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

Radman, Marija

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:167:381796

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

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

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Radman

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI NEOPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LIJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA DJECU 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 FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Radman

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI NEOPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LIJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA DJECU 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: Katedra za histologiju i embriologiju
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, dr. med.
Pomoć pri izradi: Marina Biočić, Andrija Babić

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

Marija Radman, broj indeksa: 32

Sažetak: Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva. Oni se biraju na temelju njihovog javnozdravstvenog značaja, dokaza o djelotvornosti i sigurnosti te komparativne isplativosti. Na Osnovnoj listi lijekova za djecu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) u skupini neopioidnih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb nalaze se paracetamol i ibuprofen. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika koji su uključeni u SZO EML s indikacijom za liječenje boli i palijativnu skrb u djece. Pretražene su baze podataka: EMBASE, MEDLINE, CDSR i DARE. Nakon dvostrukog neovisnog probira naslova i sažetaka analizirani su cjeloviti tekstovi potencijalno uključivih sustavnih pregleda. Provedena je opisna analiza uključenih sustavnih pregleda te su podatci iz uključenih sustavnih pregleda prikazani u tablicama. Metodološka kvaliteta sustavnih pregleda analizirana je koristeći AMSTAR ljestvicu za procjenu kvalitete sustavnih pregleda. Uključeno je 12 sustavnih pregleda, objavljenih između 2004.-2015. Nije dokazana učinkovitost analgezije paracetamolom i ibuprofenom tijekom različitih zahvata (invazivnih zahvata u novorođenčadi, operativnih zahvata i stomatoloških zahvata). Sustavni pregledi o djelovanju paracetamola i ibuprofena u palijativnoj skrbi djece nisu pronađeni. Pronađeni dokazi iz sustavnih pregleda odnose se isključivo na akutne vrste boli koje se mogu opisati kao nociceptivna i/ili upalna bol. Usporedba paracetamola i ibuprofena u različitim modelima akutne boli pokazuje da su jednako djelotvorni i sigurni ili daju blagu prednost ibuprofenu. Ukupna kvaliteta tih sustavnih pregleda nije bila visoka u 7/12 uključenih sustavnih pregleda. Ograničenja pronađenih sustavnih pregleda bila su višestruka. Potrebno je provesti više sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena u djece za indikacije vezane za bol kod kojih su dokazi nedosljedni, indikacije vezane za kroničnu i neuropatsku bol, kao i ispitati njihovu terapijsku ulogu u palijativnoj skrbi. Također, potrebno je revidirati SZO EML u smislu eksplicitnog navođenja indikacija za koje su ti analgetici djelotvorni jer dokazi upućuju da nisu djelotvorni za sve vrste boli.

Ključne riječi: analgetici, djeca, bol, SZO EML

Rad sadrži: 62 stranice, 1 sliku, 16 tablica, 0 priloga, 51 literaturnu referencu

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof.dr.sc. Damir Sapunar - predsjednik
2. doc.dr.sc. Ivana Mudnić - član
3. izv.prof.dr.sc. Livia Puljak - član-mentor

Datum obrane: 3. listopada 2016.

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:	Department of histology and embryology
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:	Prof. Livia Puljak, MD, PhD
Technical assistence:	Marina Biočić, Andrija Babić

EFFICACY AND SAFETY OF NONOPIOID ANALGESICS FOR PAIN AND PALLIATIVE CARE IN CHILDREN INDEXED ON WORLD HEALTH ORGANIZATION'S ESSENTIAL MEDICINES LIST

Marija Radman, index number 32

Summary: The World Health Organization (WHO) has defined essential drugs as those that satisfy the priority health care needs of the population. They are selected based on their significance for public health, evidence on efficacy and safety and comparative cost-effectiveness. The aim of this study was to analyse the evidence from systematic reviews of the efficacy and safety of nonopioid analgesics that are included in WHO's Essential Medicines List (WHO EML) for the treatment of pain and palliative care in children, and those are acetaminophen and ibuprofen. Databases EMBASE, MEDLINE, CDSR and DARE were searched. Two reviewers independently screened literature search results and extracted data from included studies. Descriptive analysis was conducted and data from included systematic reviews presented in the tables. The methodological quality of systematic reviews was analysed using AMSTAR scale for assessing the quality of systematic reviews. The included 12 systematic reviews were published between 2004-2015. Effectivness of analgesia with acetaminophen and ibuprofen during various procedures (invasive procedures in newborns, surgery and dental procedures) was not proven. Systematic reviews of efficacy and safety of acetaminophen and ibuprofen in palliative care in children were not found. Evidence from systematic reviews were related only to acute pain that can be described as nociceptive and/or inflammatory pain. Comparison of acetaminophen and ibuprofen in different models of acute pain shows that they are equally effective and safe, or give slight advantage to ibuprofen. The overall quality of these systematic reviews was not high in 7/12 included systematic reviews. Multiple limitations were found in systematic reviews. More systematic reviews on efficacy and safety of acetaminophen and ibuprofen for children should be conducted in indications related to pain in which evidence is incosistent, indications related to chronic and neuropathic pain as well as to examine their therapeutic role in palliative care. Also, it is necessary to revise the WHO EML in terms of explicit mention of indications for which these analgesics are effective, because the evidence suggests that they are not effective for all types of pain.

Key words: analgesics, children, pain, WHO EML

Thesis contains: 62 pages, 1 figures, 16 tables, 0 supplements, 51 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Damir Sapunar – PhD, assistant prof.	chair person
2. Ivana Mudnić – PhD, associate prof.	member
3. Livia Puljak - PhD- full prof.	supervisor

Defence date: 3rd October 2016

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.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Definicija boli 2
1.1.1. Podjela boli 2
1.1.2. Mehanizmi boli 2
1.2. Liječenje boli 3
1.2.1. Neopiodni analgetici 5
1.2.2. Opioidni analgetici 6
1.2.3. Pomoćni analgetici 7
1.3. Specifičnosti liječenja boli u djece 7
1.4. Liječenje boli u palijativnoj skrbi djece 8
1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 8
1.6. Ispitivanje djelotvornosti lijekova 9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 11
3. MATERIJAL I METODE 13
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 19
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 22
4.2. Prikaz uključenih studija 23

4.2.1. Analgezija tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi 23
4.2.2. Perioperativna analgezija 28
4.2.3. Križna osjetljivost astme uzrokovane aspirinom s neopioidnim analgeticima .. 33
4.2.4. Analgezija kod stomatoloških zahvata 34
4.2.5. Razlika djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena 35
4.3. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici 44
5. RASPRAVA 47
6. ZAKLJUČCI 52
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 54
8. SAŽETAK 59
9. SUMMARY 61

ZAHVALA

Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija, a posebno se zahvaljujem svojoj mentorici na pomoći i uloženom vremenu u izradi ovog diplomskog rada.

1. UVOD

1.1. Definicija boli

Bol je neugodni osjetilni i emocionalni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Bol je svjesno iskustvo koje proizlazi iz aktivnosti mozga u odgovoru na štetne podražaje i uključuje osjetilne, emocionalne i kognitivne procese u mozgu. Potrebno je razlikovati bol i nocicepciju. Nocicepcija je proces kojim se informacije o štetnim podražajima prenose u mozak. Potrebna je, ali ne dovoljna za osjećaj boli (2). Dakle, nocicepcija prenosi tjelesne informacije bez prisustva svijesti, dok je bol percepcija osjetilne informacije.

Bol je uvijek subjektivna. Svaki pojedinac uči značenje boli kroz iskustva ozljeda koja je imao ranije u životu. Mnogi ljudi opisuje da trpe bol, a pri čemu se ne može utvrditi nikakvo oštećenje tkiva ili bilo kakav patofiziološki uzrok. Moguće je da se takvo što događa zbog psiholoških razloga (1). Ne postoji test kojim bi odredili i izmjerili bol, stoga zdravstveni radnici moraju prihvatiti pacijentov opis o boli (2).

1.1.1. Podjela boli

Bol se može podijeliti na temelju:

- fiziologije boli (nociceptivna, neuropatska i upalna),
- jačine (blaga, umjerena, intenzivna),
- vremena trajanja (akutna, kronična),
- vrste uključenog tkiva (koža, mišići, visceralni organi, zglobovi, tetive, kosti),
- sindroma (maligne bolesti, fibromijalgija, migrena itd.) (3).

Nociceptivna bol predstavlja normalnu reakciju organizma na štetne podražaje i ozljede tkiva. Neuropatska bol je potaknuta ili uzrokovana primarnom lezijom ili bolešću u somatosenzornom živčanom sustavu. Upalna bol je rezultat aktivacije i senzitizacije nociceptivne boli različitim medijatorima koji se oslobađaju na mjestu upale. Akutna bol traje do 3 mjeseca. Kronična bol traje dulje od 3 mjeseca, izvan tijeka akutne bolesti te nakon što je nastupilo ozdravljenje tkiva (4).

