronične i neuropatske boli.

U skupinu neopioidnih analgetika pripadaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i paracetamol. U skupinu NSAID pripadaju neselektivni inhibitori COX-1 i COX-2 (Tablica 1) i selektivni inhibitori COX-2 (Tablica 2) (8).

Tablica 1. Lijekovi koji se ubrajaju u neselektivne inhibitore enzima COX-1 i COX-2

Neselektivni inhibitori COX-1 i COX-2	
salicilna kiselina i derivati	acetilsalicilna kiselina, natrij salicilat, kolin-magnezij trisalicilat, salsalat, diflunisal, sulfasalazin, olsalazin
derivati paraaminofenola	acetaminofen (paracetamol)
derivati indoloctene kiseline i indenoctene kiseline	indometacin, sulindak, etodolak
derivati heteroariloctene kiseline	tolmetin, ketorolak, diklofenak
derivati arilpropionske kiseline	ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oksaprozin
derivati antranilne kiseline	mefenaminska kiselina, meklofenaminska kiselina
derivati enolne kiseline	oksikami (piroksikam, meloksikam)
alkanoni	nabumeton

Tablica 2. Lijekovi koji se ubrajaju u selektivne inhibitore enzima COX-2

Selektivni inhibitori COX-2	
diaril-supstituirani furanoni	rofekoksib
diaril-supstituirani pirazoli	celekoksib
derivati indoloctene kiseline	etodolak
sulfonanilidi	nimesulid

NSAID-i imaju analgetsko, antipiretsko i protuupalno djelovanje koje ostvaruju blokiranjem biosinteze prostaglandina preko enzima ciklooksigenaze. Terapijski su uspješni u liječenju blage ili srednje jake boli uzrokovane upalom te boli muskularnog i vaskularnog podrijetla, zubobolje te svih ostalih bolnih stanja koja prati porast biosinteze prostaglandina (9).

Paracetamol je slab inhibitor COX-1 i COX-2 u perifernim tkivima te nema klinički značajan protuupalni učinak. Rabi se u liječenju blage do umjerene boli, poput glavobolje, mijalgije, boli nakon porođaja, itd. Paracetamol ima prednost u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u bolesnika alergičnih na ASK, u slučaju slabe podnošljivosti salicilata, u bolesnika s hemofilijom ili anamnezom peptičnog ulkusa, u djece s virusnim infekcijama te u liječenju boli kod napadaja uloga ili gihta (10).

Ni NSAID-i ni paracetamol ne dovode do fizičke ovisnosti i tolerancije.

U skupinu opioidnih analgetika pripadaju morfin, polusintetički i snitetički opioidi kao i endogeni opioidni peptidi endorfini, enkefalini i dinorfini. Upotrebljavaju se za liječenje jake, kronične boli, najčešće kod progresije zloćudne bolesti. Također, često se daju za ublažavanje ili suzbijanje postoperativne boli i boli poslije nezgode. Upotrebljavaju se i kod akutnog plućnog edema uzrokovanog zakazivanjem lijeve srčane klijetke (11).

Opioidni analgetici postižu analgeziju djelovanjem na receptore μ (mi), δ (delta) i κ (kapa) u SŽS-u različitim afinitetom (Tablica 3) (12).

Tablica 3. Opioidni analgetici i njihovo djelovanje na opioidne receptore

Generičko ime	**Učinci na receptore**			**Maksimalna efikasnost**
	μ	δ	κ	
morfin	jaki agonist		jaki agonist	visoka
hidromorfon	jaki agonist			visoka
oksimorfon	jaki agonist			visoka
metadon	jaki agonist			visoka
meperidin	jaki agonist			visoka
fentanil	jaki agonist			visoka
sufentanil	jaki agonist	jaki agonist	jaki agonist	visoka
alfentanil	jaki agonist			visoka
remifentanil	jaki agonist			visoka
levorfanol	jaki agonist			visoka
kodein	parcijalni agonist			niska
hidrokodon	parcijalni agonist			umjerena
oksikodon	parcijalni agonist			umjerena
propoksifen	vrlo slab agonist			vrlo niska
pentazocin	parcijalni agonist		jaki agonist	umjerena
nalbufin	antagonist		jaki agonist	visoka

buprenorfin	parcijalni agonist	antagonist	antagonist	visoka
butorfanol	parcijalni agonist		jaki agonist	visoka

Opioidni analgetici s izraženim afinitetom za μ-receptore ostvaruju svoje glavne učinke u SŽS-u, ali svojim centralnim djelovanjem izazivaju i nuspojave kao što su depresija disanja, sedacija, euforija, supresija kašlja, mioza, ukočenost trupa, mučnina i povraćanje te temperatura. Od perifernih učinaka najčešći su bradikardija, konstipacija, bilijarne kolike, smanjenje bubrežnog protoka i povećanje tonusa uretera i mokraćnog mjehura, povećano otpuštanje antidiuretskog hormona (ADH), prolaktina i somatotropina, inhibicija lučenja luteinizirajućeg horomona i pruritus. Lijekovi s dugim poluživotom (osobito levorfanol i metadon) nose rizik za razvoj kasne toksičnosti kako raste koncentracija u plazmi. Opioidi mogu dovesti do retencije urina u sredovječnih bolesnika koji imaju benignu hipertrofiju prostate (13).

Kod česte primjene terapijskih doza morfina ili njegovih derivata postupno dolazi do smanjenja učinkovitosti lijeka što zahtijeva povećanje doze kako bi se postigao početni odgovor. Ta se pojava naziva tolerancijom, a praćena je i fizičkom ovisnošću. Fizička ovisnost je definirana sindromom ustezanja ili apstinencijskim sindromom koji se pojavljuje nakon prestanka primjene lijeka ili kada se primijeni njegov antagonist (14).

Primjenjuju se parenteralno, peroralno i rektalno, a neki i transdermalno, intranazalno i epiduralno.

Adjuvantni (pomoćni) lijekovi su antikonvulzivi, antidepresivi (npr. triciklički antidepresivi, venlafaksin, bupropion), lokalni anestetici te kortikosteroidi. Ti se lijekovi koriste uglavnom kad postoji neuropatska bol. Gabapentin je lijek koji se najčešće primjenjuje u tu svrhu (15).

1.2.2. Nefarmakološke metode suzbijanja boli

Nefarmakološke mjere, uz farmakoterapiju, povremeno mogu biti korisne za ublažavanje boli, a katkad su i jedino moguće rješenje za postizanje prikladne analgezije. U nefarmakološke mjere ubrajaju se fizikalne mjere kao što su toplina, hladni oblozi, imobilizacija i postupci fizikalne terapije. Također, tu pripadaju psihološke/psihijatrijske mjere kao što su bihevioralna terapija i hipnotička analgezija, radioterapija, provodna analgezija te kirurške mjere (16).

1.3. Važnost liječenja boli u palijativnoj skrbi

Palijativna skrb je pristup, kojim se bolesnicima suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima unapređuje kvaliteta života. Čini se to kroz sprječavanje i olakšavanje simptoma sredstvima ranog otkrivanja, procjene i liječenja boli, te kroz olakšavanje ostalih psihičkih, psihosocijalnih i duhovnih problema (17). Palijativna skrb je interdisciplinarna i multiprofesionalna te se može pružiti u domu bolesnika, posebnim stacionarima, bolničkim stacionarima, dnevnoj bolnici ili ambulanti za palijativnu medicinu. Pokret za palijativnu skrb i hospicij pokušava pokrenuti kolektivnu svijest o drukčijem shvaćanju smrti i procesu umiranja. Briga o teškim bolesnicima nekada je bila isključivo izraz vjerskog milosrđa i prepuštena pojedinačnom osjećaju suosjećanja. U sadašnje se vrijeme palijativnu skrb nastoji uključiti u zdravstveni sustav, što uključuje liječnike, ljekarnike, medicinske sestre, socijalne radnike, dobrovoljce. Važno je prihvatiti smrt kao normalan slijed u životu svakoga pojedinca. Cilj nije produljiti život, nego svakome omogućiti što kvalitetniji život do kraja te pomoći obiteljima umirućih (18).

Kronične, progresivne bolesti donose niz teških simptoma i uzroka patnje. Neki od njih su bol, dispneja, umor i gubitak pokretljivosti praćeno tipičnim negativnim emocionalnim stanjima kao što su depresija, tjeskoba i osjećaj beskorisnosti. Od mnogih simptoma uzrokovanih različitim bolestima, bol je jedan od najčešćih i najtežih. Visokokvalitetna kontrola boli podjednako je važna kako za unaprjeđenje kvalitete života bolesnicima i njihovim obiteljima tako i za smanjenje psihičke patnje i stresa. Liječenje maligne boli osobiti je problem. Zbog činjenice da 5 milijuna bolesnika s karcinomom svaki dan trpi jake bolove i

da samo oko 30% bolesnika dobiva prikladnu analgetičku terapiju te spoznaje da je metodama moderne medicine moguće uspješno liječiti više od 97% svih bolova, to je postao globalni problem zbog kojega je SZO pokrenuo cijeli projekt kako bi ga se uvrstilo među zdravstvene prioritete zemalja članica. Najnovija istraživanja pokazuju da unatoč velikom broju učinkovitih lijekova i prikladnoj primjeni, gotovo u svakoga drugog bolesnika s malignom bolesti bol nije dobro kontrolirana (19).

Jedan od glavnih pokazatelja uspješnosti liječenja maligne boli jest potrošnja opioida, prema kojoj je Hrvatska, prema pokazateljima SZO-a iz 1999. znatno ispod prosjeka. To je pokazalo i istraživanje splitskog Laboratorija za istraživanje boli o potrošnji analgetika u Hrvatskoj (20).

Neka važna načela u liječenju maligne boli jesu vjerovati bolesniku, pomoći bolesniku da sudjeluje u liječenju svoje boli, utvrditi točan uzrok boli i prema tome odrediti plan liječenja, spriječiti pojavu boli kad je to moguće, na vrijeme početi terapiju analgeticima, a dozu titrirati brzo kako bi se postigao željeni analgetički učinak te analgetike davati prema načelu SZO-a u tri koraka:

- blagi (neopioidni analgetici) + adjuvantna terapija
- slabi opioidi (tramadol, kodein, oksikodon) + adjuvantna terapija
- snažni opioidi (morfin, fentanil, buprenorfin).

Pritom se svaki viši korak može kombinirati s onim nižim (16).

Uz pažljive procjene i sveobuhvatan plan skrbi za pacijenta, uključivanjem analgetika moguće je uvelike smanjiti intenzitet boli ili je u potpunosti ukloniti. Kako bi se osigurala optimalna kontrola boli, svi zdravstveni radnici trebaju razumjeti ne samo uzroke i učestalost pojave boli već cijeli niz mogućnosti liječenja boli koje mogu donijeti pravodobno, trajno i isplativo olakšanje. Velika većina oboljelih od raka doživjet će bol tijekom svoje bolesti. Srećom, u većini slučajeva, dosljedna primjena analgetika, prilagođena specifičnim potrebama svakog pojedinog pacijenta, donijet će zadovoljavajući ishod u liječenju maligne boli. Mnoge smjernice preporučuju uporabu analgetika, često u kombinaciji s adjuvantnom terapijom koja može biti potrebna. Unatoč dosljednoj i racionalnoj primjeni takvih smjernica, poznato je da mali, ali značajan dio pacijenata oboljelih od raka i dalje trpi jaku bol. Osim toga, ti pacijenti mogu doživjeti mnoštvo neželjenih nuspojava koje ograničuju dozu analgetika. Svi oni zahtijevaju sveobuhvatan pregled i intervencijsku terapiju i / ili pomoćno sredstvo pristupa.

Nažalost, dostupnost i pristupačnost takvih usluga su varijabilni. Čak i u okolnostima u kojima palijativna medicina i liječenje boli koegzistiraju, izostaje dobra suradnja između dvije usluge. Svaki specijalist ima jedinstvene vještine i kompetencije u svom području djelovanja, a postoje i znatna preklapanja. Stoga, skrb za pacijenta i ishodi liječenja bit će bolji ukoliko se uspostave formalniji odnosi između ovih specijaliziranih područja (21).

Malen broj bolesnika s neizlječivom i uznapredovalom bolesti dobiva specijaliziranu palijativnu skrb. Specijalizirane usluge palijativne skrbi, namijenjene teško bolesnim pacijentima, trebaju se integrirati s uslugama palijativne skrbi koja vodi brigu o većini drugih pacijenata. Taj integrativni koncept primjenjiv je u bolnicama u kojima su pacijenti, oboljeli od teške, neizlječive i uznapredovale bolesti, zbrinuti na različitim odjelima. Provedeno je i istraživanje s ciljem proučavanja profila i spektra djelatnosti palijativne skrbi u Njemačkoj sveučilišnoj bolnici s posebnim osvrtom na terapiju protiv bolova. U to istraživanje uključeni su pacijenti većinom s ne-kirurških odjela; 72% njih su bili bolnički pacijenti, a 28% bolesnici na vanbolničkom liječenju. Među tim pacijentima, 98% bolovalo je od raka. Savjetovanje o terapiji protiv bolova bilo je jedan od ključnih aspekata konzultacija. Za 76% svih konzultiranih bolesnika preporučene su izmjene režima primjene analgetika, što je uključivalo i primjenu opioida u 96% pacijenata. Najčešće korišteni opioidni analgetik bio je morfin. Za 17% pacijenata preporučeni su dodatni dijagnostički postupci (22).

Osim konzultacija u liječenju boli, palijativna skrb podrazumijeva širok spektar drugih usluga i preporuka. Uz organiziranje kućne njege, usluga palijativne skrbi pomaže pacijentima i njihovim obiteljima u razumijevanju bolesti. Također, koordinira fizikalnu terapiju i socijalni i pravni savjet. Ovo istraživanje jasno je pokazalo da je za uslugu savjetovanja bolesnika s neizlječivom i uznapredovalom bolesti nužan multidisciplinarni pristup kako bi bili zadovoljeni složeni zahtjevi palijativne skrbi prilagođeni bolničkim ili ambulantnim postavkama. Palijativna skrb naglašava život, ali gleda na smrt kao na normalan proces te nije vođena beznađem ili fatalizmom (23).

1.4. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija definira osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju najvažnije potrebe zdravstvene zaštite stanovništva (24). Ti su lijekovi odabrani na temelju njihove javnozdravstvene važnosti, dokaza o djelotvornosti i sigurnosti te na temelju komparativne isplativosti. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

(SZO EML) ažurira se svake dvije godine od 1977. Trenutno važeće verzije su 19. SZO EML za odrasle i 5. SZO EML za djecu. Obje su ažurirane u travnju 2015. godine (25). SZO ukazuje na to da su lijekovi namijenjeni za uvrštavanje na SZO EML prepoznati kroz brojne postupke utemeljene na dokazima u kojima su kvaliteta, sigurnost, učinkovitost i ekonomska isplativost ključni kriteriji za odabir (26). Osnovna svrha postojanja SZO EML jest da korištenje ograničenog broja dobro poznatih i ekonomski isplativih lijekova poboljša dugoročnu opskrbu lijekovima, smanji troškove i omogući bolje pružanje zdravstvene zaštite (27).

Koncept liste esencijalnih lijekova preuzele su mnoge države, a u literaturi se mogu naći brojni objavljeni znanstveni radovi u kojima se uspoređuju nacionalne EML sa SZO EML (28-31).

Svatko može podnijeti zahtjev za dodavanje ili uklanjanje lijeka sa SZO EML (32). Stručno Povjerenstvo SZO za odabir i primjenu osnovnih lijekova sastaje se svake dvije godine te analizira najnovije znanstvene dokaze o učinkovitosti, sigurnosti i ekonomskoj isplativosti lijekova kako bi ponovno razmotrilo i ažuriralo SZO EML za djecu i odrasle (33).

Trenutno važeći SZO EML sadrži ograničeni broj analgetika. Obrazloženja zašto neki lijekovi nisu uvršteni na SZO EML nisu javno dostupna. Cilj ovog istraživanja je usporedba učinkovitosti i sigurnosti analgetika koji su uvršteni na SZO EML sa učinkovitosti i sigurnosti onih koji nisu uvršteni na navedenu listu.

1.5. Ispitivanje djelotvornosti lijekova

Dokazi potrebni za odlučivanje u medicini i zdravstvu mogu se hijerarhijski podijeliti prema dokaznoj snazi, a prednost uvijek ima onaj dokaz s najvećom snagom. Snaga dokaza ovisi o ustroju provedenog istraživanja i njegovoj kvaliteti. Dva su pristupa procjeni razine dokaza: 1) sustav za procjenu kvalitete znanstvenih dokaza, tzv. pristup GRADE (engl. *grading the quality of evidence and the strength of recommendations*) te 2) najnovija inačica hijerarhijske razine dokaza Centra za medicinu utemeljenu na dokazima iz Oxforda (34). Najnovija sistematizacija hijerarhijske razine dokaza za procjenu valjanosti istraživanja o učinku pojedinih oblika liječenja, prevenciji, etiologiji i škodljivosti odnosno nuspojavama, prognozi bolesti i dijagnostičkim postupcima, uz prikaz snaga preporuke za kliničke

smjernice napravljena je 2011. godine u Centru za medicinu utemeljenu na dokazima iz Oxforda (35).

Prema pristupu GRADE četiri su razine kvalitete dokaza: visoka,umjerena, niska i vrlo niska razina. Osnovna značajka tog pristupa jest da stručnjaci koji procjenjuju kvalitetu znanstvenih dokaza mogu povisiti ili sniziti razinu kvalitete dokaza ovisno o postojanju određenih čimbenika koji utječu na unutarnju ili vanjsku valjanost istraživanja. Najvišu razinu znanstvenih dokaza predstavljaju rezultati randomiziranih kontroliranih pokusa ili rezultati opažajnog istraživanja podignutog za dvije razine kvalitete dokaza. Umjerenu razinu kvalitete imaju rezultati randomiziranih kontroliranih pokusa sniženih za jednu razinu dokaza ili rezultati opažajnog istraživanja podignutog za jednu razinu kvalitete dokaza. Niska razina kvalitete pripisuje se rezultatima randomiziranih kontroliranih pokusa sniženih za dvije razine dokaza ili rezultati opažajnog istraživanja, a vrlo nisku razinu kvalitete rezultati randomiziranih kontroliranih pokusa sniženih za tri razine dokaza ili rezultati opažajnog istraživanja sniženog za jednu razinu dokaza ili niz slučajeva ili prikaz slučaja (34).

Randomizirani kontrolirani klinički pokus (engl. *randomized controlled trial*, RCT) jest onaj pokus u kojem su ispitanici nasumično raspodijeljeni u dvije skupine: pokusnu i kontrolnu. Pokusna skupina izložena je ispitivanom postupku (terapijskom ili preventivnom), a kontrolna skupina nije. Zbog takvog ustroja pokusa razlike u ishodu između skupina smijemo pripisati ispitivanom postupku. Ključno je da obje skupine imaju usporedive prognoze. Pritom randomizacija osigurava jednakomjernu raspodjelu otklona odnosno nepoznatih zbunjujućih čimbenika između skupina. Randomizacija (nasumično razvrstavanje ispitanika) je jedan od ključnih čimbenika koji odlučuje o kakvoći RCT-a. Definicija randomizacije glasi: raspodjela ispitanika između pokusne i kontrolne skupine ne smije biti predvidiva ni na koji način, nego se mora temeljiti isključivo na slučajnosti. To je najbolje osigurati uporabom generatora slučajnih brojeva (36).

Nakon procjene istraživanja, pristupom GRADE snaga preporuke može se ocijeniti jakom i slabom za ili protiv primjene nekoga liječenja. Snagu preporuke određuje ravnoteža između željenih i neželjenih posljedica različitih strategija liječenja, razina dokaza, varijabilnost bolesnikovih vrijednosti i osobnih sklonosti (37).

Iz potrebe za sažimanjem dokaza u znanstvenoj literaturi nastali su sustavni pregledi. Ta se vrsta istraživanja koristi sustavnim i unaprijed definiranim postupcima pronalaženja, obradbe i sažimanja rezultata pojedinačnih istraživanja o određenoj temi ili pitanju. Sustavni

pregledi nisu značajni samo kao pomoć liječnicima u praćenju znanstvene literature, nego i kao postupak kojim se može povećati snaga istraživanja u razjašnjavanju određenoga problema ili pitanja iz jednostavnog razloga što združivanjem odgovora različitih istraživača na isto pitanje – povećavaju uzorak.

Elementi izradbe sustavnoga pregleda su:

- postavljanje provjerljive hipoteze (odnosno jasno usmjerena istraživačkoga pitanja)
- utvrđivanje strategije pretraživanja baza podataka (članaka)
- primjena unaprijed definiranih kriterija uključenja i isključenja pronađenih članaka
- kritička ocjena uključenih istraživanja (članaka)
- lučenje i sažimanje rezultata
- oblikovanje zaključaka.

Sustavni pregledi pružaju najveću razinu dokaza kad uključuju samo randomizirane kontrolirane pokuse, no mogu se rabiti i za sažimanje opažajnih i kvalitativnih istraživanja (36).

Velik broj sustavnih pregleda danas izrađuje Cochrane, međunarodna neprofitna organizacija čiji je cilj povećati dostupnost novih i točne informacije o učincima intervencija i dijagnostičkih postupaka u zdravstvenoj skrbi svima u svijetu. Cochrane nosi ime britanskoga liječnika Archiea Cochranea koji je prvi isticao važnost sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih pokusa. Knjižnica Cochrane sadržava nekoliko baza pismohrane elektroničkih podataka koje se redovito obnavljaju. Jedna od njih je *Cochrane Database of Systematic Reviews*, koja objavljuje samo Cochrane sustavne preglede. Pri Medicinskom fakultetu u Splitu postoji jedan od Cochrane centara kojemu se zainteresirani zdravstveni radnici i laici mogu obratiti za savjet i pomoć (38).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Broj analgetika u aktualnoj inačici SZO EML je ograničen. Obrazloženja zbog čega određeni lijekovi nisu uključeni u SZO EML nisu dostupna javnosti. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz objavljenih sustavnih pregleda literature s meta-analizom o djelotvornosti i sigurnosti opioidnih analgetika koji su uključeni u SZO EML s indikacijom za liječenje boli i palijativne skrbi u odraslih.

Hipoteze istraživanja su: SZO EML sadrži manje od pet analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih. Dokazi iz sustavnih pregleda s meta-analizom o djelotvornosti tih analgetika obuhvaćaju manje od 20 indikacija.

3. METODE

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

SZO ima jedinstveni sustav za definiranje međunarodnog standarda u istraživanjima o potrošnji lijekova koji omogućuje integracija svih podataka i lakša analiza podataka o korištenju lijekova – ATK/DDD sustav. Taj sustav obuhvaća anatomsko-terapijsko-kemijski sustav razvrstavanja lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) unutar kojeg su lijekovi kategorizirani u pet razina. Prva razina ATK klasifikacije je osnovna anatomska skupina, druga terapijska podskupina, treća i četvrta su farmakološka i kemijska podskupina, a peta je kemijski sastav. Kratica DDD odnosi se na dnevno definiranu dozu.

U ATK klasifikaciji analgetici se ubrajaju u skupinu lijekova za živčani sustav i označeni su slovom N (engl. *nervous system*). U skupinu N02 pripadaju antipiretici i osnovni analgetici. U podskupinu N02A uključeni su opioidi, u skupinu N02B ostali analgetici i antipiretici i u skupinu N02C antimigrenski pripravci. Dio pripravaka za liječenje boli nalazi se u skupini M01 (antireumatski i protuupalni lijekovi), pri čemu se u podskupini M01A nalaze nesteroidni antireumatski i protuupalni lijekovi, a u M01B antireumatski/protupalni lijekovi u kombinaciji.

U prvom dijelu istraživanja pretražena je SZO EML za odrasle kako bi se utvrdilo koji opioidni lijekovi za liječenje boli i palijativne skrbi se nalaze na listi kao lijekovi za indikaciju „2. *Medicines for pain and palliative care*“. Pronađena su četiri takva lijeka- morfin, hidromorfon, oksikodon i kodein (Tablica 4).

Tablica 4. Opioidni analgetici za bol i palijativnu skrb navedeni na SZO EML za odrasle

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

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka

Budući se lijekovi morfin, hidromorfon, oksikodon i kodein rabe za brojna bolna stanja, a indikacija „Lijekovi za bol i palijativnu skrbi“ je vrlo općenita, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih proveden je sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) u koje su uključeni intervencijski randomizirani kontrolirani pokusi. Riječ je o istraživanju koje se radi metodologijom izrade sustavnih preglednih članaka koji prikazuje dokaze iz postojećih sustavnih pregleda. *A priori* je definiran protokol istraživanja koji je zatim registriran u bazi PROSPERO koja indeksira protokole sustavnih pregleda (registracijski broj: 42016045369). Pretražene su četiri bibliografskih baza podataka: 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 strategija pretraživanja prikazana u Tablici 5 kao primjer za pretraživanje baze MEDLINE, dok je ta strategija prilagođena za ostale baze. Strategija pretraživanja namjerno je postavljena široko kako bi obuhvatila sve sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istražili djelotvornosti i sigurnosti morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina za liječenje boli i palijativnu skrb uodraslih. Literatura je pretražena na datum 24. veljače 2016..

Tablica 5. 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>)

#	Ključne riječi	Rezultati
1	(review or review,tutorial or review, academic).pt.	2067422
2	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.	116543
3	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.	11269
4	(psychlit or psyclit).tw,sh.	881
5	cinahl.tw,sh.	13258
6	((hand adj2 search$) or (manual$ adj2 search$)).tw,sh.	8676
7	(electronic database$ or bibliographic database$ or computeri?ed database$ or online database$).tw,sh.	18846
8	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.	64802
9	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.	4289
10	(retraction of publication or retracted publication).pt.	8521
11	meta-analysis.pt.	61680
12	meta-analysis.sh.	61680
13	(meta-analys$ or meta analys$ or metaanalys$).tw,sh.	108145
14	(systematic$ adj5 review$).tw,sh.	84070
15	(systematic$ adj5 overview$).tw,sh.	1152
16	(quantitativ$ adj5 review$).tw,sh.	5219
17	(quantitativ$ adj5 overview$).tw,sh.	210

18	(quantitativ$ adj5 synthesis$).tw,sh.	1599
19	(methodologic$ adj5 review$).tw,sh.	3905
20	(methodologic$ adj5 overview$).tw,sh.	273
21	(integrative research review$ or research integration).tw.	101
22	or/1-21	2217704
23	exp Pain/	324216
24	pain*.mp.	590862
25	Analgesia/	17992
26	(analges* or nocicept*).mp.	175150
27	Palliative Care/	43754
28	Terminal Care/	22771
29	Terminally Ill/	5713
30	Hospice Care/	5023
31	(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.	641003
32	or/23-31	1375736
33	Morphine/	35363
34	(Morphine or Dulcontin or Kapanol or Morcap or MST Continus or Oramorph or Roxanol or Sevredol or Slo-Morph or Zomorph).mp.	51074
35	Hydromorphone/	1075

36	(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.	1694
37	Oxycodone/	1558
38	(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.	2221
39	Codeine/	4145
40	(codeine$ or N-methylcodinium$ or nordihydrocodeine$ or alpha-codeimethine$ or dihydrocodeine or 6-succinylcodeine$ or acetylcodeine or 14-hydroxycodeine$ or 6-codeinone$ or pholcodine or nicocodine or dihydrocodeine or nalodeine or azidocodeine or dextromethorphan).tw.	6534
41	or/33-40	59023
42	22 and 32 and 41	2699

Bibliografski zapisi izvedeni su iz svih bibliografskih baza podatka u računalni program EndNote, gdje je zatim provedeno brisanje duplikata, najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova.

Ukupno je dobiveno 4783 zapisa, kojih je preostalo 4764 nakon brisanja duplikata.

3.3. Kriteriji uključenja i isključenja

Kako bi se procijenila najviša razina dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka, uključeni su svi sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istražili djelotvornosti i sigurnosti morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina za liječenje boli i

palijativnu skrb u odraslih. Nije bilo ograničenja prema jeziku na kojem je objavljen znanstveni rad. Uključeni su radovi u čijim je naslovima i/ili sažetcima bilo navedeno da se radi o sustavnim pregledima i/ili meta-analizama, ili su navedene pretraživane bibliografske baze.

Isključena su istraživanja o migreni, jer je ta indikacija bila predmet zasebne analize. Također su isključeni i kongresni sažetci. Isključeni su svi radovi koji su imali samo jednog autora jer je ključni dio metodologije sustavnih pregleda neovisna provedba niza zadataka od strane dva neovisna autora.

3.4. Probir i uključivanje studija

Naslove i sažetke bibliografskih zapisa dobivenih pretraživanjem literature analizirala su neovisno dva autora. Neslaganja u probiru riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje. Putem mrežnih stranica časopisa pribavljeni su cjeloviti tekstovi studija koje su potencijalno odgovarale kriterijima uključenja. Svaki cjeloviti tekst analizirala su dva autora neovisno prema kriterijima uključenja. Neslaganja u procjeni uključenja cjelovitih tekstova riješena su dogovorom. Neslaganja u procjeni uključivosti pojedinih studija riješena su dogovorom

3.5. Vađenje podataka

Za potrebu vađenja podataka iz uključenih studija napravljena je posebna tablica za ekstrakciju podataka, koja je testirana na pet znanstvenih radova. Prikupljani su sljedeći podatci: ime prvog autora i godina objavljivanja, cilj istraživanja, kriteriji uključenja, analizirani lijekovi, rezultati meta-analize za djelotvornost i sigurnost analiziranih lijekova.

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja

Za procjenu kvalitete sustavnih pregleda korištena je ljestvica AMSTAR (engl. *measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*), a za procjenu kvalitete RCT-ova Cochraneova ljestvica za procjenu rizika od pristranosti.

AMSTAR se sastoji od jedanaest domena procjene čiji je cilj procjena kvalitete sustavnog pregleda na temelju točnosti, sažetosti, opsežnosti i razumljivosti prezentiranih informacija. Svaka domena ocjenjuje se s 0 ili s 1 bodom. Nakon dovršene procjene svih domena bodovi za pojedinačne domene se zbrajaju da bi se dobio ukupni zbroj bodova za pojedinačni sustavni pregled. Najmanji je mogući zbroj ukupnih bodova 0, a najveći mogući zbroj 11. Kvaliteta ukupnog zbroja bodova rangira se u tri kategorije, pri čemu 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.

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)?

3.7. Analiza podataka

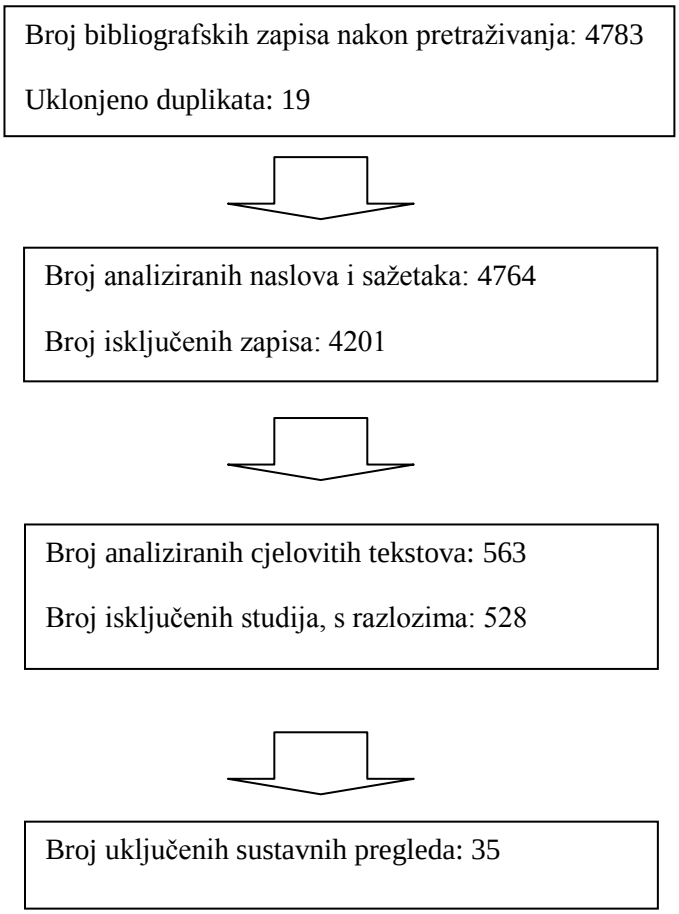
Podatci su prikazani narativno i tablično.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem četiri baze podataka (MEDLINE, EMBASE, CDSR, DARE) dobiveno je ukupno 4783 bibliografskih zapisa. Automatskom deduplikacijom je uklonjeno 19 zapisa te je ostalo 4764 zapisa (naslovi/sažetci) na kojima je napravljen dvostruki neovisan probir. Temeljem probira naslova i sažetaka procijenjeno je da bi 563 studije mogle odgovarati kriterijima uključenja. Studije su pribavljene u cjelovitom tekstu, a isključivali su se sustavni pregledi koji su objavljeni samo kao kongresni sažetci, koji nisu imali meta analizu te koji nisu uključivali analizu morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina. Nakon analize cjelovitih tekstova u ovaj rad uključeno je ukupno 35 sustavnih pregleda s meta-analizom. Slika 1. prikazuje dijagram tijeka pretraživanja literature, isključivanja i uključivanja studija.

Slika 1. Dijagram tijeka pretraživanja literature



4.2. Prikaz uključenih studija

4.2.1. Analgezija za osteoartritis

Tri sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i sigurnost analgezije opioidima za osteoartritis. Avouac et al. 2007. (39) analizirali su morfin sulfat, oksikodon i kodein, Da Costa Bruno et al. 2014. (40) analizirali su morfin, hidromorfon, oksikodon i kodein, a Nuesch et al. 2009. (41) morfin, oksikodon i kodein. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 6, 7 i 8.

U sustavnom pregledu autora Avouac et al. 2007. analizom je utvrđeno da morfin i oksikodon značajno smanjuju intenzitet boli kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa te pokazuju male prednosti kod poboljšanja tjelesnih funkcija u usporedbi s placebom. Kodein, kao slabiji opioid, manje smanjuje intenzitet boli u usporedbi s morfinom i oksikodonom, ali značajno u usporedbi s placebom. Isto se odnosi i na poboljšanje tjelesnih funkcija. Nuspojave vezane za primjenu morfina, oksikodona i kodeina, iako reverzibilne i nesmrtonosne, često uzrokuju prekid terapije te ograničavaju korisnost. Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina, konstipacija, vrtoglavica, pospanost i povraćanje. Prosječna stopa prekida liječenja zbog toksičnosti kod primjene jakih opioida bila je 31%, a kod primjene placeba 7%.

Sustavni pregled autora Da Costa Bruno et al. 2014. utvrdio je da je djelotvornost svih analiziranih lijekova (morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina) veća u usporedbi s placebom te da nema značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesnih funkcija među njima. Također, nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod različitih putova primjene i različitih dnevnih doza analiziranih lijekova. Nuspojave su bile češće kod ispitanika koji su primali analizirane lijekove u usporedbi s kontrolom. Veći rizik za razvoj nuspojava i razvoj ovisnosti o opioidima mogao bi ograničiti njihovu kliničku korisnost.

Sustavni pregled autora Nuesch et al. 2009. utvrdio je da su analizirani lijekovi (morfin, oksikodon i kodein), djelotvorniji od placeba i nikakve intervencije u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesnih funkcija. Nije pronađena značajna razlika u djelotvornosti između analiziranih lijekova. Incidencija nuspojava je bila veća kod pacijenata koji su dobivali analizirane lijekove nego kod pacijenata koji su dobivali placebo ili kod kojih nije bilo intervencije. Iako su ne-tramadolni opioidi malo učinkovitiji u ublažavanju boli od tramadola,

zbog velike incidencije nuspojava trebaju se primjenjivati s oprezom čak i kod jake boli u osteoartritisu.

Tablica 6. Obilježja sustavnog pregleda Avouac et al, 2007.

Cilj istraživanja	Analizirati analgetski učinak, utjecaj na tjelesne funkcije i sigurnost opioida kod osoba s dijagnozom osteoartritisa
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili svi pacijenti koji su zadovoljavali kriterije Američkog reumatološkog društva za dijagnozu osteoartritisa i/ili je dijagnoza postavljena nakon rendgenske pretrage.
Analizirani lijekovi	Morfin sulfat, oksikodon, kodein
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Morfin značajno smanjuje intenzitet boli kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa te pokazuje male prednosti kod poboljšanja tjelesnih funkcija u usporedbi s placebom (Tablica 4).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nuspojave, iako reverzibilne i nesmrtonosne, često uzrokuju prekid terapije te ograničavaju korisnost. Najčešće prijavljene nuspojave su bile mučnina, konstipacija, vrtoglavica, pospanost i povraćanje (Tablica 5). Prosječna stopa prekida liječenja zbog toksičnosti kod primjene jakih opioida bila je 31%, a kod primjene placeba 7%.
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Oksikodon kao i morfin značajno smanjuje intenzitet boli kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa te pokazuje male prednosti kod poboljšanja tjelesnih funkcija u usporedbi s placebom (Tablica 4).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Nuspojave, iako reverzibilne i nesmrtonosne, često uzrokuju prekid terapije te ograničavaju korisnost. Najčešće prijavljene nuspojave su bile mučnina, konstipacija, vrtoglavica, pospanost i povraćanje (Tablica 5). Prosječna stopa prekida liječenja zbog toksičnosti kod primjene jakih opioida bila je 31%, a kod primjene placeba 7%.
Zaključak za kodein o djelotvornosti (intenzitet boli)	Kodein, kao slabiji opioid, manje smanjuje intenzitet boli kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa u usporedbi s morfinom i oksikodonom, ali značajno u usporedbi s placebom. Isto se odnosi i na poboljšanje tjelesnih funkcija (Tablica 4).
Zaključak za kodein	Nuspojave, iako reverzibilne i nesmrtonosne, često uzrokuju prekid

o sigurnosti	terapije te ograničavaju korisnost. Najčešće prijavljene nuspojave su bile mučnina, konstipacija, vrtoglavica, pospanost i povraćanje (Tablica 5). Prosječna stopa prekida liječenja zbog toksičnosti kod primjene slabih opioida bila je 19%, a kod primjene placeba 7%.

Tablica 7. Obilježja sustavnog pregleda Da Costa Bruno et al, 2014.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost i sigurnost oralnih i transdermalnih opioida u usporedbi s placebom ili nikakvom intervencijom te ispitati mogućnost razvoja ovisnosti o njima kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa u koljenu ili kuku bilo koje dobi
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani ili kvazi-randomizirani kontrolirani pokusi koji su uspoređivali oralne ili transdermalne opioide s placebom ili neintervencijom kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa u koljenu ili kuku. Studije o tramadolu su bile isključene. Podaci su dobiveni pretraživanjem Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE i CINAHL baza podataka. Najmanje 75% ispitanika imalo je klinički ili radiološki potvrđenu dijagnozu osteoartritisa u koljenu ili kuku.
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon, oksikodon, kodein
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost opioida bila je veća u usporedbi s placebom (Analiza 1,1.). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije između navedenih opioida (morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod različitih putova primjene i različitih dnevnih doza morfina. Pokusi u kojima se terapija primjenjivala četiri tjedna ili kraće pokazali su veći stupanja smanjenja boli u usporedbi s pokusima u kojima je terapija primjenjivana dulje.
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nuspojave su bile češće kod ispitanika koji su primali opioide u usporedbi s kontrolom (Analiza 1,3.). 20 ispitanika prestalo je primjenjivati terapiju opioidima upravo zbog nuspojava. Veći rizik za razvoj nuspojava i razvoj ovisnosti o opioidima mogao bi ograničiti njihovu kliničku korisnost.
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost opioida bila je veća u usporedbi s placebom (Analiza 1,1.). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije između navedenih opioida (morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod različitih

	putova primjene i različitih dnevnih doza hidromorfona.
Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Nuspojave su bile češće kod ispitanika koji su primali opioide u usporedbi s kontrolom (Analiza 1,3.). 20 ispitanika prestalo je primjenjivati terapiju opioidima upravo zbog nuspojava. Veći rizik za razvoj nuspojava i razvoj ovisnosti o opioidima mogao bi ograničiti njihovu kliničku korisnost.
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost opioida bila je veća u usporedbi s placebom (Analiza 1,1.). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije između navedenih opioida (morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod različitih putova primjene i različitih dnevnih doza oksikodona.
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Nuspojave su bile češće kod ispitanika koji su primali opioide u usporedbi s kontrolom (Analiza 1,3.). 20 ispitanika prestalo je primjenjivati terapiju opioidima upravo zbog nuspojava. Veći rizik za razvoj nuspojava i razvoj ovisnosti o opioidima mogao bi ograničiti njihovu kliničku korisnost.
Zaključak za kodein o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost opioida bila je veća u usporedbi s placebom (Analiza 1,1.). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije između navedenih opioida (morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon). Nisu pronađene značajne razlike u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod različitih putova primjene i različitih dnevnih doza kodeina.
Zaključak za kodein o sigurnosti	Nuspojave su bile češće kod ispitanika koji su primali opioide u usporedbi s kontrolom (Analiza 1,3.). 20 ispitanika prestalo je primjenjivati terapiju opioidima upravo zbog nuspojava. Veći rizik za razvoj nuspojava i razvoj ovisnosti o opioidima mogao bi ograničiti njihovu kliničku korisnost.