1.1.2. Mehanizmi boli

Nociceptori su specijalizirani osjetilni receptori odgovorni za detekciju štetnih podražaja i pretvaranje podražaja u električni signal, koji se zatim odvodi u središnji živčani sustav (5).

Klasifikacija nociceptora ovisi o vrsti vlakna čiji su oni terminalni kraj. Postoje 2 tipa vlakana: nemijelinizirana C vlakna, malog promjera, koja sporo provode živčani impuls (2 m/s) i slabo mijelinizirana Aδ vlakna, većeg promjera, koja provode živčani impuls brže (20 m/s). Osjet boli se zbog toga javlja u dvije kategorije: početna, oštra bol koja je rezultat impulsa koje provode Aδ vlakana i kasna, tupa, bol za koju su zaslužna C vlakna. C vlakna reagiraju na toplinski, mehanički ili kemijski podražaj, dok Aδ vlakna reagiraju na mehanički i mehaničko-toplinski podražaj (6).

Postoje dva puta prijenosa boli: spinotalamički i trigeminalni put. U spinotalamičkom putu živčana vlakna iz spinalnog ganglija šalju svoje grane u kralježničku moždinu. Tamo ulaze u kralježničku sivu tvar, a potom prolaze kroz medulu i pons do talamusa. U trigeminalnom putu bolni podražaji s područja lica šalju se živčanim vlaknima u moždano deblo i spuštaju se u medulu odakle živčana vlakna odlaze u talamus. Iz talamusa živčana vlakna idu do kore mozga (kortikalno područje) (6).

Oštećenjem tkiva otpuštaju se mnoge kemijske tvari kao što su histamin (iz mastocita), bradikinin (iz plazme), prostaglandini, leukotrieni, kalij, serotonin (iz trombocita) i tvar P. Te tvari aktiviraju nociceptore i utječu na stupanj aktivnosti živčanih vlakana, a s time i intenzitet boli (6). Jedan od neurotransmitera koji igra važnu ulogu u patofiziologiji boli je glutamat (ekscitacijski neurotransmiter) koji pojačava osjet boli povećavajući brzinu odgovora ekscitacijskih receptora u leđnoj moždini i mozgu. To je dio procesa koji se zove središnja senzitizacija i doprinosi tome da bol dugo traje (7).

Postoje i sustavi u mozgu koji pomažu umanjiti bol. Silazni signali, koji koriste neurotransmitere noradrenalin i serotonin šalju se natrag iz mozga u leđnu moždinu i mogu inhibirati intenzitet ulaznih bolnih signala, čime se smanjuje bolno iskustvo. U inhibiciji boli sudjeluje i GABA (gama-aminomaslačna kiselina), inhibicijski neurotransmiter koji inhibira neurone leđne moždine u prijenosu signala boli te opioidni peptidi (enkefalini, dinorfini, endorfini) koji su prirodni inhibitori boli proizvedeni u samom organizmu od strane neurona u mozgu (7).

1.2. Liječenje boli

Liječenje boli treba biti racionalno, uravnoteženo i kombinirano, pri čemu se može koristiti kombinacija farmakoloških i nefarmakoloških metoda (8).

Farmakološke mjere liječenja boli uključuju korištenje lijekova – neopioidnih, opioidnih i pomoćnih analgetika (9). Kod primjene lijekova treba biti upoznat s indikacijama i kontraindikacijama. Treba odabrati pravi analgetik, put primjene, dozu, interval doziranja te informirati pacijenta. Pri odabiru pravog analgetika treba razmotriti karakteristike lijeka i pacijenta, što uključuje: vrstu i intenzitet boli, trajanje boli, farmakokinetiku lijeka, prijašnje uzimanje lijeka, komorbiditete, dob pacijenta, funkciju organa i istodobnu primjenu drugih lijekova. Što se tiče puta primjene, oralna primjena se preferira osim ako je potreban brz nastup djelovanja ili oralni put primjene nije moguć. Kod doziranja postoje varijabilnosti između bolesnika, pogotovo kod opioidnih analgetika pa je dozu i interval doziranja potrebno individualno prilagoditi. Pacijenta treba informirati o ograničenjima farmakološkog liječenja i važnosti korištenja nefarmakoloških mjera kako bi se poboljšao i nadopunio učinak lijekova (8).

Nefarmakološke mjere su kognitivno-bihevioralne i fizikalne metode. Kognitivno-bihevioralne metode uključuje tehnike kao što su relaksacija, hipnoza, progresivna relaksacija, terapija glazbom. Takve terapije pomažu pacijentu saznati više o svojoj boli, promijeniti percepciju boli te suočiti se sa stresom. Fizikalne mjere uključuju primjenu topline i hladnoće, masažu, vježbe i transkutanu električnu stimulaciju mišića. Cilj je smanjiti bol mijenjanjem fiziološkog odgovora i pružiti pacijentu osjećaj kontrole nad svojom boli (8).

Bol nije moguće liječiti samo na temelju intenziteta boli, već treba u obzir uzeti i vrstu boli (npr. akutna ili kronična; neuropatska ili upalna) te radi li se o bolničkom ili ambulantnom liječenju. Ciljevi liječenja razlikuju se u naravi pojedinog slučaja (10).

Kod akutne boli cilj je kontrola boli i olakšanje, ali i prepoznati i liječiti osnovnu bolest kako bi se poboljšalo liječenje i oporavak. Analgetici su glavno uporište u liječenju akutne boli, ali i nefarmakološke metode mogu biti korisne. Adekvatno liječenje akutne boli može spriječiti razvoj kronične boli (10).

Kod kronične boli, često je više mehanizama uključeno, a uzrok boli teško prepoznati i obično se ne može u potpunosti eliminirati. Olakšanje boli je primarni cilj, ali poboljšanje funkcija i kvalitete života imaju još veći značaj. Osim racionalne farmakoterapije, važni su i fizikalna medicina i rehabilitacija te psihološko liječenje. Dakle, cilj je održati i poboljšati dnevne aktivnosti, obiteljski život i ako je moguće osigurati povratak na posao (10).

1.2.1. Neopiodni analgetici

Neopioidni analgetici su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), paracetamol i metamizol (11). Uglavnom su učinkoviti za blagu do umjerenu bol. Ne uzrokuju ovisnost i toleranciju (9).

NSAIL imaju analgetsko, antipiretsko, protuupalno i antitrombocitno djelovanje. Djeluju na periferiji i centralno. Centralno djeluju na spinalnoj razini indirektno utječući na N-metil D-aspartat (NMDA) receptore smanjivanjem senzitizacije boli. Na periferiji inhibiraju enzim ciklooksigenazu koja je zadužena za nastanak medijatora upale prostaglandina iz arahidonske kiseline. Postoje dvije vrste ciklooksigenaza – COX-1 i COX-2. COX-1 je uključena u održavanje homeostaze. Stvara prostanglandine koji su uključeni u fiziološke učinke kao što su zaštita želučane sluznice, bronhodilatacija, tubularna funkcija, proizvodnja tromboksana i prostaciklina. Za razliku od nje COX-2 je prisutna u upali i boli (11). NSAIL se dijele na neselektivne COX inhibitore te selektivne COX-2 inhibitore (koksibe) (9). U neselektivne COX inhibitore spadaju salicilati (acetilsalicilna kiselina), derivati octene kiseline (diklofenak, ketorolak, indometacin), derivati fenamične kiseline (mefenamična kiselina), derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) i oksikami (piroksikam, meloksikam) (11).

Acetilsalicilna kiselina je najjeftiniji i široko upotrebljavani NSAIL s produženim antitrombocitnim učinkom (9). Za razliku od drugih NSAIL, ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu zbog čega mora nastati novi trombocit kako bi se prevladala inhibicija agregacije. Zato se koristi u sekundarnoj prevenciji nastanka srčanog i moždanog udara u manjim dozama nego za analgetski, antipiretski i protuupalni učinak (11).

Zbog toga što ne inhibiraju COX-1, koksibi imaju najmanji rizik od stvaranja ulkusa i iritacija probavnog trakta. Međutim, studije su pokazale da inhibicija COX-2 može povećati rizik od infarkta miokarda, moždanog udara te klaudikacija. Taj efekt nije jednak kod svih lijekova, a također utjecaj imaju doza i dužina liječenja. Međutim, zbog toga je potrebno sve NSAIL koristiti s oprezom kod pacijenata s klinički značajnom aterosklerozom te više kardiovaskularnih rizičnih faktora (9).

Također, sve NSAIL treba koristiti s oprezom kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom. Ako određeni NSAIL pruža neadekvatnu analgeziju, može se pokušati s drugim lijekom iz skupine zbog toga što se među sobom mogu razlikovati u djelovanju. Tijekom dugotrajne

terapije NSAIL potrebno je pratiti postoji li krvarenje u stolici te postoje li promjene u elektrolitima, jetrenoj i bubrežnoj funkciji (9).