Tablica 8. Obilježja sustavnog pregleda Nuesch et al, 2009.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost oralno i transdermalno primijenjenih opioida u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesnih funkcija i njihovu sigurnost u usporedbi s placebom ili nikakvom intervencijom kod pacijenata s dijagnozom osteoartritisa u koljenu ili kuku
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani i kvazi-randomizirani kontrolirani pokusi s kontrolnom skupinom koja je primala placebo ili nikakvu intervenciju. Ispitanicima je u najmanje 75% slučajeva bio dijagnosticiran osteoartritis u koljenu ili kuku klinički ili radiološki. Prosječna životna dob ispitanika bila je >50 godina. Primarni ishodi mjerenja u tim pokusima bili su: ukupna bol, bol tijekom hodanja, WOMAC indeks boli, procjena intenziteta boli prema drugim ljestvicama osim WOMAC- a, bol tijekom drugih aktivnosti osim hodanja, bol u mirovanju i tijekom noći, procjena tjelesnih funkcija prema WOMAC ljestvici, Lequesneov indeks osteoartritisa, procjena tjelesnih funkcija prema drugim ljestvicama, pacijentov opći dojam i opći dojam stručne osobe (fizijatar). Sekundarni ishodi mjerenja bili su incidencija nuspojava, incidencija ozbiljnih nuspojava, broj ispitanika koji su prekinuli terapiju zbog nuspojava i broj ispitanika koji su doživjeli bilo koji simptom ovisnosti o opioidima. Podaci su prikupljeni pretraživanjem CENTRAL, MEDLINE, EMBASE i CINAHL baza podataka (do srpnja 2008. godine). Isključeni su svi pokusi u kojima je korišten tramadol.
Analizirani lijekovi	Morfin, oksikodon, kodein
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Opioidi, među kojima i morfin, bili su djelotvorniji od placeba i nikakve intervencije u ublažavanju boli (SMD -0,36, 95% CI -0,47 to -0,26) i poboljšanju tjelesnih funkcija (SMD -0,33, 95% CI -0,45 to -0,21) (Analiza 1.1. Usporedba 1) (Analiza 1.2. Usporedba 1). Nije pronađena značajna razlika u djelotvornosti prema vrstama opioida, njihovoj potentnosti, njihovim dnevnim dozama i duljini liječenja i praćenja pacijenta.

Zaključak za morfin o sigurnosti	Incidencija nuspojava je bila veća kod pacijenata koji su dobivali opioide (uključujući i morfin) nego kod pacijenata koji su dobivali placebo ili kod kojih nije bilo intervencije. Relativni rizik za bilo kakvu nuspojavu kod primjene opioida bio je 1,55 (95% CI 1,41 do 1,70) (Analiza 1.3. Usporedba 1), relativni rizik za prekid terapije zbog nuspojava bio je 4,05 (95% CI 3,06 do 5,38) (Analiza 1.4. Usporedba 1), a relativni rizik za ozbiljnu nuspojavu kod primjene opioida bio je 3,35 (95% CI 0,83 do 13,56) (Analiza 1.5. Usporedba 1). Iako su ne-tramadolni opioidi malo učinkovitiji u ublažavanju boli od tramadola, zbog velike incidencije nuspojava trebaju se primjenjivati s oprezom čak i kod jake boli u osteoartritisu.
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Opioidi, među kojima i oksikodon, bili su djelotvorniji od placeba i neintervencije u ublažavanju boli (SMD -0,36, 95% CI -0,47 to -0,26) i poboljšanju tjelesnih funkcija (SMD -0,33, 95% CI -0,45 to -0,21) (Analiza 1.1. Usporedba 1) (Analiza 1.2. Usporedba 1).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Incidencija nuspojava je bila veća kod pacijenata koji su dobivali opioide (uključujući i oksikodon) nego kod pacijenata koji su dobivali placebo ili kod kojih nije bilo intervencije. Relativni rizik za bilo kakvu nuspojavu kod primjene opioida bio je 1,55 (95% CI 1,41 do 1,70) (Analiza 1.3. Usporedba 1), relativni rizik za prekid terapije zbog nuspojava bio je 4,05 (95% CI 3,06 do 5,38) (Analiza 1.4. Usporedba 1), a relativni rizik za ozbiljnu nuspojavu kod primjene opioida bio je 3,35 (95% CI 0,83 do 13,56) (Analiza 1.5. Usporedba 1).
Zaključak za kodein o djelotvornosti (intenzitet boli)	Opioidi, među kojima i kodein, bili su djelotvorniji od placeba i nikakve intervencije u ublažavanju boli (SMD -0,36, 95% CI -0,47 to -0,26) i poboljšanju tjelesnih funkcija (SMD -0,33, 95% CI -0,45 to -0,21) (Analiza 1.1. Usporedba 1) (Analiza 1.2. Usporedba 1).
Zaključak za kodein o sigurnosti	Incidencija nuspojava je bila veća kod pacijenata koji su dobivali opioide (uključujući i kodein) nego kod pacijenata koji su dobivali placebo ili kod kojih nije bilo intervencije. Relativni rizik za bilo kakvu nuspojavu kod primjene opioida bio je 1,55 (95% CI 1,41 do

	1,70) (Analiza 1.3. Usporedba 1), relativni rizik za prekid terapije zbog nuspojava bio je 4,05 (95% CI 3,06 do 5,38) (Analiza 1.4. Usporedba 1), a relativni rizik za ozbiljnu nuspojavu kod primjene opioida bio je 3,35 (95% CI 0,83 do 13,56) (Analiza 1.5. Usporedba 1).

4.2.2. Analgezija za postoperativnu bol kod artroskopije koljena

Pet sustavnih pregleda analiziralo je djelotvornost i sigurnost analgezije za postoperativnu bol kod artroskopije koljena. To su Wei et al. 2014. (42), Xie et al. 2015. (43), Zeng et al. 2013. (44), Zou et al. 2016. (45) i Sun et al. 2013. (46). Kod svih pet sustavnih pregleda analizirani lijek je morfin. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 9, 10, 11, 12 i 13.

Sustavni pregled autora Wei et al. 2014. uspoređivao je djelotvornost (ublažavanje boli, potreba za dodatnom analgezijom, vremenski interval do zahtijevanja dodatne analgezije) pojedinačnih doza intraartikularno primijenjenog bupivakaina i morfina te je utvrđeno da nema značajne razlike. Također, nije zabilježena ni značajna razlika u učestalosti nuspojava između pojedinačnih doza intraartikularno primijenjenog bupivakaina i morfina neposredno nakon artroskopske operacije koljena.

Sustavni pregled autora Xie et al. 2015. uspoređivao je djelotvornost intraartikularno primijenjenog morfina u kombinaciji s bupivakainom i morfina primijenjenog samostalno. Kombinacija intraartikularno primijenjenog morfina s bupivakainom dovela je do većeg smanjenja intenziteta boli u vremenskom razdoblju 0-2 h i produljila vremenski interval do prve iduće analgezije, ali statistički značajne razlike u smanjenju intenziteta boli za vremenska razdoblja 2-6 i 6-48 h nije bilo. Od ukupno 13 studija uključenih u ovaj sustavni pregled, njih sedam je izvijestilo o nuspojavama tipičnima za terapiju opioidima (retencija urina, mučnina, povraćanje), ali statistički značajne razlike u incidenciji nuspojava između ispitivanih skupina također nije bilo. Dakle, intraartikularna primjena morfina u kombinaciji s bupivakainom nije uzrokovala veću incidenciju nuspojava u usporedbi s morfinom primijenjenim samostalno.

Sustavni pregled autora Zeng et al. 2013. uspoređivao je djelotvornost intraartikularno primijenjenog morfina i placeba, a zaključak je da intraartikularna primjena pojedinačne doze morfina na kraju artroskopske operacije koljena može osigurati smanjenje boli, manju potrebu za dodatnom analgezijom i produljenje intervala do prve iduće primjene analgezije. Nema značajne razlike u učestalosti nuspojava, njihovoj ozbiljnosti i trajanju u usporedbi s placebom.

U sustavnom pregledu autora Zou et al. 2016. uspoređivana je djelotvornost intraartikularno primijenjenog morfina u dozi od 1 mg s placebom, drugim analgeticima (lokalni anestetici, NSAID, drugi opioidi) i morfinom s drugim putovima primjene te nije pronađen pouzdani dokaz da je intraartikularno primijenjen morfin u dozi od 1 mg djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli u ranoj, srednjoj ili kasnijoj fazi pokusa u usporedbi s placebom. Relativna korist intraartikularno primijenjenog morfina u dozi od 1 mg u usporedbi sa intraartikularno primijenjenim bupivakainom, NSAID-ovima, sufentanilom, fentanilom i petidinom nije pouzdano dokazana. Nema statistički značajne razlike u incidenciji nuspojava između intraartikularno primijenjenog morfina i placeba, a razlika u incidenciji nuspojava između intraartikularno primijenjenog morfina i intraartikularno primijenjenog bupivakaina te intraartikularno primijenjenog morfina i NSAID-ova ni ovdje nije pouzdano dokazana.

Sustavni pregled autora Sun et al. 2013. uspoređivao je djelotvornost intraartikularno primijenjenog klonidina i morfina. Prema VAS ljestvici boli nije bilo značajne razlike u djelotvornosti 1, 2, 4, 6, 12 i 24 sata nakon operativnog zahvata. Intraartikularno primijenjeni klonidin osiguravao je vremenski dulju učinkovitu analgeziju u usporedbi s morfinom. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti zahtjeva za dodatnom analgezijom između ova dva lijeka. Nije bilo značajne razlike u incidenciji nuspojava među njima.

Tablica 9. Obilježja sustavnog pregleda Wei et al, 2014.

Cilj istraživanja	Usporedba djelotvornosti i sigurnosti intraartikularno primijenjenog bupivakaina i morfina neposredno nakon artroskopske operacije koljena
Kriteriji uključenja	Bile su uključene samo one studije koje su sadržavale podatke na engleskom jeziku o randomiziranim kontroliranim pokusima sa artroskopskom operacijom koljena, intraartikularnom primjenom bupivakaina i morfina neposredno nakon artroskopske operacije koljena, u kojima grupe ispitanike pored morfina i bupivakaina nisu primile dodatnu analgeziju, čiji su podaci mogli biti iskorišteni za meta-analizu i koje su prema modificiranoj Oxfordskoj ljestvici metodološke kvalitete (MOS) imale ≥ 4 bodova. Svi su ispitanici bili stariji od 18 godina, osim u jednoj studiji u kojoj dob ispitanika nije zabilježena. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase i Google Scholar baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije zabilježena značajna razlika u djelotvornosti (ublažavanje boli, potreba za dodatnom analgezijom, vremenski interval do zahtijevanja dodatne analgezije) između pojedinačnih doza intraartikularno primijenjenog bupivakaina i morfina neposredno nakon artroskopske operacije koljena (Slike 2, 3 i 4).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nije zabilježena značajna razlika u učestalosti nuspojava između pojedinačnih doza intraartikularno primijenjenog bupivakaina i morfina neposredno nakon artroskopske operacije koljena (Slika 5).

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Xie et al, 2015.

Cilj istraživanja	Usporedba djelotvornosti i sigurnosti pojedinačne doze intraartikularno primijenjenog morfina u kombinaciji s bupivakainom i morfina primijenjenog samostalno kod pacijenata koji se podvrgavaju artroskopskoj operaciji koljena
Kriteriji uključenja	Studije su bile uključene ako su zadovoljavale slijedeće kriterije: ispitanici su bili pacijenti koji se podvrgavaju artroskopskoj operaciji koljena, pokusi opisani u njima su randomizirani kontrolirani, eksperimentalna skupina dobivala je kombinaciju intraartikularno primijenjenog morfina i bupivakaina, a kontrolna skupina dobivala je morfin samostalno u injekciji, ni kontrolna ni eksperimentalna skupina nisu primale dodatnu analgetsku terapiju i svi podaci o izvedenim pokusima morali su biti dostupni na engleskom jeziku. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, the Cochrane Library i Embase baza podataka. U svim studijama uključenima u ovaj sustavni pregled prosječna životna dob ispitanika bila je veća od 18 godina, osim u dvije studije u kojima dob ispitanika nije zabilježena.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Intraartikularna primjena morfina u kombinaciji s bupivakainom dovela je do većeg smanjenja intenziteta boli u vremenskom razdoblju 0-2 sata i produljila vremenski interval do prve iduće analgezije (Slike 2 i 8). Nije zabilježena statistički značajna razlika u smanjenju intenziteta boli između intraartikularno primijenjenog morfina u kombinaciji s bupivakainom i morfina primijenjenog samostalno u vremenskom razdoblju 2-6 i 6-48 sati (Slike 4 i 6).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Od ukupno 13 studija uključenih u ovaj sustavni pregled, njih sedam je izvijestilo o nuspojavama tipičnima za terapiju opioidima (retencija urina, mučnina, povraćanje), ali statistički značajne razlike u incidenciji nuspojava između ispitivanih skupina nije bilo. Intraartikularna primjena morfina u kombinaciji s bupivakainom nije uzrokovala veću incidenciju nuspojava u usporedbi s morfinom primijenjenim samostalno.

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Zeng et al, 2013.

Cilj istraživanja	Procijeniti djelotvornost i nuspojave intraartikularno primijenjenog morfina kod pacijenata bilo koje dobi koji se podvrgavaju artroskopskoj operaciji koljena
Kriteriji uključenja	Kriteriji uključenja bili su artroskopska operacija koljena, intraartikularna primjena morfina postoperativno za kontrolu boli, randomizirani placebo-kontrolirani pokusi i eksperimentalna injekcija morfina samostalno. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials i EMBASE baza podataka korištenjem ključnih riječi: 'morphine', 'arthroscopy', 'arthroscopic' i 'arthroscope'.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Intraartikularna primjena pojedinačne doze morfina na kraju artroskopske operacije koljena osigurala je smanjenje boli, manju potrebu za dodatnom analgezijom i produljenje intervala do prve iduće primjene analgezije (Slike 2 i 3).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema značajne razlike u učestalosti nuspojava, njihovoj ozbiljnosti i trajanju u usporedbi s placebom (Slika 11).

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Zou et al, 2016.

Cilj istraživanja	Procjena relativnih učinaka na ublažavanje boli i nuspojava intraartikularno primijenjenog morfina u usporedbi s placebom, drugim analgeticima (lokalni anestetici, NSAID, drugi opioidi) i morfinom s drugim putovima primjene nakon artroskopske operacije koljena
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani, dvostruko slijepi kontrolirani pokusi u kojima je uspoređivana pojedinačna doza intraartikularno primijenjenog morfina s drugim intervencijama za ublažavanje postoperativne boli kod artroskopske operacije koljena. Isključeni su bili pokusi sa manje od deset ispitanika, u kojima je korištena spinalna ili epiduralna anestezija te u kojima je procjenjivan učinak intraartikularno primijenjenog morfina na kroničnu bol. Podaci su prikupljeni pretraživanjem CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, referencija uključenih članaka, metaRegister of controlled trials, clinicaltrials.gov i WHO International Clinical Trials Registry Platform. Ispitanici su bili muškarci i žene u dobi od 15 godina ili više koji se podvrgavaju artroskopskoj operaciji koljena.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije pronađen pouzdani dokaz da je intraartikularno primijenjen morfin u dozi od 1 mg djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli u ranoj, srednjoj ili kasnijoj fazi pokusa u usporedbi s placebom (Analiza 1,1.). Relativna korist intraartikularno primijenjenog morfina u dozi od 1 mg u usporedbi sa intraartikularno primijenjenim bupivakainom (Analiza 1,2.), NSAID-ovima (Analiza 1,3.), sufentanilom, fentanilom i petidinom nije pouzdano dokazana.
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema statistički značajne razlike u incidenciji nuspojava između intraartikularno primijenjenog morfina i placeba (Analiza 3,1.). Razlika u incidenciji nuspojava između intraartikularno primijenjenog morfina i intraartikularno primijenjenog bupivakaina te intraartikularno primijenjenog morfina i NSAID-ova nije pouzdano dokazana (Analiza 3,2.) (Analiza 3,3.).

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda Sun et al, 2013.

Cilj istraživanja	Analizirati komparativnu djelotvornost i sigurnost intraartikularno primijenjenog klonidina i morfina za postoperativnu analgeziju kod artroskopske operacije koljena
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani klinički pokusi koji su istraživali djelotvornost intraartikularno primijenjenog klonidina u usporedbi s morfinom za postoperativnu analgeziju kod artroskopske operacije koljena, a podaci o njima su prikupljeni pretraživanjem EMBASE, Cochrane Library, ISI Web of knowledge, CBM, VIP, CNKI i Wanfang baza podataka do siječnja 2012. godine. Svi pronađeni randomizirani kontrolirani klinički pokusi vrednovani su prema Jadad ljestvici i analizirani korištenjem RevMan 5. 1. Dob ispitanika nije zabilježena.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Prema VAS ljestvici boli nije bilo značajne razlike u djelotvornosti između intraartikularno primijenjenog klonidina i morfina 1, 2, 4, 6, 12 i 24 sata nakon operativnog zahvata (Tablica 2). Intraartikularno primijenjeni klonidin osiguravao je vremenski dulju učinkovitu analgeziju u usporedbi s morfinom (MD=200,34, 95% CI 177,67 do 223,00, $P < 0,01$) (Slika 1). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti zahtjeva za dodatnom analgezijom između ova dva lijeka (RR=1,05, 95% *CI* 0,67 do 1,65, P=0,83) (Slika 2).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nije bilo značajne razlike u incidenciji nuspojava između intraartikularno primijenjenog klonidina i morfina.

4.2.3. Analgezija za bolnu perifernu dijabetičku neuropatiju

Dva sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i sigurnost analgezije za bolnu perifernu dijabetičku neuropatiju. To su Edelsberg et al. 2011. (47) i Snedecor et al. 2014. (48) te je kod oba sustavna pregleda analizirani lijek oksikodon. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 14 i 15.

Zaključak sustavnog pregleda autora Edelsberg et al. 2011., u kojemu je uspoređivana djelotvornost oksikodona s placebom, jest da oksikodon nije lijek izbora kod pacijenata s bolnom perifernom dijabetičkom neuropatijom iako je kod njega zabilježena najmanja incidencija prekida terapije zbog nedjelotvornosti u ublažavanju intenziteta boli. Također, prema njihovoj analizi oksikodon ima nepovoljan sigurnosni profil.

U sustavnom pregledu autora Snedecor et al. 2014. oksikodon je pokazao dobar učinak u smanjenju boli prema numeričkoj ljestvici (engl. *numerical rating scale*, NRS) u usporedbi s brojnim drugim aktivnim komparatorima. U dozi ≥ 300 mg je pokazao statistički značajno veći relativni rizik za nuspojave u odnosu na druge aktivne komparatore.

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Edelsberg et al, 2011.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti lijekova za liječenje bolne dijabetičke periferne neuropatije kod pacijenata bilo koje dobi
Kriteriji uključenja	U ovaj sustavni pregled bili su uključeni svi placebo-kontrolirani randomizirani pokusi koji su istraživali djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti lijekova primijenjenih oralno i topikalno za bolnu dijabetičku perifernu neuropatiju, a podaci o njima su prikupljeni pretraživanjem Medline i Embase baza podataka. Podaci su trebali biti dostupni u originalnom izdanju na engleskom jeziku. Dob ispitanika nije zabilježena.
Analizirani lijekovi	Oksikodon
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Oksikodon nije lijek izbora kod pacijenata s bolnom perifernom dijabetičkom neuropatijom iako je kod njega zabilježena najmanja incidencija prekida terapije zbog nedjelotvornosti u ublažavanju intenziteta boli (Tablice 2 i 3). Standardi Američkog dijabetičkog

	udruženja (engl. *American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes*) iz 2009. godine uopće nisu uključili opioide na popis lijekova koji se primjenjuju za liječenje bolne periferne dijabetičke neuropatije.
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Oksikodon ima nepovoljan sigurnosni profil (Tablica 4).

Tablica 15. Obilježja sustavnog pregleda Snedecor et al, 2014.

Cilj istraživanja	Ocijeniti djelotvornost i sigurnost farmakoterapije dostupne za liječenje bolne periferne dijabetičke neuropatije sustavnim pregledom i meta-analizom svih dostupnih randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi za perifernu dijabetičku neuropatiju kod pacijenata od 18 ili više godina. Podaci o njima su prikupljeni sustavnim pretraživanjem PubMed, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE i Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) baza podataka (do lipnja 2011).
Analizirani lijekovi	Oksikodon
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Oksikodon je pokazao dobar učinak u smanjenju boli prema numeričkoj ljestvici (engl. *numerical rating scale*, NRS) u usporedbi s brojnim drugim aktivnim komparatorima (Slika 3A).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Oksikodon u dozi ≥ 300 mg je pokazao statistički značajno veći relativni rizik za nuspojave u odnosu na druge aktivne komparatore (Slika 3D).

4.2.4. Analgezija za karcinomsku bol

Osam sustavnih pregleda analiziralo je djelotvornost i sigurnost analgezije za karcinomsku bol. Vissers et al. 2010. (49), Yang et al. 2010. (50), Zeppetella et al. 2013. (51), Zeppetella et al. 2014. (52) i Zou et al. 2014. (53) analizirali su morfin, Reid et al. 2006. (54) i Schmidt-Hansen et al. 2015. (55) morfin, hidromorfon i oksikodon, a Wang et al. 2012. (56) je analizirao oksikodon kao intervenciju, a kontrole su bile morfin sulfat i kodein. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 i 23.

U sustavnom pregledu autora Vissers et al. 2010. uspoređivana je djelotvornost fentanila primijenjenog intranazalno u obliku spreja, fentanil citrata primijenjenog oralno transmukozno i morfina primijenjenog oralno u probijajućoj karcinomskoj boli. Zaključak je da se morfin, zbog svojeg sporijeg djelovanja, ne može koristiti kao efikasan lijek za suzbijanje probojne karcinomske boli. Pokazao je učinak jednak placebu u prvih pola sata nakon primjene. Nema podataka o njegovoj sigurnosti.

Sustavni pregled autora Yang et al. 2010. uspoređivao je djelotvornost i nuspojave transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina s produljenim oslobađanjem u umjerenoj do jakoj karcinomskoj boli kod pacijenata iz Kine bilo koje dobi. Nije pronađena značajna razlika u djelotvornosti između ta dva lijeka te su oba prikladna za tu vrstu boli. Oralno primijenjen morfin s produljenim oslobađanjem uzrokovao je veću učestalost nuspojava i manju kvalitetu života u usporedbi s transdermalnim fentanilom.

Sustavni pregled autora Zeppetella et al. 2013. analizirao je djelotvornosti opioidnih analgetika primijenjenih bilo kojim putem u ublažavanju probojne karcinomske boli te izvršio identifikaciju i kvantifikaciju njihovih štetnih učinaka. Oralno i intravenski primijenjen morfin bio je manje djelotvoran u smanjenju intenziteta boli u usporedbi s oralnim i nazalnim transmukoznim oblicima fentanila. Nema podataka o sigurnosti primjene morfina.

U sustavnom pregledu autora Zeppetella et al. 2014. Analizirani su svi dokazi i procjene relativne kliničke vrijednosti trenutno odobrenih lijekova za epizode probojne karcinomske boli. Morfin sulfat s trenutnim oslobađanjem pokazao je veću djelotvornost u smanjenju intenziteta boli od placeba tek 45 minuta nakon primjene. Transmukozni fentanil doveo je do najvećeg smanjenja intenziteta boli u najkraćem vremenu u usporedbi s placebom i oralno primijenjenim morfin sulfatom s trenutnim oslobađanjem. Randomizirani kontrolirani pokusi uključeni u ovu meta-analizu pokazali su da su svi ispitivani lijekovi, uključujući morfin sulfat s trenutnim oslobađanjem, dobro podnošljivi i s minimalnom lokalnom toksičnosti te da su prijavljene nuspojave bile tipične za terapiju opioidima. Drugih podataka o sigurnosti primjene morfin sulfata s trenutnim oslobađanjem nema.

Sustavni pregled autora Zou et al. 2014. uspoređivao je djelotvornosti i sigurnosti transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina u umjerenoj do jakoj karcinomskoj boli. Oralno primijenjen morfin pokazao je jednaku djelotvornost kao i transdermalni fentanil. Učestalost nuspojave zatvora bila je veća kod oralno primijenjenog morfina u usporedbi s transdermalnim fentanilom i ta razlika je bila statistički značajna. Statistički značajne razlike

u učestalosti nuspojava mučnine i povraćanja, pospanosti, urinarne retencije i kožne iritacije između transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina nije bilo.

Sustavni pregled autora Reid et al. 2006. analizirao je djelotvornost i podnošljivost oralno primijenjenog oksikodona u usporedbi s morfinom i hidromorfonom u karcinomskoj boli. Nije uočena značajna razlika u djelotvornosti između oksikodona i morfina, kao ni između oksikodona i hidromorfona. Nije uočena značajna razlika u učestalosti nuspojava između oksikodona, morfina i hidromorfona. Ovaj sustavni pregled podupire primjenu oksikodona kao opioida u karcinomskoj boli. Ipak, za pouzdanije rezultate potrebna je opsežnija i dugotrajnija studija.

U sustavnom pregledu autora Schmidt-Hansen et al. 2015. analizirana je djelotvornost i podnošljivost oksikodona u karcinomskoj boli kod odraslih pacijenata. Šest studija uključenih u taj sustavni pregled uspoređivalo je djelotvornost oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i morfina s kontroliranim oslobađanjem u ublažavanju karcinomske boli. U pet studija nije pronađena statistički značajna razlika između ta dva lijeka kako u njihovoj djelotvornosti u ublažavanju boli tako ni u incidenciji nuspojava, podnošljivosti i kvaliteti života. Jedna studija (Lauretti 2003), u kojoj je uspoređivana primjena morfina s trenutnim oslobađanjem u kombinaciji s oksikodonom s kontroliranim oslobađanjem ili morfinom s kontroliranim oslobađanjem, zabilježila je da su pacijenti kod kojih je primjenjivan morfin s kontroliranim oslobađanjem dobivali 38% veću dozu morfina s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kod kojih je primjenjivan oksikodon s kontroliranim oslobađanjem te da je kombinacija morfina s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem uzrokovala veću incidenciju mučnine i povraćanja. Zaključak te studije jest da je kombinacija oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem bolja od kombinacije morfina s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem jer omogućuje bolju analgeziju i manju incidenciju nuspojava. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji nuspojava, podnošljivosti i kvaliteti života između oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i morfina s kontroliranim oslobađanjem. Usporedbom oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i hidromorfona s kontroliranim oslobađanjem, nije pronađena značajna razlika u ublažavanju intenziteta boli, kao ni u incidenciji nuspojava. Četiri studije usporedile su djelotvornost oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i oksikodona s trenutnim oslobađanjem i uočeno je da nema statistički značajne razlike u ublažavanju intenziteta boli između ta dva oblika oksikodona. Tri od ukupno četiri studije nisu utvrdile značajnu razliku u podnošljivosti i incidenciji nuspojava između oksikodona s

kontroliranim oslobađanjem i oksikodona s trenutnim oslobađanjem, a jedna je izvijestila da je kod oksikodona s kontroliranim oslobađanjem bilo znatno manje nuspojava. Zaključak cijelog sustavnog pregleda jest da se morfin i oksikodon mogu primjenjivati kao prva linija oralnih opioida za ublažavanje karcinomske boli.

Cilj sustavnog pregleda autora Wang et al. 2012. bio je analizirati djelotvornost i podnošljivost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli kod pacijenata iz Kine korištenjem meta-analize svih raspoloživih randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa. Zaključak jest da je djelotvornost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli veća u usporedbi s morfin sulfatom i kodeinom. U usporedbi s drugim jakim opioidima, primjena oksikodona je uzrokovala značajno manju pojavu mučnine i konstipacije. Učestalost pojave vrtoglavice, povraćanja, pospanosti, pruritusa, anoreksije i disurije bila je jednaka kod primjene oksikodona kao i kod primjene jakih opioida.

Tablica 16. Obilježja sustavnog pregleda Vissers et al, 2010.

Cilj istraživanja	Usporediti djelotvornost fentanila primijenjenog intranazalno u obliku spreja, fentanil citrata primijenjenog oralno transmukozno i morfina primijenjenog oralno u probijajućoj karcinomskoj boli
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili odrasli pacijenti koji pate od probijajuće karcinomske boli za čije suzbijanje koriste opioide.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Zbog svojeg sporijeg djelovanja, morfin se ne može koristiti kao efikasan lijek za suzbijanje probojne karcinomske boli (Slike 2 i 3). Pokazao je učinak jednak placebu u prvih pola sata nakon primjene.
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema podataka o sigurnosti.

Tablica 17. Obilježja sustavnog pregleda Yang et al, 2010.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost i nuspojave transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina s produljenim oslobađanjem za ublažavanje umjerene do jake karcinomske boli kod pacijenata iz Kine bilo koje dobi
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili Kinezi koji su patili od umjerene do jake karcinomske boli, a koji nisu primili radioterapiju, kemoterapiju niti imunoterapiju u posljednjih 30 dana te pacijenti koji nisu imali zabilježenu hiperosjetljivost na opioide ili zabilježenu ovisnost o opioidima. Također, svi su imali zadovoljavajuću srčanu, bubrežnu i jetrenu funkciju. Studije su trebale biti kohortne i razvrstane po dobi, spolu, načinu izvođenja i tipu karcinoma, a podaci su prikupljeni pretraživanjem Chinese Biomedical Literature Analysis and Retrieval System (CBM-disc), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chongqi VIP Information (VIP), Medline, EMBASE i Cochrane library korištenjem ključnih riječi: 'transdermal fentanyl', 'morphine', 'sustained-release morphine', 'Durogesic', 'MS Contin' i 'Morphine Hydrochloride-Southwest Pharm'.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Studija je pokazala da nema razlike u djelotvornosti između transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina kod umjerene do jake karcinomske boli te da su oba lijeka prikladna za tu vrstu boli (Slika 1) (Tablica 1).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Oralno primijenjen morfin s produljenim oslobađanjem uzrokovao je veću učestalost nuspojava i manju kvalitetu života u usporedbi s transdermalnim fentanilom (Tablica 1).

Tablica 18. Obilježja sustavnog pregleda Zeppetella et al, 2013.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti opioidnih analgetika primijenjenih bilo kojim putem u ublažavanju probojne karcinomske boli te identifikacija i kvantifikacija njihovih štetnih učinaka
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi, neovisno o zasljepljivanju, u kojima su opioidi uspoređivani sa nekim drugim analgetikom ili s placebom. Ispitanici su bili muškarci i žene bilo koje dobi oboljeli od karcinoma kod kojih se primjenjuju opioidi za ublažavanje karcinomske boli. Mjereni ishodi su bili ublažavanje boli, nuspojave, zadovoljstvo pacijenata i kvaliteta života. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE i registra pokusa bez jezične restrikcije.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Oralno i intravenski primijenjen morfin bio je manje djelotvoran u smanjenju intenziteta boli u usporedbi s oralnim i nazalnim transmukoznim oblicima fentanila (Analiza 2,1, Usporedba 2) (Analiza 4,1, Usporedba 4).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema podataka o sigurnosti primjene morfina.

Tablica 19. Obilježja sustavnog pregleda Zeppetella et al, 2014.

Cilj istraživanja	Analiza svih dokaza i procjena relativne kliničke vrijednosti trenutno odobrenih lijekova za epizode probojne karcinomske boli
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi koji su uspoređivali djelotvornost intranazalno primijenjenog fentanila u obliku spreja (INFS), fentanil pektin spreja za nos, fentanil sublingvalnih tableta, fentanil tableta topivih u ustima, fentanil oralnih tableta, oralnog transmukoznog fentanil citrata i morfin sulfata s trenutnim oslobađanjem. Ispitanici su bili odrasli pacijenti oboljeli od karcinoma koji pate od probojne karcinomske boli za čije ublažavanje primjenjuju opioidne analgetike. Glavni ishod mjerenja bila je razlika u intenzitetu boli na početku epizode probojne karcinomske boli prije primjene bilo kakve terapije i nakon primjene terapije (PID). Podaci su prikupljeni pretraživanjem elektroničkih baza podataka: MEDLINE, Embase, BIOSIS i PubMed.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Morfin sulfat s trenutnim oslobađanjem pokazao je veću djelotvornost u smanjenju intenziteta boli od placeba tek 45 minuta nakon primjene (Slika 3). Transmukozni fentanil doveo je do najvećeg smanjenja intenziteta boli u najkraćem vremenu u usporedbi s placebom i oralno primijenjenim morfin sulfatom s trenutnim oslobađanjem (Slike 3 i 4.).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Randomizirani kontrolirani pokusi uključeni u ovu meta-analizu pokazali su da su svi ispitivani lijekovi, uključujući morfin sulfat s trenutnim oslobađanjem, dobro podnošljivi i s minimalnom lokalnom toksičnosti te da su prijavljene nuspojave bile tipične za terapiju opioidima. Drugih podataka o sigurnosti primjene morfin sulfata s trenutnim oslobađanjem nema.

Tablica 20. Obilježja sustavnog pregleda Zou et al, 2014.

Cilj istraživanja	Usporedba djelotvornosti i sigurnosti transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina u ublažavanju umjerene do jake karcinomske boli
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi koji su uspoređivali djelotvornost i sigurnost transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina u ublažavanju umjerene do jake karcinomske boli i koji su objavljeni do siječnja 2014. godine. Podaci o njima su prikupljeni pretraživanjem The Cochrane Library, PubMed, Web of Science, CNKI, VIP, CBM i WanFang baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Oralno primijenjen morfin pokazao je jednaku djelotvornost u ublažavanju umjerene do jake karcinomske boli kao i transdermalni fentanil (OR=1,00, 95% CI 0,80 do 1,27, P=0,99) (Slika 2).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Učestalost nuspojave zatvora bila je veća kod oralno primijenjenog morfina u usporedbi s transdermalnim fentanilom. Razlika je bila statistički značajna (OR = 0,24, 95 % CI 0,19 do 0,31, P < 0,000 01) (Slika 3.). Nema statistički značajne razlike u učestalosti nuspojava mučnine i povraćanja (Slika 4), pospanosti (Slika 5), urinarne retencije (Slika 6) i kožne iritacije (Slika 7) između transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina.

Tablica 21. Obilježja sustavnog pregleda Reid et al, 2006.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti i podnošljivosti oksikodona primijenjenog oralno za karcinomsku bol
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi u kojima su uspoređivani oksikodon i placebo ili drugi analgetik za ublažavanje karcinomske boli. Svi putovi primjene i svi oblici oksikodona su uzeti u razmatranje. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Register 2002, Cochrane Controlled Trials Register 2002, Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CancerLit, CINAHL, sažetaka disertacija i SIGLE baza podataka. Ispitanici u svim uključenim pokusima su bili pacijenti srednje i starije životne dobi (Tablica 1).
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon, oksikodon
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije uočena značajna razlika u djelotvornosti između oksikodona i morfina (Slika 4).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nije uočena značajna razlika u učestalosti nuspojava između oksikodona, morfina i hidromorfona (Tablica 4).
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije uočena značajna razlika u djelotvornosti između oksikodona i hidromorfona (Slika 4).
Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Nije uočena značajna razlika u učestalosti nuspojava između oksikodona, morfina i hidromorfona (Tablica 4).
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije uočena značajna razlika u djelotvornosti između oksikodona i morfina (Slika 4). Ova studija podupire primjenu oksikodona kao opioida u karcinomskoj boli.
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Nije uočena značajna razlika u učestalosti nuspojava između oksikodona, morfina i hidromorfona (Tablica 4). Ipak, za pouzdanije rezultate potrebna je opsežnija i dugotrajnija studija.

Tablica 22. Obilježja sustavnog pregleda Schmidt-Hansen et al, 2015.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti i podnošljivosti oksikodona u ublažavanju boli kod odraslih pacijenata oboljelih od karcinoma
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi s paralelnim skupinama ili križnim ustrojem u kojima je oksikodon (u svim oblicima i putovima primjene) uspoređen s placebom ili nekim drugim lijekom (uključujući i sami oksikodon) za ublažavanje osnovne (pozadinske) karcinomske boli. Ispitanici su bili osobe u dobi od 18 godina i starije koje trpe karcinomsku bol. Primarni ishodi mjerenja bili su intenzitet boli i ublažavanje boli. Sekundarni ishodi mjerenja bili su nuspojave i štetni učinci (npr. konstipacija, mučnina, povraćanje, pospanost, konfuzija, respiratorna depresija), kvaliteta života i preferencije pacijenata. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE i MEDLINE In-Process, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science), Conference Proceedings Citation Index- Science (Web of Science), BIOSIS (Web of Science), PsycINFO i PubMed. Također, pretražene su i Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, EU Clinical Trials Register i World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon, oksikodon
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Morfin i oksikodon mogu se primjenjivati kao prva linija oralnih opioida za ublažavanje karcinomske boli (Analiza 1,1. Usporedba 1) (Tablica 1).
Zaključak za morfin o sigurnosti	U pet od ukupno šest studija koje su uspoređivale oksikodon s kontroliranim oslobađanjem i morfin s kontroliranim oslobađanjem nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji nuspojava, podnošljivosti i kvaliteti života (Tablica 1).
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nije pronađena značajna razlika između oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i hidromorfona s kontroliranim oslobađanjem u ublažavanju intenziteta boli (Analiza 1,1, Usporedba 1) (Tablica 1).

Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Nije pronađena značajna razlika u incidenciji nuspojava između oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i hidromorfona s kontroliranim oslobađanjem (Tablica 1).
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Kod oksikodona je zabilježen sličan stupanj ublažavanja karcinomske boli kao kod ostalih opioida uključujući morfin koji se smatra zlatnim standardom za tu indikaciju. Četiri studije usporedile su djelotvornost oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i oksikodona s trenutnim oslobađanjem i uočeno je da nema statistički značajne razlike u ublažavanju intenziteta boli između ta dva oblika oksikodona. Šest studija uspoređivalo je djelotvornost oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i morfina s kontroliranim oslobađanjem u ublažavanju karcinomske boli. U pet studija nije pronađena statistički značajna razlika između ta dva lijeka kako u njihovoj djelotvornosti u ublažavanju boli tako ni u incidenciji nuspojava, podnošljivosti i kvaliteti života. Jedna studija (Lauretti 2003), u kojoj je uspoređivana primjena morfina s trenutnim oslobađanjem u kombinaciji s oksikodonom s kontroliranim oslobađanjem ili morfinom s kontroliranim oslobađanjem, zabilježila je da su pacijenti kod kojih je primjenjivan morfin s kontroliranim oslobađanjem dobivali 38% veću dozu morfina s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kod kojih je primjenjivan oksikodon s kontroliranim oslobađanjem te da je kombinacija morfina s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem uzrokovala veću incidenciju mučnine i povraćanja. Zaključak te studije jest da je kombinacija oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem bolja od kombinacije morfina s kontroliranim oslobađanjem i morfina s trenutnim oslobađanjem jer omogućuje bolju analgeziju i manju incidenciju nuspojava. Morfin i oksikodon mogu se primjenjivati kao prva linija oralnih opioida za ublažavanje karcinomske boli (Analiza 1,1, Usporedba 1) (Tablica 1).
Zaključak za	Tri od ukupno četiri studije nisu utvrdile značajnu razliku u

oksikodon o sigurnosti	podnošljivosti i incidenciji nuspojava između oksikodona s kontroliranim oslobađanjem i oksikodona s trenutnim oslobađanjem, a jedna je izvijestila da je kod oksikodona s kontroliranim oslobađanjem bilo znatno manje nuspojava (Tablica 1).