Topički NSAIL mogu se primijeniti izravno na bolnu regiju kod poremećaja kao što su osteoartritis, iščašenja, istegnuća i kontuzije (9).

Paracetamol nema protuupalno i antitrombocitno djelovanje te ne uzrokuje želučane iritacije (9). Inhibira sintezu prostanglandina E u hipokampusu i tako ostvaruje antipiretski učinak. Na periferiji inhibira izoenzim COX-3 te tako umanjuje prijenos impulsa boli. S obzirom na pojavu nuspojava najpovoljniji je od svih analgetika. Nuspojave i toksičnost se javljaju tek pri prekoračenju doza (11).

Metamizol ima analgetičko, antipiretsko i spazmolitičko djelovanje. Zbog agranulocitoze koju izaziva treba biti oprezan s primjenom (11).

1.2.2. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici su prirodne ili sintetičke tvari koje se vežu za opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu (9). Putem μ receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija, ali i respiratorna depresija, mioza, mučnina i povraćanje, euforija, psihička i fizička ovisnost i hipomotilitet crijeva. κ receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju uz minimalan učinak na respiraciju. δ receptori moduliraju aktivnost μ receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju. Prema učinku na receptore, opioidi se dijele na: agoniste, agoniste-antagoniste i antagoniste (11).

Agonisti se vežu za receptore i dovode do potpunog učinka. U tu skupinu spadaju: fentanil, morfin, peptidin, alfentanil, sulfentanil, remifentanil, diamorfin (heroin), kodein, oksikodon, hidromorfon, tramadol, metadon. Antagonisti se vežu za receptor, istiskuju agoniste i tako blokiraju njihov učinak. Antagonisti opioidnih receptora su: naltrekson i nalokson. Agonisti-antagonisti samo djelomično aktiviraju receptore. U tu grupu spadaju buprenorfin i pentazocin (11). Kod njih je potencijal za stvaranje ovisnosti i zlouporabu manji nego kod čistih agonista, međutim će stvoriti sindrom ustezanja kod pacijenata koji su stvorili ovisnost o opioidima (9).

Akutna bol se najbolje liječi s kratkodjelujućim čistim agonistima, dok se kronična bol, ako se liječi s opioidima, treba liječiti s onima dugog djelovanja. Zbog visokih doza u dugodjelujućim opioidima, mogu se razviti brojne nuspojave od kojih je posebno opasna respiratorna depresija. Opioide se ne bi trebalo uskratiti pacijentima koji imaju bol povezanu s

karcinomom kao i pacijentima na palijativnoj skrbi; u takvim slučajevima nuspojave se mogu spriječiti ili liječiti, a stvaranje ovisnosti je manja briga. Također, opioide ne bi trebalo uskratiti pacijentima s jakom akutnom boli. Kod pacijenata s kroničnom boli koja nije povezana s karcinomom, prvo treba pokušati s neopioidnom terapijom (9).

Opioide treba koristiti onda kada je korist od smanjenja boli veća od rizika stvaranja nuspojava te razvoja ovisnosti. Pacijente koji su na kroničnoj terapiji opioidima (>3 mjeseca) potrebno je redovito procjenjivati. Ako pacijenti, unatoč povećanju doze opioidnih analgetika, imaju upornu jaku bol, ne pridržavaju se uvjeta liječenja ili su im se pogoršale tjelesne i mentalne funkcije, liječenje je potrebno postupno smanjivati i zaustaviti. Fizička ovisnost može se razviti kod pacijenata koji su na terapiji svega nekoliko dana. Zbog toga ih je poželjno koristiti što je kraće moguće, a u ovisnih pacijenata dozu smanjivati kako bi kontrolirali simptome odvikavanja (9).

1.2.3. Pomoćni analgetici

Kao pomoćni analgetici koriste se:

- antikonvulzivi (gabapentin, pregabalin, valproat, karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, topiramat),
- antidepresivi (triciklički antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, bupropion),
- centralni α_2 agonisti (klonidin, tizanidin),
- kortikosteroidi (deksametazon, prednizon),
- antagonisti NMDA receptora (ketamin, memantin, dekstrometorfan),
- oralni blokator Na kanala (meksiletin),
- topikalni pripravci (kapsaicin, lokalni anestetici),
- inhibitor kolinesteraze (neostigmin),
- ostali (baklofen, pamidronat, magnezij) (9).

1.3. Specifičnosti liječenja boli u djece

Liječenje boli u djece specifično je zbog tjelesnih te kognitivnih i psiholoških razlika u odnosu na odrasle. Doživljaj, intezitet i osobitost boli se općenito teško prenose drugima, a to je posebno izraženo u dječjoj dobi. Iskazivanje boli u djece ovisi o stupnju kognitivnog razvoja djeteta i razvoju govora, a za uspješno liječenje se koriste i različite ljestvice za mjerenje inteziteta boli prilagođene dobi djeteta. Takve ljestvice temelje se na promjenama u ponašanju djeteta te na promjenama u fiziološkim pokazateljima boli (12).

Nadalje, razlike između djece (posebno novorođenčadi) i odraslih se vide u promjenama u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Važno je imati na umu da djeca nisu mali odrasli, jer su zbog takvog razmišljanja česte pogreške u primjeni analgetika koji se daju u pogrešnim dozama i vremenskim intervalima te često neodgovarajućim putem. Za odgovarajuće liječenje, primjenu sigurnih i učinkovitih analgetika, potrebno je sve intervencije ispitati u djece različitih dobnih skupina. Zbog pomanjkanja podataka iz kliničkih ispitivanja u vezi s doziranjem lijekova u djece povećava se rizik nastanka nuspojava te se izlaže djecu neučinkovitom liječenju, ukoliko je riječ o ispod-doziranju. Srećom, u novije vrijeme se sve više provode klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (13).

1.4. Liječenje boli u palijativnoj skrbi djece

Bol je vrlo stresna za djecu i adolescente i može imati brojne negativne fiziološke, psihološke i bihevioralne posljedice. Još je ozbiljnija kad se kombinira s kroničnom bolešću. Pedijatrijska palijativna skrb je cijela filozofija skrbi koja se treba primijeniti od trenutka kad se postavi dijagnoza kronične bolesti. Nakon što dijete prestane odgovarati na kurativne intervencije, skrb se fokusira na poboljšanje kvalitete života djece, adolescenata i njihovih obitelji, s ciljem smanjenja boli i patnje (14-16).

Palijativna medicina je naziv za potpunu skrb o bolesnicima oboljelim od neizlječivih bolesti s ciljem postizanja najbolje moguće kvalitete života za bolesnike i njihove obitelji. Palijativna pedijatrijska skrb treba se razmotriti i za bolesti koje se razvijaju kronično, pogađaju jedan ili više sustava i zahtijevaju specijaliziranu skrb. Neka djeca zahtijevaju palijativnu skrb od rođenja sve do odrasle dobi zbog kroničnog i prolongiranog razvoja bolesti. Međutim, termin palijativna skrb obično se povezuje sa smrtonosnim bolestima i onkološkim bolestima, i među zdravstvenim radnicima i među pacijentima (16-18).

Brojna djeca i adolescenti s kroničnim i/ili terminalnim fazama bolesti svakodnevno doživljavaju bol uz druge znakove i simptome kao što su umor, otežano disanje, anoreksija, mučnina, povraćanje, nesanica, očaj, frustracija i osjećaj nemoći u obavljanju aktivnosti svakodnevnog života (19-21).

1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva (22). Oni se biraju na temelju njihovog javnozdravstvenog značaja, dokaza o djelotvornosti i sigurnosti te

komparativne isplativosti. Osnovna lista lijekova SZO (engl. *Essential Medicines List*, EML) se ažurira svake dvije godine od 1977. Trenutno su aktualne verzije pod brojem 19. SZO EML za odrasle i 5. SZO EML za djecu, koje su zadnji put ažurirane u travnju 2015. (23). SZO tvrdi da su lijekovi uključeni u SZO EML kroz proces utemeljen na dokazima u kojima su kvaliteta, sigurnost, učinkovitost i isplativost ključni kriteriji za odabir (24). Opravdanje za postojanje SZO EML jest da uporaba ograničenog broja ispitanih i novčano isplativih lijekova može poboljšati dugoročnu opskrbu lijekovima, smanjiti troškove i omogućiti bolju opskrbu zdravstva (25).

Taj koncept popisa osnovnih lijekova preuzele su brojne zemlje u svijetu i u literaturi se može naći niz znanstvenih radova koji uspoređuju nacionalne EML sa SZO EML, uključujući i hrvatsku listu osnovnih lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (26-29).

Bilo tko može podnijeti zahtjev da se lijek doda ili izbriše iz SZO EML (30). Stručni Odbor SZO za izbor i korištenje osnovnih lijekova sastaje se svake dvije godine i analizira najnovije znanstvene dokaze o djelotvornosti, sigurnosti i isplativosti lijekova kako bi revidirao i ažurirao SZO EML za djecu i odrasle (31).