Tablica 23. Obilježja sustavnog pregleda Wang et al, 2012.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost i podnošljivost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli kod pacijenata iz Kine korištenjem meta-analize svih raspoloživih randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili podaci o svim randomiziranim kontroliranim kliničkim pokusima koji su se odnosili na djelotvornost i podnošljivost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli kod pacijenata iz Kine, podaci o svim pacijentima koji pate od umjereno jake karcinomske boli, podaci o oksikodonu u svim oblicima i kod svih putova primjene te sve studije koje su sadržavale dovoljnu količinu podataka za ekstrakciju. Ti podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane library, PubMed, Embase i CBM baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin sulfat (kontrola), oksikodon (intervencija), kodein (kontrola)
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli je bolja u usporedbi s morfin sulfatom i kodeinom (Tablica 1), (Slika 3).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	U usporedbi s primjenom drugih jakih opioida, primjena oksikodona je uzrokovala značajno manju pojavu mučnine i konstipacije. Učestalost pojave vrtoglavice, povraćanja, pospanosti, pruritusa, anoreksije i disurije bila je jednaka kod primjene oksikodona kao i kod primjene jakih opioida (Tablica 2).

4.2.5. Analgezija za kroničnu nekarcinomsku bol

Tri sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i sigurnost analgezije za kroničnu nekarcinomsku bol. To su Haroutiunian et al. 2012. (57), Noble et al. 2010. (58) i Welsch et

al. 2015. (59) te je kod sva tri sustavna pregleda analizirani lijek morfin. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 24, 25 i 26.

Sustavni pregled autora Haroutiunian et al. 2012. analizirao je djelotvornost i sigurnost primjene metadona u terapiji kronične nekarcinomske boli kod odraslih pacijenata. Djelotvornost morfina bila je veća u usporedbi s metadonom kod ispitanika koji su uzimali prosječno 91 mg morfina dnevno. Nema podataka o razlici između morfina i metadona što se nuspojava tiče. U studiji Raja 2002, koja je bila uključena u ovaj sustavni pregled, učestalost nuspojava kao što su konstipacija, mučnina, pospanost i gubitak apetita bila je veća kod primjene opioida u usporedbi s placebom i trickličkim antidepresivima, ali u studiji nije jasno naznačeno je li pri tome korišten morfin ili metadon.

Sustavni pregled autora Noble et al. 2010. analizirao je djelotvornost i sigurnost dugoročno primjenjivanih opioida za ublažavanje kronične nekarcinomske boli. Samo je jedna studija (Allan 2005), u kojoj je intervencija bila oralno primijenjen morfin s produljenim oslobađanjem, prikazala podatke o 50%- tnom smanjenju intenziteta boli kod svojih ispitanika nakon 13-mjesečnog praćenja. Morfin je u usporedbi s transdermalnim fentanilom imao jednak učinak na ublažavanje boli. Podataka o sigurnosti primjene morfina nema.

Cilj sustavnog pregleda Welsch et al. 2015. bio je analizirati komparativnu djelotvornost, podnošljivost i sigurnost opioidnih i neopioidnih analgetika u kroničnoj nekarcinomskoj boli pacijenata bilo koje dobi. Nema razlike između morfina i različitih vrsta neopioidnih analgetika u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod neuropatske boli. Broj ispitanika bio je značajno veći u skupini ispitanika koji su uzimali morfin u odnosu na ispitanika koji su uzimali neopiodne analgetike za neuropatsku bol.

Tablica 24. Obilježja sustavnog pregleda Haroutiunian et al, 2012.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost i sigurnost primjene metadona u terapiji kronične nekarcinomske boli kod odraslih pacijenata
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi u kojima se procjenjivala razina boli kao primarni ili sekundarni ishod. U razmatranje su bile uzete i kvazi-randomizirane, kohortne te studije kontrole i slučajeva. Podaci su prikupljeni pretraživanjem

	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE i EMBASE baza podataka. Ispitanici su bili pacijenti u dobi od 18 godina ili stariji koji pate od kronične nekarcinomske boli. Studije u kojima su ispitanici bili osobe koje pate od kronične karcinomske i nekarcinomske boli razmatrane su samo ako su im podaci bili predstavljeni odvojeno.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost morfina bila je veća u usporedbi s metadonom kod ispitanika koji su uzimali prosječno 91 mg morfina dnevno (Slika 3.) (Analiza 2,1. Usporedba 2).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema podataka o razlici između morfina i metadona što se nuspojava tiče. U studiji Raja 2002 učestalost nuspojava kao što su konstipacija, mučnina, pospanost i gubitak apetita bila je veća kod primjene opioida u usporedbi s placebom i trickličkim antidepresivima, ali u studiji nije jasno naznačeno je li pri tome korišten morfin ili metadon.

Tablica 25. Obilježja sustavnog pregleda Noble et al, 2010.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti i sigurnosti dugoročno primjenjivanih opioida za ublažavanje kronične nekarcinomske boli
Kriteriji uključenja	Studije su trebale biti prospektivne, uključivati barem deset ispitanika koji pate od kronične nekarcinomske boli, sadržavati podatke o njima te podatke o djelotvornosti lijekova nakon barem šest mjeseci primjene terapije. Također, trebao je biti dostupan cjeloviti članak. Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi i pre-post studije slučajeva. Ispitanici su bili osobe od 18 godina i više koje trpe bol uzrokovanu bilo kojim uzrokom osim karcinoma, a koja traje najmanje 3 mjeseca prije uključenja u klinički pokus. Prethodno primijenjena neopioidna farmakoterapija trebala se pokazati nedjelotvornom prije početka primjene opioida. Podaci su prikupljeni pretraživanjem The Cochrane Library, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects, The ECRI Institute library uključujući ECRI Institute Library Catalog, ECRI Institute Healthcare Standards, ECRI Institute International Health Technology Assessment, MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica), U.S. Food and Drug Administration (FDA) internetsku stranicu te U.S. National Guideline Clearinghouse (NGC).
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Samo je jedna studija (Allan 2005), u kojoj je intervencija bila oralno primijenjen morfin s produljenim oslobađanjem, prikazala podatke o 50%- tnom smanjenju intenziteta boli kod svojih ispitanika nakon 13-mjesečnog praćenja. Morfin je u usporedbi s transdermalnim fentanilom imao jednak učinak na ublažavanje boli (Slika 10).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema podataka o sigurnosti primjene morfina za tu studiju.

Tablica 26. Obilježja sustavnog pregleda Welsch et al, 2015.

Cilj istraživanja	Analizirati komparativnu djelotvornost, podnošljivost i sigurnost opioidnih i neopioidnih analgetika u kroničnoj nekarcinomskoj boli pacijenata bilo koje dobi
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili pacijenti bilo koje dobi koji trpe bol uzrokovanu bilo kojim uzrokom osim karcinoma koja traje najmanje 3 mjeseca prije uključenja u klinički pokus. Uključena je neuropatska bol, osteoartritis, reumatoidni artritis, fibromijalgija, križobolja, mišićno-koštana bol, kronična visceralna bol (kronični pankreatitis) i kronična ishemijska bol uzrokovana vaskularnom bolešću.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nema razlike između morfina i različitih vrsta neopioidnih analgetika u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesne funkcije kod neuropatske boli (Tablica 2).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Broj ispitanika bio je značajno veći u skupini ispitanika koji su uzimali morfin u odnosu na ispitanika koji su uzimali neopiodne analgetike za neuropatsku bol (Tablica 2).

4.2.6. Analgezija za kroničnu karcinomsku i nekarcinomsku bol

Dva sustavna pregleda analizirala su djelotvornost analgezije u kroničnoj karcinomskoj i nekarcinomskoj boli. Kod oba sustavna pregleda, Bekkering et al. 2011. (60) i Riemsma et al. 2011. (61) analizirani lijekovi bili su morfin, hidromorfon i oksikodon. Oba sustavna pregleda uključila su izradu mrežne meta-analize (engl. *network meta-analysis*). Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 27 i 28.

Sustavni pregled autora Bekkering et al. 2011. analizirao je djelotvornost (intenzitet boli, ublažavanje boli, pacijentov opći dojam o poboljšanju, kvaliteta života i kvaliteta sna) i podnošljivost (prekid terapije, ozbiljne nuspojave) morfina u usporedbi s placebom ili nekim drugim opioidom koji se koristi za ublažavanje kronične karcinomske ili nekarcinomske boli

kod odraslih pacijenata u 3. koraku liječenja boli prema preporukama SZO (morfin, diamorfin, oksimorfin, oksikodon, buprenorfin, fentanil, sufentanil, hidromorfon, metadon, alfentanil, butorfanol, levorfanol, nalbufin). U sustavni pregled uključeno je 56 kliničkih pokusa, od kojih je 16 analiziralo karcinomsku bol, 36 nekarcinomsku bol, a 4 su analizirala miješane ili nedovoljno opisane uzorke ispitanika. Djelotvornost morfina nije bila veća u usporedbi s drugim opioidima iz 3. koraka te ovaj sustavni pregled ne podupire ulogu morfina kao referentnog standarda za liječenje ili ublažavanje jake boli. Jedini izuzetak bili su pacijenti koji su dobivali buprenorfin ili placebo jer je incidencija prekida terapije kod njih bila veća zbog manjka djelotvornosti u usporedbi s morfinom. Nije pronađena značajna razlika u učestalosti prekida terapije između morfina i drugih opioida iz koraka 3 te između morfina i placeba. Pacijenti koji su dobivali metadon imali su malo veću incidenciju prekida terapije zbog nuspojava u usporedbi s morfinom dok je kod pacijenata koji su dobivali fentanil ili buprenorfin ta incidencija zbog nuspojava bila manja. Nije pronađena značajna razlika u riziku za razvoj ozbiljnih nuspojava između morfina i drugih opioida iz koraka 3 te između morfina i placeba. U skladu s time, djelotvornost hidromorfona i oksikodona u ublažavanju boli nije se značajno razlikovala od djelotvornosti morfina. Nije pronađena značajna razlika ni u učestalosti prekida terapije iz bilo kojeg razloga između morfina, hidromorfona i oksikodona.

Riemsma et al. 2011. napravili su sustavni pregled liječenja intenzivne kronične boli jakim opioidima iz 3. koraka SZO ljestvice ublažavanja boli i njihovu usporedbu s tapentadolom. Uključena su 42 klinička pokusa koja su analizirala ispitanike s umjerenom ili intenzivnom boli, od kojih su 4 analizirala samo ispitanike s intenzivnom boli, a 8 ispitanike s umjerenom ili intenzivnom boli, ali su podatci prikazani zasebno za te dvije skupine ispitanika. Tapentadol je pokazao veću djelotvornost u ublažavanju umjerene do teške boli od morfina, hidromorfona i oksikodona. Primjena morfina, hidromorfona i oksikodona uzrokovala je veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (konstipacija, mučnina, povraćanje) u usporedbi s tapentadolom. Značajno manja incidencija gastrointestinalnih nuspojava dovela je do značajno manje stope prekida terapije tapentadolom u usporedbi sa snažnim opioidima. Također, kod pacijenata su zabilježeni bolji opći dojam o poboljšanju i veća kvaliteta života s primjenom tapentadola u usporedbi s oksikodonom.

Tablica 27. Obilježja sustavnog pregleda Bekkering et al, 2011.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti (intenzitet boli, ublažavanje boli, pacijentov opći dojam o poboljšanju, kvaliteta života i kvaliteta sna) i podnošljivosti (prekid terapije, ozbiljne nuspojave) morfina u usporedbi s placebom ili nekim drugim opioidom koji se koristi za ublažavanje kronične karcinomske ili nekarcinomske boli kod odraslih pacijenata u koraku 3 (morfin, diamorfin, oksimorfin, oksikodon, buprenorfin, fentanil, sufentanil, hidromorfon, metadon, alfentanil, butorfanol, levorfanol, nalbufin).
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi koji su procjenjivali djelotvornost i podnošljivost opioida koji se koriste u koraku 3 kod pacijenata starijih od 18 godina koji pate od karcinomske ili nekarcinomske kronične boli. Pokusi su morali uspoređivati jedan od opioida iz koraka 3 primijenjen oralno ili transdermalno s placebom ili s nekim drugim opioidom iz koraka 3 te izvijestiti o barem jednom od ishoda vezanim za djelotvornost i podnošljivost nakon minimalno 24-satne terapije. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, MEDLINE In-Process Citations, Embase, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL] and Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR] in the Cochrane Library, Health Technology Assessment Database [HTA], Latin American and Caribbean Health Sciences [LILACS], GIN International Guidelines Database baza podataka. Također pretražene su i ClinicalTrials.gov, metaRegister of Controlled Trials i WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stranice. Za svaku od navedenih baza podataka razvijena je strategija pretraživanja.
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon, oksikodon
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost morfina nije bila veća u usporedbi s drugim opioidima iz koraka 3 (oksikodon, metadon, oksimorfon) te ova studija ne podupire ulogu morfina kao referentnog standarda za

	liječenje ili ublažavanje jake boli (Tablice 3 i 4). Jedini izuzetak bili su pacijenti koji su dobivali buprenorfin ili placebo jer je incidencija prekida terapije kod njih bila veća zbog manjka djelotvornosti u usporedbi s morfinom (Tablica 6).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nije pronađena značajna razlika u učestalosti prekida terapije između morfina i drugih opioida iz koraka 3 te između morfina i placeba. Pacijenti koji su dobivali metadon imali su malo veću incidenciju prekida terapije zbog nuspojava u usporedbi s morfinom dok je kod pacijenata koji su dobivali fentanil ili buprenorfin ta incidencija zbog nuspojava bila manja (Tablica 5) (Tablica 6). Nije pronađena značajna razlika u riziku za razvoj ozbiljnih nuspojava između morfina i drugih opioida iz koraka 3 te između morfina i placeba.
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost hidromorfona u ublažavanju boli nije se značajno razlikovala od djelotvornosti morfina (Tablica 4).
Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Nije pronađena značajna razlika u učestalosti prekida terapije iz bilo kojeg razloga između hidromorfona i morfina (Tablica 6). Nije pronađena značajna razlika u riziku za razvoj ozbiljnih nuspojava između hidromorfona i morfina.
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Djelotvornost oksikodona u ublažavanju boli nije se značajno razlikovala od djelotvornosti morfina (Tablica 4).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Nije pronađena značajna razlika u učestalosti prekida terapije iz bilo kojeg razloga između oksikodona i morfina (Tablica 6). Nije pronađena značajna razlika u riziku za razvoj ozbiljnih nuspojava između oksikodona i morfina.

Tablica 28. Obilježja sustavnog pregleda Riemsma et al, 2011.

Cilj istraživanja	Sustavni pregled liječenja kronične boli jakim opioidima i njihova usporedba s tapentadolom
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili pacijenti stariji od 18 godina koji pate od kronične karcinomske ili nekarcinomske boli. Kronična bol je bila definirana kao bol koja traje tri mjeseca ili duže. Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi u kojima se procjenjivala djelotvornost i sigurnost jakih opioida. Samo su razmatrani oralni i transdermalni putovi primjene. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CDSR, CENTRAL, DARE, HTA, LILACS, GIN, ClinicalTrials.gov, metaRegister of Controlled Trials (mRCT), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon, oksikodon
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Tapentadol je pokazao veću djelotvornost u ublažavanju umjerene do teške boli u usporedbi s morfinom (Slika 8).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Primjena morfina uzrokovala je veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (konstipacija, mučnina, povraćanje) u usporedbi s tapentadolom (Slika 13). Značajno manja incidencija gastrointestinalnih nuspojava kod primjene tapentadola dovela je do značajno manje stope prekida terapije u usporedbi sa snažnim opioidima.
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Tapentadol je pokazao veću djelotvornost u ublažavanju umjerene do teške boli u usporedbi s hidromorfonom (Slike 8 i 9).
Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Primjena hidromorfona uzrokovala je veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (konstipacija, mučnina, povraćanje) u usporedbi s tapentadolom (Slika 13).
Zaključak za oksikodon o djelotvornosti	Tapentadol je pokazao veću djelotvornost u ublažavanju umjerene i umjerene do teške boli u usporedbi s oksikodonom. Također, kod pacijenata su zabilježeni bolji opći dojam o promjeni i veća

(intenzitet boli)	kvaliteta života s primjenom tapentadola u usporedbi s oksikodonom (Slike 4, 6, 8, 9, 10 i 12).
Zaključak za oksikodon o sigurnosti	Primjena oksikodona uzrokovala je veću incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (konstipacija, mučnina, povraćanje) u usporedbi s tapentadolom (Slike 4, 6 i 13).

4.2.7. Analgezija kod dijagnosticiranja akutne abdominalne boli

Jedan sustavni pregled analizirao je opravdanost primjene opioidnih analgetika kod dijagnosticiranja akutne abdominalne boli. To je Manterola et al. 2011. (62), a analizirani lijek je morfin. Obilježja navedenog sustavnog pregleda prikazana su u tablici 29.

Zaključak tog sustavnog pregleda jest da primjena opioidnih analgetika, uključujući i primjenu morfina, tijekom dijagnostičkog postupka u akutnoj abdominalnoj boli ne povećava rizik pogrešaka. Također, nije povećan ni rizik donošenja pogrešnih odluka u pogledu liječenja bolesnika. Značajno je smanjen intenzitet boli kod primjene morfina, a jedna studija je zabilježila i značajno poboljšanje u pogledu ugode bolesnika s primjenom morfina (LoVecchio 1997). U tri od četiri studije (Amoli 2008, Pace 1996, Vermeulen 1999) u kojima su prijavljeni mučnina i povraćanje, korišten je morfin.

Tablica 29. Obilježja sustavnog pregleda Manterola et al, 2011.

Cilj istraživanja	Analizirati podržavaju li dostupni dokazi primjenu opioidnih analgetika tijekom dijagnosticiranja akutne abdominalne boli
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi u kojima je uspoređena primjena bilo kojeg opioidnog analgetika s nikakvom intervencijom u obliku analgezije prije dijagnostičkog postupka i njezin utjecaj na maskiranje simptoma akutne abdominalne boli. Ispitanici su bili muškarci i žene stariji od 16 godina koji pate od akutne abdominalne boli. Primarni ishod mjerenja bila je stopa točno postavljenih dijagnoza, a sekundarni ishodi mjerenja bili su promjene u intenzitetu boli, promjene u razini ugodnosti ispitanika, promjene u fizičkoj spremi ispitanika, pogreške u donošenju odluka vezanih za terapiju, netočne dijagnoze, morbiditet i duljina boravka u bolnici. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), MEDLINE i EMBASE baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Primjena opioidnih analgetika, uključujući i primjenu morfina, tijekom dijagnostičkog postupka u akutnoj abdominalnoj boli ne povećava rizik pogrešaka (Analiza 1,10. Usporedba 1). Također,

	nije povećan ni rizik donošenja pogrešnih odluka u pogledu liječenja bolesnika (Analiza 1,8. Usporedba 1). Značajno je smanjen intenzitet boli kod primjene morfina (Analiza 1,2. Usporedba 1) (Analiza 1,5. Usporedba 1), a jedna studija je zabilježila i značajno poboljšanje u pogledu ugode bolesnika s primjenom morfina (LoVecchio 1997) (Analiza 1,4. Usporedba 1).
Zaključak za morfin o sigurnosti	U tri od četiri studije (Amoli 2008, Pace 1996, Vermeulen 1999) u kojima su prijavljeni mučnina i povraćanje, korišten je morfin.

4.2.8. Analgezija nakon carskog reza

Jedan sustavni pregled, Mishriky et al. 2012. (63), uspoređivao je analgeziju nakon carskog reza kod primjene transverzalnog abdominalnog (engl. *transversus abdominis plane*, TAP) bloka samostalno i u kombinaciji s intratekalnim morfinom. Obilježja navedenog sustavnog pregleda prikazana su u tablici 30.