1.6. Ispitivanje djelotvornosti lijekova

Dokazi u medicini mogu se hijerarhijski podijeliti prema dokaznoj snazi. Snaga dokaza ovisi o ustroju i kvaliteti istraživanja. Prednost imaju dokazi s najvećom snagom (32). Prema Agenciji za istraživanja u zdravstvu i kvalitetu (engl. *Agency for Healtcare Research and Quality,* AHRQ) razine dokaza kategoriziraju se u podskupine Ia, Ib, IIa, IIb, III i IV, a prema dokazima se iznose i preporuke od A (čvrsta preporuka) do E (nije preporučeno). U podskupinu Ia te s razinom preporuke A pripadaju dokazi dobiveni postupkom meta-analiza randomiziranih kontroliranih pokusa, što je statistički postupak koji se koristi prilikom sustavnog pregleda istraživanja. Klinička iskustva ili mišljenja ekspertne skupine predstavljaju dokaze najniže kategorije, dok najveću razinu dokaza imaju dokazi dobiveni randomiziranim kontroliranim pokusima (engl. *randomized controlled trials*, RCT) te sustavnim pregledima (33).

Objektivna provjera djelotvornosti i sigurnosti lijekova može se provesti jedino RCT-om. Ta vrsta istraživanja podrazumijeva nasumično razvrstavanje (randomizaciju) ispitanika u dvije ili više skupina koje mogu biti intervencijske ili kontrolne te prikrivanje razvrstavanja ispitanika u skupine (engl. *allocation concealment*). U idealnom slučaju RCT treba omogućiti

zasljepljivanje ispitanika, zdravstvenih radnika i osoba koje analiziraju podatke, ali to nije uvijek moguće, npr. kad se uspoređuje djelovanje lijeka i kirurškog zahvata ili kirurškog zahvata i fizioterapije (34).

U brojnim područjima istraživanja provedeno je više RCT-ova na istu temu te je tada za utvrđivanje stanja cjelokupnih dostupnih dokaza potrebno provesti istraživanje koje se zove sustavni pregled (engl. *systematic review*), a koje sažima podatke iz primarnih istraživanja o dobro definiranom istraživačkom pitanju. Sustavni pregledi imaju veću snagu istraživanja zato što združivanjem odgovora različitih istraživača na isto pitanje, povećavaju uzorak na kojem se ispituje. Pružaju najveću razinu dokaza kad uključuju samo randomizirane kontrolirane pokuse, međutim mogu se koristiti i za sažimanje rezultata opažajnih i kvalitativnih istraživanja. Primjena statističkih postupaka ovisi o tome jesu li rezultati primarnih istraživanja brojčani i usporedivi. Meta-analiza je statistički postupak koji matematički objedinjuje rezultate različitih istraživanja, a taj se pojam ponekad koristi kao istoznačnica za sustavni pregled, iako ta dva pojma nisu sinonimi (35).

Sustavni pregledi koriste sustavne i unaprijed definirane postupke pronalaženja, obrade i sažimanja rezultata istraživanja. Metodologija izrade sustavnih pregleda uključuje sljedećih 5 koraka:

- Postavljanje provjerljive hipoteze (jasno usmjereno, nedvosmisleno istraživačko pitanje),
- Pretraživanje baza podataka (opsežno, primjena unaprijed definiranih kriterija uključenja i isključenja pronađenih članaka),
- Kritička ocjena uključenih istraživanja (procjena kvalitete istraživanja),
- Sažimanje rezultata,
- Oblikovanje zaključaka.

Važno je da ključne korake sustavnog pregleda rade najmanje dva autora, neovisno jedan o drugom kako bi se smanjila eventualna pristranost i izbjegle moguće nenamjerne greške (36).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Aktualna inačica Osnovne liste lijekova Svjetske zdravstvene organizacije sadrži ograničeni broj analgetika. Obrazloženja zbog čega određeni lijekovi nisu uključeni u SZO EML nisu javno dostupni. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika koji su uključeni u SZO EML s indikacijom za liječenje boli i palijativnu skrb u djece.

3. MATERIJAL I METODE

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

Od 1969. godine počela se razvijati ideja o uspostavljanju međunarodne jedinstvene klasifikacije lijekova s ciljem jednostavnijeg mjerenja i usporedbe njihove potrošnje. SZO se stoga uključila u razvoj jedinstvenog sustava za definiranje međunarodnog standarda u istraživanjima o potrošnji lijekova. Uvođenjem takvog sustava omogućena je integracija svih podataka i lakša analiza podataka o korištenju lijekova. Taj jedinstveni sustav naziva se ATK/DDD; kratica ATK odnosi se na 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 (37). Kratica DDD odnosi se na dnevno definiranu dozu.

Lijekovi analgetici se prema ATK klasifikaciji ubrajaju u skupinu lijekova za živčani sustav označenih slovom N (engl. *nervous system*). U skupinu N02 pripadaju antipiretici i osnovni analgetici. Podskupina N02A su opioidi, N02B ostali analgetici i antipiretici i 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 djecu kako bi se utvrdilo koji neopioidni lijekovi za liječenje boli i palijativnu skrb se nalaze na listi kao lijekovi za indikaciju „2. *Medicines for pain and palliative care*“. Pronađena su dva takva lijeka – paracetamol i ibuprofen (Tablica 1).

Tablica 1. Neopioidni analgetici za bol i palijativnu skrb navedeni na SZO EML za djecu

Lijek	**ATK skupina**	**Indikacija**
Paracetamol	N02BE: Anilidi	2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb 2.1 Ne-opioidi i nesteroidni protuupalni lijekovi
Ibuprofen	M01AE: Derivati propionske kiseline	2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb 2.1 Ne-opioidi i nesteroidni protuupalni lijekovi

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka

Budući se lijekovi ibuprofen i paracetamol rabe za brojna bolna stanja, a indikacija „Lijekovi za bol i palijativnu skrbi“ je vrlo općenita, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb u djece proveden je sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) u koje su uključeni intervencijski randomizirani kontrolirani pokusi. Riječ je o istraživanju iz skupine preglednih članaka koji prikazuje dokaze iz postojećih sustavnih pregleda.

A priori je definiran protokol istraživanja koji je registriran u bazi PROSPERO koja indeksira protokole sustavnih pregleda (registracijski broj: 42016045367).
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*.

Prilikom pretraživanja literature korištena je strategija pretraživanja prikazana u Tablici 2 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 paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb u djece. Literatura je pretražena na datum 16. veljače 2016.

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.

Slika 1. prikazuje dijagram tijeka pretraživanja literature, isključivanja i uključivanja studija. Ukupno je dobiveno 927 bibliografskih zapisa (naslova i sažetaka znanstvenih radova), kojih je preostalo 830 nakon brisanja duplikata.

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

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

25 (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh. (4258)

26 (retraction of publication or retracted publication).pt. (8508)

27 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (2163316)

28 meta-analysis.pt. (61200)

29 meta-analysis.sh. (61200)

30 (meta-analys$ or meta analys$ or metaanalys$).tw,sh. (107483)

31 (systematic$ adj5 review$).tw,sh. (83574)

32 (systematic$ adj5 overview$).tw,sh. (1151)

33 (quantitativ$ adj5 review$).tw,sh. (5209)

34 (quantitativ$ adj5 overview$).tw,sh. (209)

35 (quantitativ$ adj5 synthesis$).tw,sh. (1592)

36 (methodologic$ adj5 review$).tw,sh. (3894)

37 (methodologic$ adj5 overview$).tw,sh. (273)

38 (integrative research review$ or research integration).tw. (101)

39 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (167048)

40 27 or 39 (2212347)

41 Acetaminophen/ (14929)

42 (acetaminophen or paracetamol or Panadol or Tylenol).mp. (22173)