Taj sustavni pregled ukazuje na to da TAP blok anesteziološka tehnika značajno poboljšava postoperativnu analgeziju tj. dovodi do značajnog smanjenja intenziteta boli kod žena koje se podvrgavaju carskom rezu, a koje nisu primile morfin intratekalno te se kod njih preporučuje. Nije zabilježena značajna razlika u poboljšanju postoperativne analgezije kod primjene TAP blok tehnike u kombinaciji s intratekalnim morfinom. Intratekalno primijenjen morfin bio je djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli od samostalnog TAP bloka, ali je uzrokovao veću incidenciju nuspojava.

Tablica 30. Obilježja sustavnog pregleda Mishriky et al, 2012.

Cilj istraživanja	Analizirati učinkovitosti transverzalnog abdominalnog (engl. transversus abdominis plane,TAP) bloka u poboljšanju analgezije kod carskog reza. TAP blok je nova regionalna anesteziološka tehnika koja pruža analgeziju nakon operacijskih zahvata u području prednje trbušne stijenke. TAP blok podrazumijeva aplikaciju lokalnog anestetika u TAP prostor, tj. u anatomski prostor između unutarnjeg kosog i poprečnog trbušnog mišića, što rezultira analgezijom trbušne stijenke.
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi u kojima se istraživala učinkovitost TAP bloka kod žena koje će biti podvrgnute carskom rezu te koji su imali zabilježene podatke o intenzitetu boli postoperativno i/ili primjeni opioida. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE i CINAHL baza podataka prema slijedećim terminima: 1) anesteziološka tehnika, 2) TAP blok tehnika u kombinaciji s lokalnim anestetikom, 3) broj ispitanika, 4) primarni ishod mjerenja, 5) režim postoperativne analgezije, 6) intenzitet boli u mirovanju i u pokretu, 7) primjena opioida, 8) vremenski interval do primjene slijedećeg analgetika, 9)

	nuspojave (mučnina, povraćanje, pruritus, sedacija), 10) neprestana bol, 11) zadovoljstvo ispitanika. Primarni ishodi mjerenja su bili intenzitet boli i primjena opioida u 24 sata nakon zahvata, a sekundarni ishodi mjerenja su bili intenzitet boli mjeren u 6, 12 i 48 sati nakon zahvata te primjena opioida u tim istim vremenskim razdobljima, vremenski interval do slijedeće analgezije, nuspojave i zadovoljstvo ispitanika.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Ovaj sustavni pregled ukazuje na to da TAP blok anesteziološka tehnika značajno poboljšava postoperativnu analgeziju tj. dovodi do značajnog smanjenja intenziteta boli kod žena koje se podvrgavaju carskom rezu, a koje nisu primile morfin intratekalno te se kod njih preporučuje. Nije zabilježena značajna razlika u poboljšanju postoperativne analgezije kod primjene TAP blok tehnike u kombinaciji s intratekalnim morfinom. Intratekalno primijenjen morfin bio je djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli od samostalnog TAP bloka (Slika 2).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Intratekalno primijenjen morfin, iako djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli, uzrokovao je veću incidenciju nuspojava (Tablica 3).

4.2.9. Analgezija u prevenciji postduralne punkcijske glavobolje

Jedan sustavni pregled analizirao je djelotvornost i sigurnost morfina u prevenciji postduralne punkcijske glavobolje, a to je Apfel et al., 2010. (64). Obilježja navedenog sustavnog pregleda prikazana su u tablici 31.

Jedan randomizirani kontrolirani pokus, koji je bio uključen u ovaj sustavni pregled, pokazao je veliku djelotvornost epiduralno primijenjenog morfina kao preventivne mjere za postduralnu punkcijsku glavobolju u usporedbi s nikakvom intervencijom. Nije zabilježen slučaj respiratorne depresije, ali mučnina se javljala češće u skupini ispitanika koji su dobivali morfin.

Tablica 31. Obilježja sustavnog pregleda Apfel et al, 2010.

Cilj istraživanja	Analiza svih dostupnih dokaza o prevenciji postduralne punkcijske glavobolje
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili pacijenti bilo koje dobi kod kojih je došlo do slučajne punkcije dure mater tijekom izvođenja epiduralne anestezije, ali su poduzete preventivne mjere kako bi se spriječila pojava postduralne punkcijske glavobolje te je zabilježena njena incidencija kao primarni ishod mjerenja. Studije koje nisu imale kontrolnu grupu te studije u kojima su ispitanici bili podvrgnuti punkciji u dijagnostičke svrhe bile su isključene. Zasljepljivanje nije bio kriterij uključenja. Podaci su prikupljeni pretraživanjem PubMed, EMBASE, Science Citation Indeks i Cochrane Library baza podataka bez jezične restrikcije.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Jedan randomizirani kontrolirani pokus koji je bio uključen u ovaj sustavni pregled pokazao je veliku djelotvornost epiduralno primijenjenog morfina kao preventivne mjere za postduralnu punkcijsku glavobolju u usporedbi sa neintervencijom (Slika 1B, analiza 1.2.5).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nije zabilježen slučaj respiratorne depresije, ali mučnina se javljala s puno većom učestalošću u skupini ispitanika koji su dobivali morfin.

4.2.10. Analgezija za postoperativnu bol

Pet sustavnih pregleda analiziralo je djelotvornost i sigurnost analgezije za postoperativnu bol. Kod četiri sustavna pregleda analizirani lijek je morfin. To su McNicol Ewan et al. 2015. (65), Meylan et al. 2009. (66), Poon et al. 2009. (67) i Youssef et al. 2014. (68). Derry et al. 2010. (69) analizirali su djelotvornost i sigurnost kodeina. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 32, 33, 34, 35 i 36.

Cilj sustavnog pregleda autora McNicol Ewan et al. 2015. bio je analizirati komparativnu djelotvornost i sigurnost analgezije intravenskim opioidima koju kontrolira *pacijent (engl. patient-controlled analgesia*, PCA) i opioidne analgezije koju ne kontrolira pacijent u postoperativnoj boli. Intenzitet boli je značajno smanjen s primjenom morfina u PCA u vremenskom razdoblju od 72 sata. Nema zaključka o sigurnosti primjene morfina u ovom sustavnom pregledu.

Primarni cilj sustavnog pregleda autora Meylan et al. 2009. bio je odrediti analgetski učinak morfina primijenjenog intratekalno (bez lokalnog anestetika) kod pacijenata bilo koje dobi koji se podvrgavaju operativnom zahvatu s općom anestezijom. Sekundarni cilj bio je odrediti štetne učinke i krivulju doza-učinak za morfin primijenjen intratekalno. Zaključak jest da intratekalno primijenjen morfin smanjuje intenzitet boli nakon operacije. Također, smanjuje potrebu za sustavnom primjenom morfina postoperativno zbog probojne boli, ali ne smanjuje rizik od s morfinom povezanih nuspojava. Opseg analgetskog učinka je sličan kao kod NSAID primijenjenih postoperativno. Za izradu krivulje doza-učinak manjak je podataka te autor tvrdi da ni danas ne znamo koja je optimalna doza intratekalno primijenjenog morfina kada se koristi samostalno. Autori smatraju da bi intratekalna primjena morfina kod pacijenata bilo koje dobi koji se podvrgavaju operativnom zahvatu s općom anestezijom trebala biti napuštena zbog značajno povećanog rizika za razvoj pruritusa i respiratorne depresije.

Sustavni pregled autora Poon et al. 2009. analizirao je djelotvornosti i sigurnosti iontoforetskog transdermalnog sustava dopreme fentanila (fentanil ITS) u terapiji akutne postoperativne boli kod pacijenata bilo koje dobi. Morfin PCA i fentanil ITS su pokazali jednaku djelotvornost kada je kao primarni ishod mjerenja korištena ljestvica za procjenu globalnog stanja pacijenta (engl. *Patient Global Assessment*). Ipak, značajno veći broj pacijenata prekinuo je terapiju fentanilom ITS zbog neadekvatne analgezije te se pretpostavlja da je to povezano s njegovim farmakokinetičkim profilom. Primjena fentanil ITS uzrokovala

je manju incidenciju mučnine i pruritusa u usporedbi s morfinom PCA, ali češću pojavu glavobolje. Ostale nuspojave uključujući povraćanje, konstipaciju, urinarnu retenciju, vrtoglavicu, pospanost i hipoksiju pojavljivale su se s jednakom učestalošću kod obje skupine. Kod primjene fentanil ITS od ukupno 1683 pacijenta nijedan nije doživio respiratornu depresiju. Kod primjene morfina PCA od ukupno 1312 pacijenata zabilježeno je pet slučajeva klinički značajne respiratorne depresije.

Cilj sustavnog pregleda autora Youssef et al. 2014. bio je ustanoviti koji opioid pruža najbolju epiduralnu analgeziju prema vizualno-analognoj ljestvici (engl. *visual analog scale,* VAS) boli postoperativno i pri tome uzrokuje minimalnu incidenciju nuspojava. Uočeno je da nema razlike između morfina i fentanila u ublažavanju postoperativne boli (prema VAS ljestvici). Kod primjene morfina mučnina i povraćanje postoperativno te pruritus su se pojavljivali s većom učestalošću nego kod primjene fentanila i sufentanila.

Sustavni pregled autora Derry et al. 2010. analizirao je djelotvornost i sigurnost jedne doze oralno primijenjenog kodeina u usporedbi s drugim analgeticima. Ustanovljeno je da pojedinačna doza kodeina od 60 mg omogućuje dobru analgeziju kod malog broja ispitanika. Kodein nije pokazao bolji učinak u ublažavanju postoperativne boli u usporedbi s paracetamolom, NSAID te njihovim kombinacijama s kodeinom, osobito kod stomatoloških zahvata. Veće doze kodeina nisu razmatrane. Veći broj ispitanika doživio je nuspojave nakon primjene kodeina u odnosu na placebo, ali razlika nije bila značajna i nijedna nuspojava nije bila ozbiljna.

Tablica 32. Obilježja sustavnog pregleda McNicol Ewan et al, 2015.

Cilj istraživanja	Analizirati komparativnu djelotvornost i sigurnost analgezije intravenskim opioidima koju kontrolira *pacijent (engl. patient-controlled analgesia*, PCA) i opioidne analgezije koju ne kontrolira pacijent u postoperativnoj boli
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi. Ispitanici su bili pacijenti bilo koje dobi, ali koji su sposobni upravljati takvim režimom liječenja i dovoljno dobro vrednovati intenzitet boli. Primarni ishod mjerenja je bio intenzitet boli prema VAS ljestvici. Sekundarni ishodi mjerenja bili su doza i vrsta primijenjenih opioida, zadovoljstvo pacijenta, duljina boravka u bolnici, incidencija ozbiljnih nuspojava, incidencija nuspojava kao što su

	mučnina i povraćanje, respiratorna depresija i retencija urina te prekid terapije zbog nuspojava ili nedjelotvornosti. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE i EMBASE baza podataka bez jezične restrikcije.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Intenzitet boli je značajno smanjen s primjenom morfina u PCA u vremenskom razdoblju od 72 sata (Analiza 1,5. Usporedba 1).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nema zaključka o sigurnosti primjene morfina u ovom sustavnom pregledu.

Tablica 33. Obilježja sustavnog pregleda Meylan et al, 2009.

Cilj istraživanja	Primarni cilj istraživanja bio je odrediti analgetski učinak morfina primijenjenog intratekalno (bez lokalnog anestetika) kod pacijenata bilo koje dobi koji se podvrgavaju operativnom zahvatu s općom anestezijom. Sekundarni cilj ovog istraživanja bio je odrediti štetne učinke i krivulju doza-učinak za morfin primijenjen intratekalno.
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili randomizirani kontrolirani pokusi koji su uspoređivali pojedinačnu dozu morfina primijenjenog intratekalno sa placebom primijenjenim intratekalno ili neintervenciju kod pacijenata koji su podvrgavaju velikim operacijama s općom anestezijom. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Medline, Cochrane Library i Embase korištenjem ključnih riječi: 'opiates', 'opioid', 'morphine', 'pain', 'intrathecal', 'injection', 'analgesia' i 'an(a)esthesia' te njihovim kombinacijama.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Intratekalno primijenjen morfin smanjuje intenzitet boli nakon operacije. Također, smanjuje potrebu za sustavnom primjenom morfina postoperativno zbog probojne boli, ali ne smanjuje rizik od s morfinom povezanih nuspojava (Slika 4). Opseg analgetskog učinka je sličan kao kod NSAID primijenjenih postoperativno. Za izradu krivulje doza-učinak manjak je podataka te autor tvrdi da ni danas ne znamo koja je optimalna doza intratekalno primijenjenog morfina kada se koristi samostalno.
Zaključak za morfin o sigurnosti	Autori smatraju da bi intratekalna primjena morfina kod pacijenata bilo koje dobi koji se podvrgavaju operativnom zahvatu s općom anestezijom trebala biti napuštena zbog značajno povećanog rizika za razvoj pruritusa i respiratorne depresije (Tablica 3).

Tablica 34. Obilježja sustavnog pregleda Poon et al, 2009.

Cilj istraživanja	Analiza djelotvornosti i sigurnosti iontoforetskog transdermalnog sustava dopreme fentanila (fentanil ITS) u terapiji akutne postoperativne boli kod pacijenata bilo koje dobi
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili samo randomizirani placebo-kontrolirani pokusi i pokusi koji su uspoređivali fentanil ITS i morfin u okviru analgezije koju kontrolira pacijent (engl. *patient-controlled analgesia*, PCA. Podaci su prikupljeni pretraživanjem Medline (1966—2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials (2008), Embase i CINAHL baza podataka korištenjem ključnih riječi: 'fentanyl', 'iontophoretic', 'transdermal', 'pain', 'analgesia', 'analgesic', 'postoperative' i 'surgery'.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Morfin PCA i fentanil ITS su pokazali jednaku djelotvornost kada je kao primarni ishod mjerenja korištena Patient Global Assessment ljestvica (Slike 4 i 6). Ipak, značajno veći broj pacijenata prekinuo je terapiju fentanilom ITS zbog neadekvatne analgezije te se pretpostavlja da je to povezano s njegovim farmakokinetičkim profilom (Slika 5).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Primjena fentanil ITS uzrokovala je manju incidenciju mučnine i pruritusa u usporedbi s morfinom PCA, ali češću pojavu glavobolje. Ostale nuspojave uključujući povraćanje, konstipaciju, urinarnu retenciju, vrtoglavicu, pospanost i hipoksiju pojavljivale su se s jednakom učestalošću kod obje skupine. Kod primjene fentanil ITS od ukupno 1683 pacijenta nijedan nije doživio respiratornu depresiju. Kod primjene morfina PCA od ukupno 1312 pacijenata zabilježeno je pet slučajeva klinički značajne respiratorne depresije (Slika 8).

Tablica 35. Obilježja sustavnog pregleda Youssef et al, 2014.

Cilj istraživanja	Ustanoviti koji opioid pruža najbolju epiduralnu analgeziju prema vizualno-analognoj ljestvici (engl. visual analog scale, VAS) boli postoperativno i pri tome uzrokuje minimalnu incidenciju nuspojava
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili muškarci i žene bilo koje dobi, a koji se podvrgavaju bilo neobaveznim bilo hitnim operativnim zahvatima. Studije koje su istraživale primjenu epiduralne analgezije tijekom poroda bile su isključene. Da bi bile uključene studije su morale uspoređivati epiduralnu primjenu najmanje dva različita opioida u obliku infuzije u vremenskom periodu od najmanje 24 sata nakon operacije. U većini studija opioidi su primjenjivani u kombinaciji sa lokalnim anestetikom. Studije u kojima su uspoređivane samo različite koncentracije istog opioida i one u kojima su uspoređivani samo različiti lokalni anestetici bile su isključene. Primarni ishod bila je analgezija mjerena prema VAS ljestvici boli najmanje 24 sata. Sekundarni ishodi su uključivali nuspojave opioida kao što su mučnina/povraćanje, pruritus i respiratorna depresija. Uključeni su bili samo randomizirani kontrolirani pokusi za koje su podaci prikupljeni pretraživanjem Ovid MEDLINE, EMBASE i Cochrane Controlled Trials Register baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Nema razlike između morfina i fentanila u ublažavanju postoperativne boli (prema VAS ljestvici) (Slike 2 i 3).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Kod primjene morfina mučnina i povraćanje postoperativno te pruritus su se pojavljivali s većom učestalošću nego kod primjene fentanila i sufentanila (Slike 5 i 6).

Tablica 36. Obilježja sustavnog pregleda Derry et al, 2010.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost i sigurnost jedne doze oralno primijenjenog kodeina u usporedbi s drugim analgeticima
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili odrasli pacijenti (15 godina i stariji) koji trpe umjerenu do jaku postoperativnu bol.
Analizirani lijekovi	Kodein
Zaključak za kodein o djelotvornosti (intenzitet boli)	Pojedinačna doza kodeina od 60 mg omogućila je dobru analgeziju kod samo nekoliko ispitanika. Nije pokazao bolji učinak u ublažavanju postoperativne boli u usporedbi s paracetamolom, NSAID te njihovim kombinacijama s kodeinom, osobito kod stomatoloških zahvata (Analiza 1,1. Usporedba 1). Veće doze nisu razmatrane.
Zaključak za kodein o sigurnosti	Veći broj ispitanika doživio je nuspojave nakon primjene kodeina u odnosu na placebo, ali razlika nije bila značajna i nijedna nuspojava nije bila ozbiljna (Analiza 1,3. Usporedba 1).

4.2.11. Ublažavanje dispneje povezane s karcinomom- palijativna skrb

Ben-Aharon et al. 2008. (70) analizirali su učinak morfina u ublažavanju dispneje povezane s karcinomom. Obilježja navedenog sustavnog pregleda prikazana su u tablici 37.

Ovaj sustavni pregled pokazao je da morfin u dozi 10-20 mg/ 24 h ima koristan učinak u ublažavanju simptoma dispneje kod većine pacijenata. Osim s placebom, morfin je uspoređivan i s midazolamom u dvije studije, a podaci se međusobno suprotstavljaju. U prvoj studiji midazolam nije pokazao bolji učinak u odnosu na morfin, ali u drugoj studiji midazolam je bio bolji tijekom ambulantnog praćenja pacijenta. Nuspojave su zabilježene u tri od ukupno sedam pokusa, ali nijedna nije bila ozbiljna.

Tablica 37. Obilježja sustavnog pregleda Ben-Aharon et al, 2008.

Cilj istraživanja	Procijeniti ulogu različitih intervencija za ublažavanje dispneje povezane s karcinomom
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi u kojima su uspoređivane bilo kakve intervencije za ublažavanje dispneje s nikakvim intervencijama, placebom ili drugom intervencijom kod pacijenata oboljelih od karcinoma u terminalnoj fazi bolesti, a koji su imali dispneju. Podaci su prikupljeni pretraživanjem PubMed, CENTRAL, EMBASE i Conference proceedings in oncology. Za pretraživanje PubMed-a korištene su slijedeće ključne riječi: (opiate OR opioid OR morphine) OR benzodiazepine OR furosemide OR steroids OR corticosteroids OR oxygen OR pharmacological AND (cancer OR carcinoma OR malignancy OR neoplasm) AND (dyspnea OR breathlessness). Ispitanici su bili srednje i starije životne dobi, osim u jednom pokusu u kojem dob pacijenata nije prijavljivana.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti	Ova studija je pokazala da morfin u dozi 10-20 mg/ 24 h ima koristan učinak u ublažavanju simptoma dispneje kod većine pacijenata (Slika 2). Osim s placebom, morfin je uspoređivan i s midazolamom u dvije studije, a podaci se međusobno suprotstavljaju. U prvoj studiji midazolam nije pokazao bolji učinak u odnosu na morfin, ali u drugoj studiji midazolam je bio bolji tijekom ambulantnog praćenja pacijenta.
Zaključak za morfin o sigurnosti	Nuspojave su zabilježene u tri od ukupno sedam pokusa, ali nijedna nije bila ozbiljna.

4.2.12. Analiza analgetskog djelovanja u različitim modelima boli

Tri sustavna pregleda uključila su randomizirane kontrolirane pokuse u kojima su ispitanici patili od različitih vrsta boli. Savoia et al. 2000. (71) analizirali su djelotvornost morfina u akutnoj postoperativnoj boli, kroničnoj karcinomskoj i kroničnoj nekarcinomskoj boli u usporedbi s tramadolom, Wolff et al. 2012. (72) analizirali su djelotvornost i sigurnost morfina u kroničnoj umjerenoj do jakoj karcinomskoj, nekarcinomskoj ili miješanoj nociceptivnoj i neuropatskoj boli u usporedbi s transdermalno primijenjenim buprenorfinom i fentanilom, a Felden et al. 2011. (73) djelotvornost morfina i hidromorfona u akutnoj i kroničnoj boli. Obilježja navedenih sustavnih pregleda prikazana su u tablicama 38, 39 i 40.