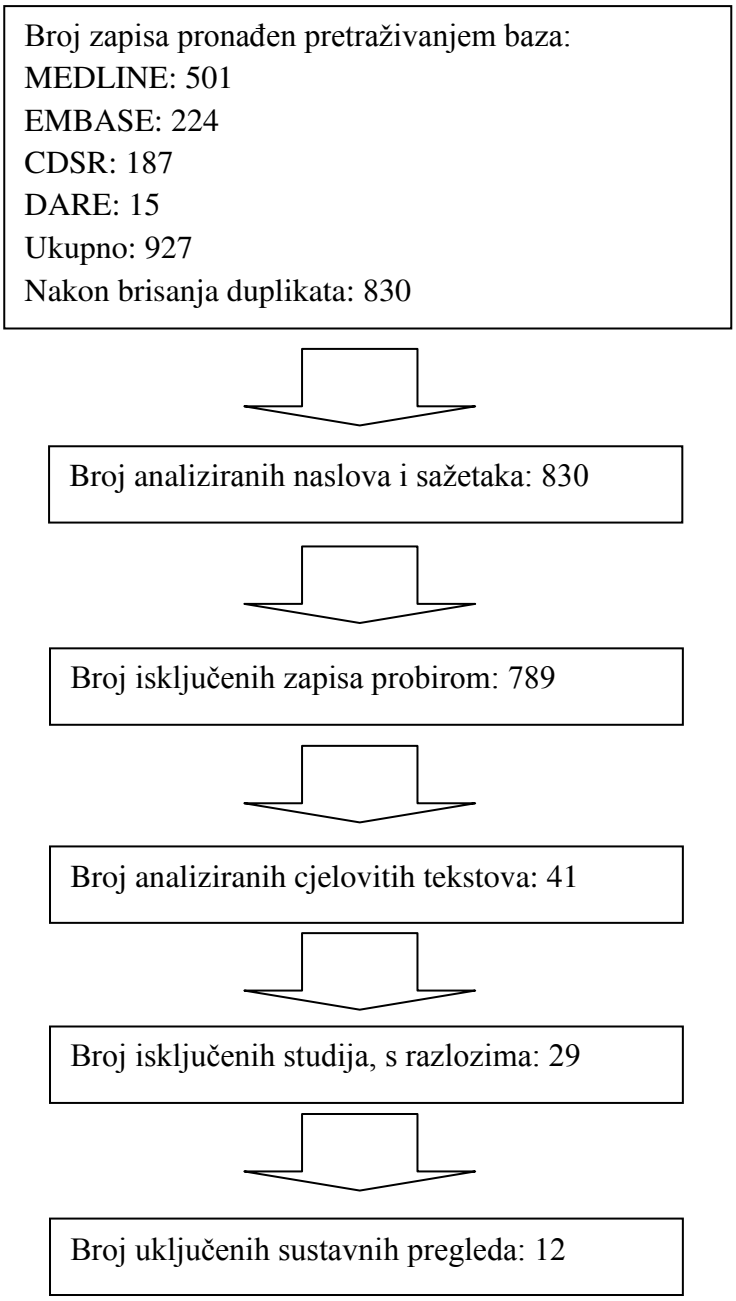
43 Ibuprofen/ (7139)

44 (ibuprofen or brufen or propionic acid or isobutylphenyl propionic acid or Advil or Motrin or Nurofen).mp. (18713)

45 41 or 42 or 43 or 44 (39168)

46 10 and 16 and 40 and 45 (501)

Slika 1. Dijagram tijeka pretraživanja literature



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 paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb u djece. Nije bilo ograničenja prema jeziku na kojem je objavljen znanstveni rad. Isključena su istraživanja o migreni, jer je ta indikacija bila predmet zasebne analize. Također su isključeni i kongresni sažetci.

3.4. Probir i uključivanje studija

Naslove i sažetke bibliografskih zapisa dobivenih pretraživanjem literature analizirale su dvije osobe neovisno. Neslaganja u probiru riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje. Cjeloviti tekstovi studija koje su potencijalno odgovarale kriterijima uključenja pribavljeni su i analizirala su ih dva autora neovisno, vodeći se prema kriterijima uključenja. Neslaganja u procjeni uključenja cjelovitih tekstova riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje. Reference i citati uključenih studija dobavljeni su s mrežne stranice *Web of Science* i neovisno su ih procijenila dva autora kako bi se pronašle dodatne studije koje nisu obuhvaćene pretraživanjem četiri baze podataka. Neslaganja u procjeni uključivosti riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje.

3.5. Vađenje podataka

Za potrebu vađenja podataka iz uključenih studija napravljena je posebna tablica za ekstrakciju podataka. Prikupljani su sljedeći podatci: ime prvog autora i godina objavljivanja, pretražene baze i datum pretraživanja literature, vrsta uključenih studija, cilj istraživanja, broj pacijenata, dob pacijenata, intervencija, usporedba, rezultati meta-analize (ako je bila uključena), ishodi i zaključak istraživanja.

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*).

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 (38).

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)? (40).

3.7. Analiza podataka

Podatci su prikazani narativno i tablično.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem svih bibliografskih baza dobiveno je ukupno 927 bibliografskih zapisa, uključujući naslove i sažetke. Nakon brisanja duplikata preostalo je 830 bibliografskih zapisa na kojima je napravljen dvostruki neovisni probir. Temeljem probira naslova i sažetaka procijenjeno je da bi ukupno 41 studija moglo odgovarati kriterijima uključenja te su pribavljeni u cjelovitom tekstu. Nakon analize svih cjelovitih studija uključeno je ukupno 12 studija koje su odgovarale kriterijima uključenja (39-50). Isključeno je 29 studija koje nisu odgovarale kriterijima uključenja zbog razloga navedenih u Tablici isključenih studija (Tablica 3).

Tablica 3. Karakteristike isključenih studija nakon analize cjelovitog teksta

Studija	**Razlog isključenja**
Arana 2001	Nije sustavni pregled literature, nema uključenih randomiziranih kontroliranih pokusa; istraživanje se bavi farmakokinetikom paracetamola, a ne djelotvornošću i sigurnošću lijeka
Baley 2014	Pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Bartolome 2007	Pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Beecham 2015	U sustavni pregled nisu uključene studije koje ispituju paracetamol i ibuprofen
Cheelo 2015	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Hamunen 2005	U sustavnom pregledu se ispituje učinkovitost metoda ispitivanja, a ne sigurnost i djelotvornost analgetika
Heintze 2013	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Jahr 2010	Pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Kim 2015	U studijama djeca nisu zasebno ispitivana, već su uključena zajedno s odraslima
Lavonas 2010	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Leroy 2007	Pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Madadi 2012	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Maitra 2014	Pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Manzano 2010	Jedini odjeljak istraživanja primjenjiv na djecu je dio o tenzijskoj glavobolji, u kojem je uključeno samo jedno istraživanje u kojem su ispitanici bili i odrasli i djeca; rezultati za djecu nisu zasebno prikazani
McNicol 2011	U studijama djeca nisu zasebno ispitivana, već su uključena zajedno s odraslima

McQuay 1998	U sustavni pregled nisu uključena djeca
Michelet 2012	U uključenim radovima paracetamol je analiziran samo u kombinaciji s drugim lijekovima. Ibuprofen je spomenut u metodama kao neselektivni NSAID, ali se kasnije u tekstu više ne spominje; nema zasebno prikazane analize ibuprofena
Moiniche 2003	Sustavni pregled ne ispituje liječenje boli; u studijama djeca nisu odvojeno analizirana od odraslih
Moore 2015	Nisu uključene studije o boli u pedijatrijskoj populaciji
Peltz 2012	Kratki prikaz Cochrane sustavnog pregleda autora Ashley et al. iz 2012.
Peters 1999	Nije sustavni pregled literature
Rainsford 1997	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Romsing 1997	Nije sustavni pregled literature
Satge 1998	Nije sustavni pregled literature, nisu uključeni randomizirani kontrolirani pokusi
Shah 2009	U sustavni pregled nisu uključene studije koji ispituju paracetamol i ibuprofen
Shah 2015	Za ibuprofen nema zasebnih rezultata za djecu. Za paracetamol se navodi jedna studija, ali su ispitanici u svim grupama još dobili i lidokain-prilokain naljepak/kremu (ko-intervencija)
Varela 2004	Nije sustavni pregled literature
Weatherall 2015	Ne ispituje se liječenje boli
Wong 2013	Dio pacijenata je dobivao opioide istodobno kad i istraživane lijekove

4.2. Prikaz uključenih studija

Uključeni sustavni pregledi objavljeni su između 2004. – 2015. godine. Devet sustavnih pregleda, osim tri (45, 46, 50), analiziralo je djelotvornost paracetamola i/ili ibuprofena u djece za analgeziju kod različitih uzroka boli. Sigurnost primjene navedenih lijekova analizirana je u 9 sustavnih pregleda, a izuzetak su tri sustavna pregleda (39, 42, 43). Što se tiče analgetika uključenih u sustavne preglede, pet sustavnih pregleda uspoređuju paracetamol i ibuprofen (40, 46, 48-50), sedam sustavnih pregleda ispituje samo paracetamol (39, 41-45, 47), dok ni jedan sustavni pregled ne ispituje samo ibuprofen.

4.2.1. Analgezija tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi

Tri sustavna pregleda analizirala su djelotvornost i/ili sigurnost analgezije tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi: Anand et al. (39), Brady–Fryer et al. (41) i Ohlsson et al. (47). Sva tri sustavna pregleda ispituju samo djelotvornost paracetamola, što je i logično s obzirom da ibuprofen nije registriran za djecu ispod 3 mjeseca, odnosno djecu koja teže <5 kg tjelesne mase. Sigurnost je analizirana u dva sustavna pregleda (Brady–

Fryer et al., Ohlsson et al.). Invazivni postupci kojima su djeca podvrgnuta u studijama uključenima u te sustavne preglede su: obrezivanje, vađenje krvi iz pete, asistirani porod i očni pregled. Doziranje paracetamola u studijama uključenim u sustavne preglede uglavnom odgovara preporučenom, osim u dva RCT-a u studiji Ohlsson et al. gdje je to doziranje prekoračeno, ali ne prelazi maksimalnu dnevnu dozu.

Sustavni pregled od Anand et al. (Tablica 4) uključio je tri RCT-a koja odgovaraju kriterijima uključenja, a oni ispituju učinkovitost analgezije s paracetamolom kod različitih invazivnih postupaka (obrezivanje, vađenje krvi iz pete, porod s vakumskim izvlačenjem). Doza je u sva tri RCT-a jednaka. Način i vrijeme primjene se razlikuju, Howard i Shah ispituju primjenu preoperativnog oralnog paracetamola, a van Lingen postoperativnog rektalnog pracetamola. Zaključak studije je da nije dokazan utjecaj na smanjenje boli kod invazivnih postupaka u novorođenčadi te je biodostupnost rektalnog paracetamola manja od oralnog (39).

Sustavni pregled od Brady–Fryer et al. (Tablica 5) ispituje djelotvornost i sigurnost paracetamola pri obrezivanju novorođenčadi. Sadrži dva RCT-a koja odgovaraju kriterijima uključenja u ovo istraživanje i oba ispituju primjenu oralnog preoperativnog paracetamola. Razlikuju se u dozi; Howard ispituje dozu 15 mg/kg, a Macke 10 mg/kg. U studiji od Howard et al. nije pokazan značajan učinak takvog davanja paracetamola na smanjenje boli, a u studiji od Macke et al. jest. Međutim drugi pokazatelji nisu statistički značajno smanjeni. Studije su koristile različite ljestvice za procjenu boli. Podaci za nuspojave nisu prikazani (41).

Sustavni pregled od Ohlsson et al. (Tablica 6) sadrži sedam uključenih RCT-ova. Tri ispituju utjecaj oralnog preoperativnog paracetamola kod vađenja krvi iz pete i razlikuju se u dozi: Badiee et al. ispituju dozu od 40 mg/kg, ostala dva 20 mg/kg. Dva RCT-a ispituju utjecaj oralnog preoperativnog paracetamola u dozi 20 mg/kg kod očnog pregleda. Dva RCT-a ispituju utjecaj rektalnog postoperativnog paracetamola, dan nakon asistiranog poroda. Doze se razlikuju; Tinner et al. ispituje dozu od 40-50 mg/kg, a van Lingen et al. 20 mg/kg. Nije dokazan utjecaj paracetamola na smanjenje boli kod ni jednog od ispitanih invazivnih postupaka.

Tablica 4. Obilježja sustavnog pregleda Anand et al. 2005.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE 1980-2004., CENTRAL do prvog izdanja 2004.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL
Cilj istraživanja	Učinkovitost analgezije tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi rođene na termin
Pacijenti	Nedonoščad i novorođenčad rođena na termin
Kriteriji isključenja	Studije slučaja i studije s <5 pacijenata
Broj studija koje su analizirale paracetamol	3 (Howard 1994, Shah 1998, Van Lingen 2001)
Broj uključenih pacijenata	Howard 1994: N=44 (paracetamol, placebo; 20 mg/kg oralno, preoperativno) Shah 1998: N=75 (paracetamol, placebo; 20 mg/kg oralno, preoperativno) Van Lingen 2001: N=112 (paracetamol, placebo; 20 mg/kg rektalno, postoperativno) Ukupno: 231 Nije naznačeno koliko pacijenata je sudjelovalo u kojoj skupini
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Ublažavanje boli tijekom invazivnih postupaka
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Nema
Zaključak o paracetamolu	Uključene studije koje su analizirale paracetamol nisu pokazale utjecaj na smanjenje boli prilikom invazivnih postupaka (obrezivanje (Howard 1994), vađenje krvi iz pete (Shah 1998), porod s vakumskim izvlačenjem (Van Lingen 2001)) iako je došlo do smanjenja kliničkih simptoma povezanih s boli kod djece rođene na termin. Biodostupnost paracetamola je manja ukoliko se primjeni rektalnim putem pa su potrebne veće doze u odnosu na oralni put primjene.

Tablica 5. Obilježja sustavnog pregleda Brady-Fryer et al. 2004.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Travanj-svibanj 2004.
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, sažeci disertacija, zbornici svjetskih kongresa o boli, referentni popisi članaka
Cilj istraživanja	Učinkovitost i neškodljivost postupaka za smanjenje boli pri novorođenačkom obrezivanju
Pacijenti	Zdrava muška novorođenčad (<28 dana starosti) rođena na termin ili prije termina
Kriteriji isključenja	Nerandomizirane studije, studije bez kontrolne skupine, kohortne studije za koje su rezultati kontrolne skupine preuzeti iz prethodnog israživanja
Broj studija koje su analizirale paracetamol	2 (Howard 1994, Macke 2001)
Broj uključenih pacijenata	Howard 1994: N=23/44 (paracetamol, placebo; doza 15 mg/kg oralno, preoperativno) Macke 2001: N=29/60 (paracetamol, placebo; doza 10 mg/kg oralno, preoperativno) Ukupno: 52/104
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Mjerenje razine boli pomoću 2 ljestvice: 1. Ljestvica ugode od 0 do 20 koja je mjerila 10 ponašanja (spavanje, izraz lica, motoriku, tonus itd.) s tim da manji rezultat znači veću nelagodu za dijete; 2. *Nursing Child Assessment Feeding Scale* (NCAFS) koja je mjerila odnos majka-dijete kod hranjenja (pomoću 76 obrazaca ponašanja) gdje također niži rezultat znači manju učinkovitost ublažavanja boli. Mjerenje učinkovitosti ublažavanja boli pomoću frekvencije pulsa, frekvencije disanja i vremena plakanja. Nuspojave povezane s primjenom paracetamola.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima
Zaključak o paracetamolu	Uključene studije koje su analizirale paracetamol nisu koristile iste ljestvice za procjenu boli te zbog toga njihovi rezultati nisu mogli biti združeni. Prema rezultatima tih ljestvica, studija Howard 1994. nije pokazala značajan učinak na smanjenje boli. Studija koja je pomoću NCAFS mjerila odnos majka-dijete kod hranjenja (Macke 2001.) pokazuje korist od primjene paracetamola. Drugi pokazatelji (trajanje plakanja, puls, frekvencija disanja) nisu statistički značajno smanjeni u odnosu na placebo. Studije nisu imale prijavljenih nuspojava.

Tablica 6. Obilježja sustavnog pregleda Ohlsson et al. 2015.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT) i kvazi randomizirani kontrolirani pokusi
Datum pretraživanja literature	Listopad 2014.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL
Cilj istraživanja	Učinkovitost i sigurnost paracetamola za prevenciju ili liječenje boli za vrijeme zahvata/postoperativne boli u novorođenčadi tijekom invazivnih postupaka
Pacijenti	Nedonoščad i novorođenčad rođena na termin (<30 dana starosti)
Kriteriji isključenja	Studije s djecom >30 dana starosti, ukrižena istraživanja, pisma urednicima, narativni pregledni članci i editorijali
Broj studija koje su analizirale paracetamol	7 (Badiee 2009, Bonetto 2008, Manjunatha 2009, Seifi 2013, Shah 1998, Tinner 2013, van Lingen 2001)
Broj uključenih pacijenata	Badiee 2009: N= 36/72 (paracetamol, placebo; doza 40 mg/kg oralno, preoprativno) Bonetto 2008: N= 19/76 (oralna glukoza ili paracetamol, placebo, EMLA, placebo u petu; doza 20 mg/kg oralno, preoperativno) Manjunatha 2009: N= 6/18 (morfin, paracetamol, placebo; doza 20 mg/kg oralno, preoperativno) Seifi 2013: N= 41/120 (paracetamol i voda, otopina saharoze, voda (placebo); doza 15 mg/kg oralno, preoprativno) Shah 1998: N= 38/75 (paracetamol, placebo; doza 20 mg/kg oralno, preoperativno) Tinner 2013: N= 62/123 (paracetamol, placebo; doza 60, 80 ili 100 mg rektalno (40-50 mg/kg), postoperativno) van Lingen 2001: N= 61/122 (paracetamol, placebo; doza 20 mg/kg rektalno, postoperativno) Ukupno: 263/606
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Razina boli mjerena uhodanim alatima: -bihevioralnim: trajanje plakanja, udjel vremena plača, radnje lica; -psihološkim: broj otkucaja srca, frekvencija disanja, saturacija periferne krvi kisikom; -biokemijskim: koncentracija kortizola u urinu, plazmi/serumu ili slini; -validirane složene (kompozitne) ljestvice za procjenu boli; -kombinacijom prethodno navedenih
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Nema
Zaključak o paracetamolu	Paracetamol nije značajno smanjio bol povezanu s vađenjem krvi iz pete (Badiee 2009, Bonetto 2008, Shah 1998) te očnim pregledom (Manjunatha 2009, Seifi 2013). Paracetamol dan nakon asistiranog vaginalnog poroda (Tinner 2013, van Lingen 2001) nije značajno

	smanjio bol te može povećati odgovor na kasnije bolne podražaje. Nije preporučeno koristiti ga za bolne postupke zbog manjka učinkovitosti te potencijala za razvitak nuspojava. Paracetamol može smanjiti ukupnu potrebu za morfijem nakon operacije, ali za ovaj aspekt upotrebe paracetamola potrebna su daljnja istraživanja.