U sustavnom pregledu autora Savoia et al. 2000. zaključak jest da je tramadol malo djelotvorniji u ublažavanju postoperativne akutne boli u usporedbi s morfinom koji je korišten kao kontrola. Podataka o sigurnosti primjene morfina u ovom sustavnom pregledu nema.

U sustavnom pregledu autora Wolff et al. 2012. ustanovljeno je da je transdermalno primijenjen buprenorfin djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli od oralno primijenjenog morfina. Nema analize komparativne djelotvornosti transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina. Kod primjene morfina zabilježeno je više slučajeva konstipacije i značajno veći broj prekida terapije zbog nuspojava u usporedbi s transdermalno primijenjenim buprenorfinom. Nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti sna, učestalosti mučnine i prekidu terapije zbog nedjelotvornosti ili bilo kojeg drugog razloga između oralno primijenjenog morfina i transdermalno primijenjenog buprenorfina. Nije uspoređivana sigurnost primjene transdermalnog fentanila i morfina.

U sustavnom pregledu autora Felden et al. 2011. meta-analizom je utvrđen malo bolji analgetski učinak hidromorfona u usporedbi s morfinom. Također, meta-analiza je pokazala da nema razlike između hidromorfona i morfina po učestalosti nuspojava.

Tablica 38. Obilježja sustavnog pregleda Savoia et al, 2000.

Cilj istraživanja	Analizirati djelotvornost tramadola u ublažavanju nekarcinomske kronične boli, karcinomske kronične boli i postoperativne akutne boli kod pacijenata bilo koje dobi korištenjem meta-analize postojećih randomiziranih kontroliranih pokusa
Kriteriji uključenja	Uključeni su bili svi randomizirani kontrolirani pokusi za koje su podaci prikupljeni pretraživanjem Medline baze podataka u razdoblju od 1989. do 1999. godine. Dobro izvedena randomizacija i zasljepljivanje kao i mjerljiv analgetski učinak kod pacijenata (broj pacijenata sa smanjenjem intenziteta boli 50%) bili su kriteriji uključenja pokusa u ovu studiju.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Tramadol je pokazao malo veću djelotvornost u ublažavanju postoperativne akutne boli u usporedbi s morfinom koji je korišten kao kontrola (Tablica 7).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Podataka o sigurnosti primjene morfina u ovoj studiji nema.

Tablica 39. Obilježja sustavnog pregleda Wolff et al, 2012.

Cilj istraživanja	Usporedba djelotvornosti i sigurnosti transdermalno primijenjenog buprenorfina i transdermalno primijenjenog fentanila u umjerenoj do jakoj boli
Kriteriji uključenja	Ispitanici su bili muškarci i žene u dobi od 18 godina i više koji trpe umjerenu do jaku bol uzrokovanu bilo kojim uzrokom. Kao intervencija korišten je buprenorfin transdermalno u odgovarajućoj dozi (u skladu s korakom 3 SZO ljestvice boli). Za usporedbu korišteni su transdermalni fentanil, drugi analgetik sa sporijim oslobađanjem (morfin tablete i kapsule s kontroliranim oslobađanjem, oksimorfin, oksikodon, hidromorfon ili metadon) u odgovarajućoj dozi (u skladu s korakom 3 WHO ljestvice boli) i placebo. Ishodi su bili smanjenje intenziteta boli, uklanjanje boli, pacijentov opći dojam o poboljšanju (PGIC), vremenski interval do slijedeće analgezije te prekid terapije zbog nedjelotvornosti. Također, mjereni ishodi su bili kvaliteta sna i kvaliteta života općenito, nuspojave (npr. konstipacija, mučnina, povraćanje, pospanost, vrtoglavica), stope morbiditeta i mortaliteta, respiratorna depresija i prekid terapije zbog nuspojava. Uključeni su bili samo randomizirani kontrolirani pokusi s paralelnim skupinama, a oni s križnim ustrojem su bili uključeni ako su im podaci predstavljeni odvojeno. Podaci su prikupljeni pretraživanjem MEDLINE, MEDLINE In-Process Citations and Daily Updates, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), DARE, NHS EED, HTA i LILACS baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Transdermalno primijenjen buprenorfin bio je djelotvorniji u smanjenju intenziteta boli od oralno primijenjenog morfina (Tablica 3). Nema analize komparativne djelotvornosti transdermalnog fentanila i oralno primijenjenog morfina.
Zaključak za morfin	Kod primjene morfina zabilježeno je više slučajeva konstipacije i

o sigurnosti	značajno veći broj prekida terapije zbog nuspojava u usporedbi s transdermalno primijenjenim buprenorfinom (Tablice 5 i 6). Nije bilo statistički značajne razlike u kvaliteti sna, učestalosti mučnine i prekidu terapije zbog nedjelotvornosti ili bilo kojeg drugog razloga između oralno primijenjenog morfina i transdermalno primijenjenog buprenorfina (Tablice 4, 5 i 6.). Nije uspoređivana sigurnost primjene transdermalnog fentanila i morfina.

Tablica 40. Obilježja sustavnog pregleda Felden et al, 2011.

Cilj istraživanja	Usporediti djelotvornost hidromorfona i morfina korištenjem meta-analize
Kriteriji uključenja	Uključene su bile četiri studije koje uspoređuju analgetski učinak hidromorfona i morfina u liječenju akutne boli te četiri studije koje uspoređuju analgetski učinak hidromorfona i morfina u liječenju kronične boli. Uključene su bile i tri studije koje uspoređuju nuspojave navedenih lijekova. Podaci su dobiveni pretraživanjem PubMed i EMBASE baza podataka.
Analizirani lijekovi	Morfin, hidromorfon
Zaključak za morfin o djelotvornosti (intenzitet boli)	Meta-analiza je pokazala malo bolji analgetski učinak hidromorfona u usporedbi s morfinom (Slike 2 i 3).
Zaključak za morfin o sigurnosti	Meta-analiza je pokazala da nema razlike između hidromorfona i morfina po učestalosti nuspojava (Slika 2).
Zaključak za hidromorfon o djelotvornosti (intenzitet boli)	Meta-analiza je pokazala malo bolji analgetski učinak hidromorfona u usporedbi s morfinom (Slike 2 i 3).
Zaključak za hidromorfon o sigurnosti	Meta-analiza je pokazala da nema razlike između hidromorfona i morfina po učestalosti nuspojava (Slika 2).

4.2.13. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda

Metodološka kvaliteta sustavnih pregleda bila je ukupno srednja; medijan ukupnih bodova na AMSTAR ljestvici bio je 6 (raspon: 3-11). Većina uključenih sustavnih pregleda (N=20; 57%) bila je srednje kvalitete (AMSTAR ukupni bodovi: 4-7), 14 sustavnih pregleda (40%) bilo je visoke kvalitete (AMSTAR: 8-11), a 1 sustavni pregled bio je (3%) niske kvalitete (AMSTAR: 0-3). Prikaz ocjene metodološke kvalitete po pojedinim domenama AMSTAR ljestvice i ukupni zbroj bodova nalazi se u Tablici 41.

Tablica 41. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici

Domene AMSTAR-a	Apfel 2010	Avouac 2007	Bekkering 2011	da Costa Bruno 2014	Derry 2010	Edelsberg 2011	Felden 2011
1. Protokol?	1	1	0	1	0	0	0
2. Probir /vađenje dva autora?	0	0	1	1	1	1	1
3. Pretražene barem dvije baze?	1	1	1	1	1	1	1
4. „Siva“ literatura?	1	1	0	1	0	0	0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	0	0	1	1	1	0	0
6. Obilježja uključenih studija?	0	1	1	1	1	0	0
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	0	1	1	1	1	0	1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	1	1	1	1	1	0	1
9. Procjena heterogenosti?	1	1	1	1	1	1	1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	1	1	0	1	1	0	1
11. Info, sukobu	0	0	1	0	0	0	1

interesa?							
Ukupan broj bodova	6/11	8/11	8/11	10/11	8/11	3/11	7/11

Značenje zbroja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 41., drugi dio

Domene AMSTAR-a	Haroutiunian 2012	Manterola 2011	McNicol Ewan 2015	Meylan 2009	Noble 2010	Nuesch 2009	Poon 2009
1. Protokol?	0	0	0	0	1	0	0
2. Probir /vađenje dva autora?	1	1	1	1	1	1	1
3. Pretražene barem dvije baze?	1	1	1	1	1	1	1
4. „Siva“ literatura?	1	1	1	1	1	1	1
5. Popis uključenih i isključenih studija?	1	1	1	0	1	1	0
6. Obilježja uključenih studija?	1	1	1	1	0	1	0
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	1	1	1	1	1	1	1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	1	0	0	0	0	0	0
9. Procjena heterogenosti?	1	1	1	1	1	1	1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	1	0	0	1	1	1	1
11. Info, sukobu interesa?	0	0	0	0	0	0	1
Ukupan broj bodova	9/11	7/11	7/11	7/11	8/11	8/11	7/11

Značenje zbroja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 41., treći dio

Domene AMSTAR-a	Reid 2006	Riemsma 2011	Schmidt-Hansen 2015	Snedecor 2014	Vissers 2010	Wang 2012	Wei 2014
1. Protokol?	0	0	0	0	0	0	0
2. Probir /vađenje dva autora?	1	1	1	1	0	1	1
3. Pretražene barem dvije baze?	1	1	1	1	1	1	1
4. „Siva“ literatura?	1	1	1	0	1	0	1
5. Popis uključenih i isključenih studija?	0	1	1	1	1	0	0
6. Obilježja uključenih studija?	0	1	1	1	1	0	1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	1	1	1	1	0	1	1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	0	0	1	1	1	1	1
9. Procjena heterogenosti?	1	1	1	1	1	1	1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	0	0	1	0	0	1	1
11. Info, sukobu interesa?	0	1	0	0	1	0	1
Ukupan broj bodova	5/11	8/11	9/11	7/11	7/11	6/11	9/11

Značenje zbroja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 41., četvrti dio

Domene AMSTAR-a	Welsch 2015	Wolff 2012	Xie 2015	Yang 2010	Youssef 2014	Zeng 2013	Zeppetella 2014
1. Protokol?	1	0	0	0	0	0	0
2. Probir /vađenje dva autora?	1	1	1	1	1	1	0
3. Pretražene barem dvije baze?	1	1	1	1	1	1	1
4. „Siva“ literatura?	1	1	1	1	0	0	1
5. Popis uključenih i isključenih studija?	1	0	0	0	0	0	0
6. Obilježja uključenih studija?	1	1	0	0	0	0	1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	1	1	1	1	1	1	1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	1	0	0	0	0	0	0
9. Procjena heterogenosti?	1	1	1	1	1	1	1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	1	1	1	1	1	1	0
11. Info, sukobu interesa?	1	1	0	1	0	0	1
Ukupan broj bodova	11/11	8/11	6/11	7/11	5/11	5/11	6/11

Značenje zbroja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 41., peti dio

Domene AMSTAR-a	Zou 2014	Ben-Aharon 2008	Mishriky 2012	Zeppetella 2013	Zou 2016	Savoia 2000	Sun 2013
1. Protokol?	0	1	0	0	0	0	0
2. Probir /vađenje dva autora?	1	1	1	1	1	0	1
3. Pretražene barem dvije baze?	1	1	1	1	1	0	1
4. „Siva“ literatura?	0	1	1	1	1	0	0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	0	0	0	1	1	0	0
6. Obilježja uključenih studija?	1	1	0	1	1	1	1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	1	0	1	1	1	1	1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	1	1	0	0	1	1	1
9. Procjena heterogenosti?	1	1	1	1	1	1	1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	0	0	1	0	1	0	0
11. Info, sukobu interesa?	0	1	1	0	0	0	0
Ukupan broj bodova	6/11	8/11	7/11	7/11	9/11	4/11	6/11

Značenje zbroja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

5. RASPRAVA

Pretraživanjem literature s ciljem pronalaženja sustavnih pregleda koji sadrže meta-analizu i u kojima je ispitana djelotvornost i sigurnost opioidnih analgetika koji se nalaze na SZO EML za odrasle pod indikacijom za liječenje „boli i palijativne skrbi“ pronađeno je 35 takvih radova. U tim sustavnim pregledima analizirano je 10 indikacija. To su osteoartritis, postoperativna bol kod artroskopije koljena, bolna periferna dijabetička neuropatija, karcinomska bol, kronična nekarcinomska bol, kronična karcinomska i nekarcinomska bol, akutna abdominalna bol, bol nakon carskog reza, postduralna punkcijska glavobolja i postoperativna bol. Jedan sustavni pregled je analizirao više modela boli, a jedan je analizirao ublažavanje simptoma dispneje kod pacijenata oboljelih od karcinoma (palijativna skrb).

Temeljem analiziranih dokaza može se zaključiti da morfin značajno smanjuje intenzitet boli i poboljšava tjelesne funkcije kod osteoartritisa. European League Against Rheumatism (EULAR) u svojim smjernicama za ublažavanje boli kod osteoartritisa u koljenu ili kuku navodi oralno primijenjen paracetamol u kombinaciji s drugim NSAID-ovima kao prvu liniju liječenja. Budući da primjena NSAID često uzrokuje gastrointestinalne tegobe kod starijih, a paracetamol ne osigurava dovoljno dobru analgeziju, potraga za najdjelotvornijim lijekom u toj indikaciji nije završena (74-77).

U postoperativnoj boli kod artroskopije koljena relativna korist intraartikularno primijenjenog morfina u dozi od 1 mg u usporedbi sa intraartikularno primijenjenim bupivakainom, NSAID-ovima, sufentanilom, fentanilom, petidinom i intraartikularno primijenjenim klonidinom nije pouzdano dokazana. Intraartikularno primijenjeni klonidin osigurava vremenski dulju učinkovitu analgeziju, ali nema značajne razlike u učestalosti zahtjeva za dodatnom analgezijom između ova dva lijeka. U kroničnoj karcinomskoj boli nema značajne razlike u djelotvornosti između fentanila i morfina, ali u probojnoj karcinomskoj boli morfin se, zbog svojeg sporijeg djelovanja, nije pokazao kao efikasan lijek te mu je učinak jednak placebu u prvih pola sata nakon primjene. Morfin je djelotvorniji od metadona u kroničnoj nekarcinomskoj boli dok između njega i transdermalnog fentanila nije uočena značajna razlika. Kod kronične karcinomske i nekarcinomske boli djelotvornost tapentadola je veća od morfina, hidromorfona i oksikodona. U jednom sustavnom pregledu (59) morfin je pokazao učinak sličan neopioidnim analgeticima u ublažavanju boli i poboljšanju tjelesnih funkcija kod neuropatske boli. Analizom primjene morfina tijekom dijagnostičkog postupka u akutnoj abdominalnoj boli nije zabilježeno povećanje broja pogrešnih dijagnoza dok je intenzitet boli značajno smanjen i zato se preporučuje. Zanimljiv je sustavni pregled koji analizira primjenu

morfina kod carskog reza, a čiji je zaključak da je intratekalno primijenjen morfin djelotvorniji čak i od TAP blok anesteziološke tehnike. U prevenciji postduralne punkcijske glavobolje i u postoperativnoj boli epiduralno primijenjen morfin pokazao je veliku djelotvornost. Za različite modele boli ustanovljeno je da su tramadol i transdermalno primijenjen buprenorfin djelotvorniji od morfina. Primjena morfina u svim navedenim indikacijama bila je praćena nuspojavama tipičnima za opioide, a to su mučnina, povraćanje, konstipacija, retencija urina, vrtoglavica, glavobolja, pospanost, respiratorna depresija i pruritus.

Hidromorfon je u usporedbi s morfinom pokazao bolji analgetski učinak kod različitih modela boli (akutna i kronična bol), dok je incidencija nuspojava bila jednaka (73).

Rezultati dvaju sustavnih pregleda (47, 48) koji analiziraju djelotvornost oksikodona u bolnoj perifernoj dijabetičkoj neuropatiji su oprečni. Dok jedan (47) zaključuje da oksikodon nije lijek izbora kod pacijenata s bolnom perifernom dijabetičkom neuropatijom, u drugom (48) je ustanovljeno da oksikodon ima dobar učinak u smanjenju boli prema numeričkoj ljestvici (NRS) u usporedbi s brojnim drugim aktivnim komparatorima. U dozi ≥ 300 mg je pokazao statistički značajno veći relativni rizik za nuspojave u odnosu na druge aktivne komparatore.

NICE preporuke za liječenje bolne periferne dijabetičke neuropatije razlikuju se od preporuka za liječenje drugih tipova neuropatske boli. Duloksetin se smatra prvom linijom u liječenju, a u slučaju kontraindikacija primjenjuje se amitriptilin. Drugom linijom u liječenju bolne periferne dijabetičke neuropatije smatra se pregabalin, sam ili u kombinaciji s lijekovima iz prve linije. U drugim neuropatijama prvu liniju liječenja predstavljaju amitriptilin i pregabalin, dok duloksetin uopće nije uzet u obzir (78). I drugi algoritmi i preporuke za liječenje izrađeni su na temelju sustavnih pregleda literature od strane brojnih organizacija i neovisnih pregledavača (79-81).

U karcinomskoj boli nije uočena značajna razlika u djelotvornosti između oksikodona i morfina, kao ni između oksikodona i hidromorfona u većini sustavnih pregleda. Izuzetak je sustavni pregled (56) u kojemu je djelotvornost oksikodona u umjereno jakoj karcinomskoj boli veća u usporedbi s morfin sulfatom i kodeinom.

Kodein nije pokazao bolji učinak u ublažavanju postoperativne boli u usporedbi s paracetamolom, NSAID te njihovim kombinacijama s kodeinom, osobito kod stomatoloških zahvata, a incidencija nuspojava nakon njegove primjene bila je značajno veća u usporedbi s placebom (69).

Većina razmatranih sustavnih pregleda s meta-analizom istražuje analgeziju za kroničnu bol. Izuzetak su akutna postoperativna bol i bol nakon carskog reza. Postduralna punkcijska glavobolja ovisno o trajanju može biti i akutna i kronična.

U jedinom sustavnom pregledu uključenom u naše istraživanje, a koji se bavi palijativnom skrbi utvrđeno je da morfin u dozi 10-20 mg/ 24 h ima koristan učinak u ublažavanju simptoma dispneje kod većine pacijenata (70). Za navedenu indikaciju nema odgovarajuće terapije, a intervencije uključuju kisik, opioide, psihotropne lijekove i nebulizirani furosemid. Osam studija uključenih u taj sustavni pregled proučavalo je učinak opioida, šest studija proučavalo je učinak kisika te po dvije studije učinak benzodiazepina i furosemida. U jednoj od osam studija koje su proučavale učinak opioida ustanovljeno je da postoji razlika između nebuliziranog i supkutano primijenjenog morfina (82), dok su dvije studije zaključile da je to slučaj samo kod većih doza nebuliziranog morfina (83). Pouzdanih dokaza za takve zaključke nema. Od šest studija koje su proučavale učinak kisika u ublažavanju simptoma dispneje, samo dvije su vrednovane kao visoko kvalitetne (84, 85). Kod ostalih su postojale razlike u duljini praćenja pacijenata, razini hemoglobina i saturaciji kisikom. Također, nisu u svima isključeni ispitanici s kroničnim plućnim bolestima (86-89). Meta-analizom svih šest studija utvrđena je mala prednost kisika pred drugim intervencijama, ali kvaliteta dokaza je mala. U dvije studije koje su uspoređivale midazolam primijenjen samostalno i morfin primijenjen samostalno te midazolam primijenjen samostalno i kombinaciju midazolama i morfina zaključeno je da učinak morfina može biti znatno poboljšan s dodatkom midazolama te da je midazolam djelotvorniji tijekom ambulantne faze praćenja ispitanika (90, 91). Furosemid nije pokazao djelotvornost ni u jednoj od uključenih studija (92, 93).

Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines* – SZO EML) sadrži lijekove za koje SZO navodi da imaju dokazanu javnozdravstvenu važnost, djelotvornost, sigurnost i komparativnu isplativost. Trenutno važeća SZO EML za odrasle od opioidnih analgetika obuhvaća dva opioidna analgetika, morfin i kodein. Njihove alternative na SZO EML su hidromorfon i oksikodon. Cilj ovog istraživanja bila je usporedba učinkovitosti i sigurnosti analgetika koji su uvršteni na SZO EML s učinkovitosti i sigurnosti onih koji nisu uvršteni na navedenu listu. U literaturi nisu pronađeni radovi koji propituju opravdanost takve selekcije pa je stoga ovo istraživanje originalno. Ipak, bilo bi dobro kad bi se provodilo više istraživanja na temu komparativne prednosti lijekova koji su uvršteni u listu u odnosu na lijekove koji se na listi ne nalaze.

U hijerarhiji dokaza u medicini najvišu razinu dokaza zauzimaju randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi neovisno o postojanju meta-analize u njima. Stoga je moguće da su važni i pouzdani dokazi izneseni u sustavnim pregledima bez meta-analiza, međutim ti dokazi nisu uključeni u naše istraživanje i to je njegovo ograničenje.

Iduće ograničenje našeg istraživanja odnosi se na metodološku kvalitetu dokaza koja je procijenjena uz pomoć AMSTAR ljestvice. Dokazi su uglavnom bili srednje kvalitete. U sustavnim pregledima uključenima u ovo istraživanje često se ne spominje da je izrađen protokol sustavnog pregleda prije početka istraživanja, redovito se ne navodi popis isključenih studija, a uglavnom nije pretraživana ni siva literatura (literatura koja nije na engleskom jeziku, neobjavljeni članci i sl.). Također, ako je i spomenut mogući sukob interesa, on se odnosio uglavnom na cijeli sustavni pregled, a ne posebno na svaku studiju uključenu u njega što uvelike povećava rizik od pristranosti.

6. ZAKLJUČAK

- Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) uvrštena su dva opioidna analgetika (morfin i kodein) i njihove dvije alternative (hidromorfon i oksikodon) za liječenje boli i palijativnu skrb odraslih osoba.

- Sustavnim pretraživanjem literature pronađeno je 35 sustavnih pregleda koji sadrže meta-analizu za djelotvornost i sigurnost lijekova od interesa (morfin, hidromorfon, oksikodon i kodein) i to za sljedeće indikacije: osteoartritis, postoperativna bol kod artroskopije koljena, bolna periferna dijabetička neuropatija, karcinomska bol, kronična nekarcinomska bol, kronična karcinomska i nekarcinomska bol, akutna abdominalna bol, bol nakon carskog reza, postduralna punkcijska glavobolja i postoperativna bol. Jedan sustavni pregled je analizirao više modela boli, a jedan je analizirao ublažavanje simptoma dispneje kod pacijenata oboljelih od karcinoma (palijativna skrb).

- Svi uključeni sustavni pregledi ispitivali su djelotvornost morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina, a sigurnost je analiziralo 30 sustavnih pregleda.

- Najveći broj sustavnih pregleda je analizirao morfin, a najmanji broj kodein. Sva četiri navedena lijeka istovremeno u istraživanje je uključio samo jedan sustavni pregled.

- U ispitivanoj literaturi su pronađeni dokazi o djelotvornosti morfina, hidromorofna, oksikodona i kodeina u gotovo svim analiziranim indikacijama osim u neuroptaskoj boli i ublažavanju simptoma dispneje povezane s karcinomom u palijativnoj skrbi (morfin) te u ublažavanju postoperativne boli, osobito kod stomatoloških zahvata (kodein).

- Analiza metodološke kvalitete uključenih sustavnih pregleda pokazuje da se radi o dokazima srednje kvalitete.

- Nužno je provesti dodatna istraživanja o djelotvornosti tih lijekova za navedene indikacije u kojima ona nije potvrđena (neuropatska bol, ublažavanje simptoma dispneje povezane s karcinomom u palijativnoj skrbi i postoperativna bol kod stomatoloških zahvata).

7. LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Taradi Kukolja S AI, editor. Zagreb: Medicinska naklada
2006.
2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
3. Caspermeyer J. Fight or flight and the evolution of pain. Mol Biol Evol. Mar;31(3):764.
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
6. Makar Aušperger K, Bilušić M. Klinička farmakologija. Francetić I, D. V, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
7. Medić Šarić M, editor. Analgetici, antipiretici, protuupalni lijekovi. Tečaj Bol i suzbijanje boli; 2002; Zagreb. Farmaceutsko- biokemijski fakultet.
8. Medić Šarić M, editor. Analgetici, antipiretici, protuupalni lijekovi. Tečaj Bol i suzbijanje boli; 2002; Zagreb. Farmaceutsko- biokemijski fakultet.
9. Medić Šarić M, editor. Analgetici, antipiretici, protuupalni lijekovi: Mehanizam djelovanja. Tečaj Bol i suzbijanje boli; 2002; Zagreb. Farmaceutsko- biokemijski fakultet.
10. Furst DE, Ulrich RW, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. Zorc B, editor. Opioidni analgetici. Tečaj Bol i suzbijanje boli; 2002; Zagreb. Farmaceutsko- biokemijski fakultet.
12. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
13. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
14. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. MSD. Neurologija: Bol Journal [serial on the Internet]. 2014 Date: Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol/lijecenje-boli.
16. Makar Aušperger K, Bilušić M. Klinička farmakologija. Francetić I, D. V, editors. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

17. WHO Media centre (2015). Palliative Care.Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/ Last accessed: September 21, 2016. Fact sheet N°402. July 2015.
18. Buhača I. Palijativna skrb. Farmaceutski glasnik. 2010 Rujan 2010;66 (467-522):477-83.
19. Fine PG, Davis M, Muir C, Schwind D, Haileab B. Bridging the Gap: Pain Medicine and Palliative Care. Pain Medicine. 2013;14:1277–9.
20. Krnic D, Anic-Matic A, Dosenovic S, Draganic P, Zezelic S, Puljak L, et al. National consumption of opioid and nonopioid analgesics in Croatia: 2007–2013. Browse Journals: Therapeutics and Clinical Risk Management 2015;11:1305-14.
21. O'Brien T, Kane CM. Pain services and palliative medicine – an integrated approach to pain management in the cancer patient: Philosophy of palliative care. British Journal of Pain. 2014;8(4):163–71.
22. Erlenwein J, Geyer A, Schlink J, F. P, Nauck F, Alt-Epping B. Characteristics of a palliative care consultation service with a focus on pain in a German university hospital: Abstract. BMC Palliative Care. 2014.
23. Buhača I, . Palijativna skrb:Timovi palijativne skrbi. Farmaceutski glasnik. 2010 Rujan 2010;66 (467-522):479.
24. WHO (2015). Essential medicines and health products. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/. Last accessed: October 20, 2015. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date.
25. WHO Model Lists of Essential Medicines. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date.
26. WHO (2015). The Selection and Use of Essential Medicines. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/. Last accessed: October 20, 2015. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date.
27. Purgato M, Barbui C. What is the WHO essential medicines list? Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2012;21(4):343-5.
28. Jelicic Kadic A, Zanic M, Skaricic N, Marusic A. Using the WHO essential medicines list to assess the appropriateness of insurance coverage decisions: a case study of the Croatian national medicine reimbursement list. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. PLoS One. 2014;9(22):e111474.

29. Mahmic-Kaknjo M, Marusic A. 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. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015;71(7): 825-33.
30. Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. Jornal de Pediatria. 2013;89(2):171-8.
31. Mustafa AA, Kowalski SR. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. Libyan J Med.
32. Kishore SP, Herbstman BJ. Adding a medicine to the WHO model list of essential medicines. [Research Support, N.I.H., Extramural
Research Support, Non-U.S. Gov't]. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2009;85(3):237-9.
33. WHO Expert Committees. Dostupno na: http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/. 2015.
34. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of reccomendations. (2008).
35. Huić M, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. Marušić M, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
36. Lukić IK, Sambunjak D. Uvod u znanstveni rad u medicini. Marušić M, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
37. Huić M, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. M. M, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
38. Lukić IK, Sambunjak D. Uvod u znanstveni rad u medicini. Marušić M, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
39. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage. 2007 August;15(8):957-65.
40. da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;9:CD003115.
41. Nuesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Journal Article

Meta-Analysis
Review]. 2009(4):CD003115.
42. Wei J, Lei G-h, Gao S-G, Zeng C, Qin J-b, Kong F-j, et al. Single-dose intra-articular bupivacaine versus morphine after arthroscopic knee surgery: a meta-analysis of randomized-controlled studies. Clinical Journal of Pain. [Journal Article
Randomized Controlled Trial]. 2014;30(7):630-8.
43. Xie D-X, Zeng C, Wang Y-L, Li Y-S, Wei J, Li H, et al. A Single-Dose Intra-Articular Morphine plus Bupivacaine versus Morphine Alone following Knee Arthroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE [Electronic Resource]. [Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015;10(10):e0140512.
44. Zeng C, Gao S-g, Cheng L, Luo W, Li Y-s, Tu M, et al. Single-dose intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery: a meta-analysis of randomized placebo-controlled studies. Arthroscopy. [Journal Article
Meta-Analysis
Research Support, Non-U.S. Gov't
Review]. 2013;29(8):1450-8.e2.
45. Zou Z, An Mao M, Xie Q, Chen Xiao Y, Zhang H, Liu Guan J, et al. Single-dose intra-articular morphine for pain control after knee arthroscopy. Journal [serial on the Internet]. 2011 Date; (1): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008918/abstract.
46. Sun R, Tian HL, Li L, Yang KH, Zhang ZQ, Li XX. Intraarticular clonidine versus morphine for analgesia after arthroscopic knee surgery: A meta-analysis. [Chinese]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2013 22 Jan;17(4):750-4.
47. Edelsberg J, Lord C, Oster G. Systematic review of data from randomized controlled trials on the efficacy, safety and tolerability of drugs used to treat painful diabetic neuropathy. Journal of Pain Management. 2011;4(4):339-51.
48. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. Pain Practice. 2014 February;14(2):167-84.
49. Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Current Medical Research and Opinion. 2010 May;26(5):1037-45.
50. Yang Q, Xie DR, Jiang ZM, Ma W, Zhang YD, Bi ZF, et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-

severe cancer pain in Chinese population: A systematic review and meta-analysis. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010;29 (1) (no pagination)(67).

51. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;10:CD004311.

52. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. Journal of pain and symptom management. 2014 01 Apr;47(4):772-85.

53. Zou Y, Yang F, Zhu YP. Transdermal fentanyl versus morphine for moderate/severe cancer pain: A systematic review. [Chinese]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2014;14(11):1380-8.

54. Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: Meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine. 2006 24 Apr;166(8):837-43.

55. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;2:CD003870.

56. Wang YM, Liu ZW, Liu JL, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. Experimental and Therapeutic Medicine. 2012 August;4(2):249-54.

57. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2012;11:CD008025.

58. Noble M, Treadwell Jonathan R, Tregear Stephen J, Coates Vivian H, Wiffen Philip J, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Journal [serial on the Internet]. 2010 Date; (1): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006605.pub2/abstract.

59. Welsch P, Sommer C, Schiltenwolf M, Hauser W. Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics?: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration. [German]
Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen - sind sie Nichtopioidanalgetika uberlegen?: Systematische Ubersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Vertraglichkeit und Sicherheit in randomisierten Direktvergleichen von Opioiden und Nichtopioidanalgetika uber mindestens 4 Wochen. Schmerz. 2015;29(1):85-95.

60. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, Kessels AG, Dahan A, Treede RD, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic

review including pair-wise and network meta-analyses. Current Medical Research and Opinion. 2011 July;27(7):1477-91.

61. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schafer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Current Medical Research and Opinion. 2011 October;27(10):1907-30.

62. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. Journal [serial on the Internet]. 2011 Date; (1): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005660.pub3/abstract.

63. Mishriky BM, George RB, Habib AS. Transversus abdominis plane block for analgesia after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). Journal [serial on the Internet]. 2012 Date; (8): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012038183/frame.html.

64. Apfel CC, Saxena A, Cakmakkaya OS, Gaiser R, George E, Radke O. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review (Provisional abstract). Journal [serial on the Internet]. 2010 Date; (3): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010006635/frame.html.

65. McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. Journal [serial on the Internet]. 2015 Date; (6): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003348.pub3/abstract.

66. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. British Journal of Anaesthesia. [Journal Article
Meta-Analysis
Research Support, Non-U.S. Gov't
Review]. 2009;102(2):156-67.

67. Poon KH, Tan KH, Ho KY. Efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system in postoperative pain: a meta-analysis (Structured abstract). Journal [serial on the Internet]. 2009 Date; (2): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12009106664/frame.html.

68. Youssef N, Orlov D, Alie T, Chong M, Cheng J, Thabane L, et al. What epidural opioid results in the best analgesia outcomes and fewest side effects after surgery?: A meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesia and Analgesia. 2014;119(4):965-77.

69. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Journal Article Meta-Analysis
Review]. 2010(4):CD008099.
70. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review (Structured abstract). Journal [serial on the Internet]. 2008 Date; (14): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008103892/frame.html.
71. Savoia G, Loreto M, Scibelli G. Systemic review of trials on the use of tramadol in the treatment of acute and chronic pain. [Italian]
Revisione sistematica dei trials sull'impiego del tramadolo nel trattamento del dolore acuto e cronico. Minerva Anestesiologica. 2000 Oct;66(10):713-31.
72. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, Misso K, Riemsma R, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain (Structured abstract). Journal [serial on the Internet]. 2012 Date; (5): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012027147/frame.html.
73. Felden L, Walter C, Harder S, Treede RD, Kayser H, Drover D, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis (Structured abstract). Journal [serial on the Internet]. 2011 Date; (3): Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12011005406/frame.html.
74. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003 Dec;62(12):1145-55.
75. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005 May;64(5):669-81.
76. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf. 2004;27(6):411-20.
77. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):CD005522.
78. . Mar Non-Specialist Settings.

79. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. Pain Research and Management. 2006 Summer;11(SUPPL. A):16A-29A.
80. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010 September;17(9):1113-23.
81. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1243-55.
82. Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. J Pain Symptom Manage. 2008 Jul;36(1):29-38.
83. Grimbert D, Lubin O, de Monte M, Vecellio None L, Perrier M, Carre P, et al. [Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer]. Rev Mal Respir. 2004 Dec;21(6 Pt 1):1091-7.
84. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. Sep 4;376(9743):784-93.
85. Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Strasser F, Morice RC, et al. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. Palliat Med. 2003 Dec;17(8):659-63.
86. Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, Schoeller T, Hanson J. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. Lancet. 1993 Jul 3;342(8862):13-4.
87. Philip J, Gold M, Milner A, Di Iulio J, Miller B, Spruyt O. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2006 Dec;32(6):541-50.
88. Booth S, Kelly MJ, Cox NP, Adams L, Guz A. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? Am J Respir Crit Care Med. 1996 May;153(5):1515-8.
89. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. Support Care Cancer. 2009 Apr;17(4):367-77.
90. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2006 Jan;31(1):38-47.

91. Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. J Pain Symptom Manage. May;39(5):820-30.
92. Wilcock A, Walton A, Manderson C, Feathers L, El Khoury B, Lewis M, et al. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. Thorax. 2008 Oct;63(10):872-5.
93. Stone P, Kurowska A, Tookman A. Nebulized frusemide for dyspnoea. Palliat Med. 1994;8(3):258.

8. SAŽETAK

Uvod: Morfin, hidromorofon, oksikodon i kodein su opioidni analgetici navedeni u Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje boli i palijativnu skrb odraslih. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze o djelotvornosti i sigurnosti tih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih iz sustavnih pregleda s meta-analizom.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka: 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. Bibliografski zapisi izvedeni su iz svih bibliografskih baza podatka u računalni program EndNote, gdje je zatim provedeno brisanje duplikata, najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova. Uključeni su radovi u čijim je naslovima i/ili sažetcima bilo navedeno da se radi o sustavnim pregledima i/ili meta-analizama, ili su navedene pretraživane bibliografske baze. Procjena metodološke kvalitete sustavnih pregleda je analizirana uz pomoć AMSTAR ljestvice.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 35 sustavnih pregleda. Objavljeni su u vremenskom razdoblju od 2000. do 2015. godine. Dokazana je djelotvornost morfina za osteoartritis, postoperativnu bol kod artroskopije koljena, karcinomsku bol, kroničnu nekarcinomsku bol, kroničnu karcinomsku i nekarcinomsku bol, akutnu abdominalnu bol, bol nakon carskog reza, postduralnu punkcijsku glavobolju i postoperativnu bol. Također je najveća incidencija nuspojava, kao što su mučnina, povraćanje, konstipacija, retencija urina, vrtoglavica, pospanost, respiratorna depresija i pruritus, bila vezana uz primjenu morfina. Za hidromorfon je dokazana djelotvornost u različitim modelima boli (akutna i kronična bol), a incidencija nuspojava nije se značajno razlikovala od one uzrokovane primjenom morfina. Djelotvornost oksikodona u bolnoj perifernoj dijabetičkoj neuropatiji je upitna, a u dozi ≥ 300 mg pokazao je i statistički značajno veći relativni rizik za nuspojave u odnosu na druge aktivne komparatore. Kodein nije pokazao bolji učinak u ublažavanju postoperativne boli u usporedbi s paracetamolom, NSAID te njihovim kombinacijama s kodeinom, osobito kod stomatoloških zahvata, a incidencija nuspojava nakon njegove primjene bila je značajno veća u usporedbi s placebom Kvaliteta pronađenih dokaza je procijenjena kao srednja.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti morfina, hidromorfona, oksikodona i kodeina u kroničnoj boli i u prevenciji postoperativne boli, boli nakon carskog reza i postduralne

punkcijske glavobolje pokazuju opravdanost primjene tih lijekova za navedene indikacije. Njihova primjena u postoperativnoj boli kod stomatoloških zahvata, neuropatskoj boli i za ublažavanje simptoma dispneje povezane s karcinomom u palijativnoj skrbi je upitna. Osnovnu listu lijekova SZO trebalo bi revidirati na način da se navedu indikacije za koja stanja su navedeni opioidni analgetici dokazano djelotvorni.

9. SUMMARY

Introduction: Morphine, hidromorofon, oxycodone and codeine are opioid analgesics listed in the *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines* (WHO EML) for relieving pain and palliative care in adults. The aim of this study was to analyze evidence from systematic reviews with meta-analysis on efficacy and safety of those analgesics for pain and palliative care in adults.

Methods: Four databases were searched: MEDLINE, EMBASE, CDSR and DARE. Bibliographic records are derived from all databases in a computer program EndNote. After independent duplicate screening of bibliographic records and removing duplicate works, we included systematic reviews containing at least one meta-analysis on pain and safety of studied medicines. Methodological quality of included systematic reviews was analysed using the AMSTAR scale.

Results: There were 35 systematic reviews included, published from 2000 till 2015. The efficacy of morphine was proven for osteoarthritis, postoperative pain after knee arthroscopy, cancer pain, chronic non-carcinoma pain, chronic cancer and non-carcinoma pain, acute abdominal pain, pain after cesarean section, postdural puncture headache and postoperative pain. Moreover, high number of side effects was reported as a result of taking morphine, such as nausea, vomiting, constipation, urinary retention, dizziness, drowsiness, respiratory depression and pruritus. For hydromorphone, the efficacy was proven in various models of pain (acute and chronic pain), and incidence of side effects was not significantly different from those induced by morphine. The efficacy of oxycodone in painful peripheral diabetic neuropathy is questionable. In the dose ≥ 300 mg oxycodone showed significantly higher relative risk of side effects compared to other medicines. When it comes to treatment of postoperative pain, particularly in dental surgery, codeine did not show better effect when compared to acetaminophen, NSAIDs, and their combination with codeine. The incidence of side effects as a result of taking codeine was significantly higher compared to placebo. Quality of evidence from included systematic reviews was moderate.

Conclusion: Evidence from systematic reviews about efficacy and safety of morphine, hydromorphone, oxycodone and codeine as a therapy for chronic pain and for preventing postoperative pain, pain after cesarean section and postdural puncture headache is of satisfactory quality and their use in the majority of analysed indications is justified. The role of these analgesics for managing neuropathic pain and postoperative pain in dental

procedures, as well as their role in palliative care for relieving symptoms of dyspnea is unclear due to lack of evidence of efficacy from systematic reviews. The WHO EML should be revised in order to specify the indications for which these analgesics have been proven as effective.