4.2.2. Perioperativna analgezija

Četiri sustavna pregleda ispitala su djelotvornost i/ili sigurnost paracetamola i/ili ibuprofena za liječenje postoperativne boli u djece. To su: Goldstein et al. (42), Hamunen et al. (43), Hobson et al. (44) i Lewis et al. (46). U sva četiri sustavna pregleda analizirani operativni zahvat je tonzilektomija. Studija Lewis et al. ispituje paracetamol i ibuprofen, a ostale tri samo paracetamol. Doziranje paracetamola i ibuprofena odgovara pojedinačnim, odnosno maksimalnim dnevnim dozama.

Sustavni pregled Goldstein et al. (Tablica 7) uključio je samo jedan RCT (Anderson et al.) koji odgovara kriterijima uključenja ove studije, a on ispituje razliku u djelotvornosti oralnog i rektalnog paracetamola. Primijenjene doze u obje grupe su jednake, međutim oralni paracetamol je primijenjen preoperativno, a rektalni nakon uvoda u anesteziju. Biodostupnost nakon oralne primjene bila je veća, a samim time i analgezija (42).

Sustavni pregled od Hamunen et al. (Tablica 8) uključio je dva RCT-a koja ispituju isto što i studija Goldstein et al. Također, RCT od Anderson et al. je uključen u studiju. Zaključak je isti kao i kod Goldstein et al. (43).

Sustavni pregled od Hobson et al. (Tablica 9) ispituje razliku u primjeni analgetika po potrebi (engl. *as required*) i po zadanom planu (engl. *around the clock*) za liječenje postoperativne boli. Jedan RCT odgovara kriterijima uključenja, međutim pacijenti su tijekom operacije primili IV fentanil i rektalni pracetamol te su djeca mogla odabrati način primjene postoperativnog paracetamola (oralno 10-15 mg/kg ili rektalno 15-22,5 mg/kg) tako da studija ima velik rizik od pristranosti. Zaključno, analgezija nije bila potpuna u obje skupine, a mala prednost drugog dana u grupi koja je primala paracetamol po zadanom planu nije statistički značajna. Prijavljene nuspojave su naznačene u tablici (44).

Sustavni pregled od Lewis et al. (Tablica 10) ispituje komplikacije koje se javljaju prilikom perioperativne primjene NSAIL, ne i utjecaj na analgeziju. U RCT-ovima koji odgovaraju kriterijima uključenja doze odgovaraju pojedinačnim, odnosno maksimalnim dnevnim

dozama, međutim, način primjene nije u svima definiran. Paracetamol nema ni jedan slučaj prijavljene komplikacije. Posebna analiza podskupina za ibuprofen nije napravljena, pa se zaključak ne može odvojiti od ostalih NSAIL.

Tablica 7. Obilježja sustavnog pregleda Goldstein et al. 2008.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani i kvazi-randomizirani kontrolirani pokusi
Datum pretraživanja literature	Listopad 2007.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews, glavni farmakološki udžbenici i reference svih uključenih studija
Cilj istraživanja	Razlika učinkovitosti oralnog i rektalnog paracetamola za liječenje vrućice i boli u djece
Pacijenti	Djeca <18 godina koja su podvrgnuta tonzilektomiji, s ili bez adenoidektomije
Kriteriji isključenja	Nekontrolirane i nerandomizirane studije koje su analizirale kombiniranu analgeziju te imaju uključene dodatne lijekove
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1 (Anderson 1996)
Broj uključenih pacijenata	Anderson 1996: N=100 (oralno 40 mg/kg preoperativno (n=50), rektalno 40 mg/kg nakon uvoda u anesteziju (n=50)) Ukupno: 100
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Intenzitet boli nakon tonzilektomije
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Nema za analgetsko djelovanje lijeka
Zaključak o paracetamolu	Djeca koja su primila paracetamol oralno imala su veće koncentracije lijeka u krvi i niži prosječni intenzitet boli od one koja su lijek primili rektalno. Analgezija je bila zadovoljavajuća pri koncentraciji paracetamola od 0,07 mmol/L i višoj. Autori su zaključili da se ove koncentracije mogu postići i rektalnim putem, ali treba uzeti u obzir trajanje operacije i predvidjeti koncentraciju lijeka u plazmi kod buđenja iz anestezije. Razlike u farmakokinetici vjerojatno su se javile zbog anestezije, a zaključak na temelju samo jedne studije je teško donijeti.

Tablica 8. Obilježja sustavnog pregleda Hamunen et al. 2005.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Travanj 2003.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL
Cilj istraživanja	Ispitati učinkovitost opioida, NSAR-a i paracetamola za ublažavanje boli nakon tonzilektomije u djece
Pacijenti	Djeca <16 godina koja se podvrgavaju tonzilektomiji
Kriteriji isključenja	Studije s odraslim pacijentima i studije s <10 pacijenata. Studije koje su ispitivale učinak lokalne anestezije i kortikosteroida. Nerandomizirane i nekontrolirane studije. Studije koje su osim tonzilektomije uključivale druge kirurške zahvate. Studije s drugim ozbiljnim problemima s metodama ili prikazom podataka. Duplicirane studije. Sažeci. Studije koje nisu na engleskom jeziku. Studije koje nisu uključile ishode o postoperativnoj boli.
Broj studija koje su analizirale paracetamol	2 (Anderson 1996, Mather &Peutrell 1995)
Broj uključenih pacijenata	Nije naveden ni ukupan broj pacijenata ni broj pacijenata po skupinama
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Učestalost postoperativne boli ili jačina boli Popuštanje boli i potreba za dodatnom analgezijom (engl. *rescue analgesia*) Vrijeme do prve doze dodatne analgezije Broj pacijenata koji su dobili dodatnu analgeziju Broj doza dodatne analgezije Ukupna doza dodatne analgezije Kriteriji za davanje dodatne analgezije
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Nema
Zaključak o paracetamolu	U studiji Anderson 1996, pacijenti koji su uzeli preoperativni oralni paracetamol imali su niže ljestvice boli te su kasnije trebali manje morfina od pacijenata koji su primili intraoperativni rektalni paracetamol. Doza oralnog i rektalnog paracetamola je bila 40 mg/kg. U studiji Mather & Peutrell 1995, jedna grupa primala je paracetamol preoperativno u dozi 20 mg/kg te je ta grupa kasnije trebala više morfina u odnosu na ostale grupe, koje su primale preoperativne kombinacije analgetika. Obje studije nemaju placebo grupu.

Tablica 9. Obilježja sustavnog pregleda Hobson et al. 2015.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	29. srpnja 2014.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL. Pregledana je bibliografija svih uključenih studija i pregleda i dvije baze podataka kliničkih istraživanja: ClinicalTrials.gov i World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform
Cilj istraživanja	Primjena analgetika po potrebi (engl. *as required*) ili po zadanom planu (engl. *around the clock*, ATC) za liječenje postoperativne boli u djece
Pacijenti	Djeca <16 godina koja se podvrgavaju operativnim zahvatima koji zahtijevaju postoperativnu analgeziju
Kriteriji isključenja	Studije koje nisu RCT te koje ne opisuju primjenu analgetika na zadane načine
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1 (Rømsing 1998)
Broj uključenih pacijenata	Rømsing 1998: N= 40 (oralno 10-15 mg/kg postoperativno (n=20), rektalno 15-22,5 mg/kg postoperativno (n=20); obje grupe su primile IV fentanil i rektalni paracetamol 20 mg/kg tijekom operacije; djeca u obje grupe mogla su odabrati način primjene paracetamola) Ukupno: 40
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Intenzitet boli i popuštanje boli mjereni različitim ljestvicama: Numerička ljestvica (engl. *numerical rating scale*, NRS) Vizualno-analogna ljestvica (engl. *visual analogue scale*, VAS) Ljestvica s licima (engl. *Faces Pain Scale- Revised*, FPS-R) Ljestvica *Poker Chip Tool* (PCT) Nuspojave izazvane istraživanim lijekovima.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Nema
Zaključak o paracetamolu	Samo jedna studija ispituje isključivo paracetamol, ostale imaju kombinacije s opioidima, međutim ima slabu kvalitetu izvještaja i manje od 50 pacijenata po svakoj istraživanoj skupini. Jedna grupa primala je paracetamol po potrebi, a druga po zadanom planu. Mala prednost uočena je drugog dana u grupi koja je primala paracetamol po zadanom planu, no nije statistički značajna. Ni za jednu grupu nije opisana potpuna analgezija. Prijavljene nuspojave su: mučnina i povraćanje (po jedno dijete u obje skupine), bol u uhu (po jedno dijete u obje skupine) te bol jezika u kontrolnoj skupini.

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Lewis et al. 2013.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	CENTRAL do desetog izdanja 2012., MEDLINE i EMBASE u listopadu 2012., Current Problems, MedWatch i Bilten nuspojava do svibnja 2010.
Pretraženi izvori	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Current Problems, MedWatch, Bilten nuspojava
Cilj istraživanja	Komplikacije kod perioperativne primjene NSAIL tijekom tonzilektomije kod djece
Pacijenti	Djeca <16 godina koja se podvrgavaju tonzilektomiji
Kriteriji isključenja	Studije u kojima je izvođena samo adenoidektomija, studije s pacijentima sa sklonošću krvarenju i onima s kontraindikacijama za upotrebu NSAR-a (astma, bolesti bubrega), studije s aspirinom, COX-2 inhibitorima te studije s pastilama i lokalnim (intratonzilarnim) injekcijama
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1 (Rusy 1995)
Broj uključenih pacijenata	Rusy 1995: 25/50 (ketorolak, paracetamol; doza 35 mg/kg tijekom indukcije u anesteziju) Ukupno: 25/50
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	3 (Harley 1998, Pickering 2002, StCharles 1997)
Broj uključenih pacijenata	Harley 1998: N= 16/27 (ibuprofen, paracetamol i kodein; doza 5 mg/kg, postoperativno) Pickering 2002: N= 40/103 (rofekoksib, ibuprofen, placebo; doza 5 mg/kg, preoperativno) St Charles 1997: N= 55/110 (ibuprofen, paracetamol i kodein; doza 5 mg/kg oralno, postoperativno) Ukupno: 111/240
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Perioperativno krvarenje koje zahtjeva kirušku intervenciju. Perioperativno krvarenje koje zahtjeva nekirurršku intervenciju. Postoperativno povraćanje.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima
Zaključak o paracetamolu	Paracetamol je bio ispitivan samo u jednoj studiji i to kao kontrolna skupina; studija nije ispitivala utjecaj na povraćanje, a nije zabilježen ni jedan slučaj perioperativnog krvarenja.
Zaključak o ibuprofenu	NSAIL ne uzrokuju statistički značajno povećanje rizika od krvarenja koje zahtjeva ne-kirurršku intervenciju. Što se tiče krvarenja koja zahtijevaju kirurršku intervenciju zabilježen je povećan rizik koji nije bio statistički značajan, ali intervali pouzdanosti ne isključuju povećani rizik. Zbog toga se ne može izvući zaključak o krvarenju tijekom primjene NSAIL. Također, posebna analiza podskupina za ibuprofen nije napravljena, zbog čega se ne može izvući zaključak za ibuprofen. Što se tiče postoperativnog povraćanja, djeca koja su primala NSAIL

	imaju 25% manju vjerojatnost za povraćanje što je statistički značajno u odnosu na grupu koja nije primala NSAIL. Međutim, opet nema zasebnog zaključka za ibuprofen.

4.2.3. Križna osjetljivost astme uzrokovane aspirinom s neopioidnim analgeticima

Jedan sustavni pregled od Jenkins et al. (45) ispitao je hoće li uzimanje paracetamola izazvati astmatičan odgovor kod pacijenata za koje je potvrđeno da imaju aspirinom izazvanu astmu (Tablica 11). Dakle, studija ne ispituje utjecaj na analgeziju. Doza i način primjene nisu naznačeni. Broj ispitanika je premalen za pouzdane zaključke jer su 3 djeteta uključena u tu analizu (45).

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Jenkins et al. 2004.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Ožujak 2002.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, Biosis, SciSearch, Toxline, Derwent Drug File, Conference Papers Index and Inside Conferences, Int'l Pharmaceutical Abstracts, Pharma-Online
Cilj istraživanja	Križna osjetljivost astme uzrokovane aspirinom s ibuprofenom i paracetamolom
Pacijenti	Odrasli i djeca s astmom (samo 1 studija prikazala izdvojene rezultate za djecu)
Kriteriji isključenja	Isključene su studije koje su izvještavale o nerespiratornim reakcijama na analgetike, npr. urtikariji
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1 (Vedanthan 1997)
Broj uključenih pacijenata	Vedanthan: N= 3 (broj testirane djece, nije navedeno koliko djece je ukupno uključeno) Ukupno: 3
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	0
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Utvrditi izaziva li uzimanje NSAR-a astmatični odgovor kod pacijenata za koje je potvrđeno da imaju aspirinom izazvanu astmu, bilo oralnim provokacijskim testom, bilo pozitivnom anamnezom
Ima li studija meta – analizu u	Nema

rezultatima	
Zaključak o paracetamolu	Samo jedna studija ispituje križnu osjetljivost astme uzrokovane aspirinom s paracetamolom kod djece. Ta studija ima nedovoljan broj pacijenata, samo 3. Incidencija astme je bila 33% (1 pacijent), no zbog premalog uzorka nije moguće izvući zaključak.

4.2.4. Analgezija kod stomatoloških zahvata

Jedan sustavni pregled, Ashley et al. (40), ispituje učinkovitost i sigurnost preoperativnog davanja paracetamola i ibuprofena za postoperativnu bol kod stomatoloških zahvata (Tablica 12). Dva RCT-a uključena u taj sustavni pregled nemaju naznačenu primijenjenu dozu, a jedan (Bernardth et al.) ispituje razliku između pre- i postoperativnog ibuprofena. Stomatološki zahvati koji su se ispitivali su: ortodoncija, punjenje zuba, uklanjanje živca iz zuba i vađenje zuba. Paracetamol i ibuprofen nisu pokazali statistički značajnu korist od preoperativne primjene, osim preoperativne primjene ibuprofena prilikom postavljanja ortodontskog aparatića. Prijavljene nuspojave naznačene su u Tablici 12.

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Ashley et al. 2012.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	8. ožujka 2012.
Pretraženi izvori	MEDLINE, Cochrane Oral Health Group's Trials Register, CENTRAL, EMBASE, LILACS, ISI Web of Knowledge
Cilj istraživanja	Učinkovitost preoperativnih analgetika za dodatno smanjenje boli u djece i adolescenata koji se podvrgavaju stomatološkim zahvatima pod lokalnom anestezijom
Pacijenti	Djeca i adolescenti mlađi od 17 godina
Kriteriji isključenja	Kvazi-randomizirane studije te studije s djecom i adolescentima koji se podvrgavaju stomatološkim zahvatima sa sedacijom i općom anestezijom
Broj studija koje su analizirale paracetamol	3 (Baygin 2011, Primosch 1993, Primosch 1995)
Broj uključenih pacijenata	Baygin 2011: N=15/45 (paracetamol, ibuprofen, placebo; doza 7-15 mg/kg oralno) Primosch 1993: N=30/60 (paracetamol, placebo; doza 80 mg oralno) Primosch 1995: N=20/60 (paracetamol, ibuprofen, placebo; doza nije naznačena)

	Ukupno: 55/165
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	4 (Baygin 2011, Bernhardt 2001, Law 2000, Primosch 1995)
Broj uključenih pacijenata	Baygin 2011: N=15/45 (paracetamol, ibuprofen, placebo; doza 4-10 mg/kg oralno) Bernhardt 2001: N=41 (preoperatvni i postoperativni ibuprofen, preoperativni ibuprofen, postoperativni ibuprofen; doza 400 mg oralno) Law 2000: N=22/63 (preoperativni ibuprofen, placebo, postoperativni analgetici; doza 400 mg oralno) Primosch 1995: N=20/60 (paracetamol, ibuprofen, placebo; doza nije naznačena) Ukupno: 98/209
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Intenzitet postoperativne boli kod stomatoloških zahvata, ponašanje povezano s boli (engl. *presence of postoperative pain-related behavior*), nuspojave analgetika
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima. Meta-analiza za paracetamol je uključila dvije studije a meta-analiza za ibuprofen tri jer ostale nisu pružile dovoljno podataka za analizu.
Zaključak o paracetamolu	Meta-analiza 2 studije (Primosch 1993, Primosch 1995) nije pokazala statistički značajnu razliku u smanjenju postoperativne boli i ponašanju povezanom s boli (engl. *presence of postoperative pain-related behavior*) što pokazuje da nema dokaza o koristi uzimanja paracetamola prije zahvata. Jedna studija imala je velik rizik od pristranosti, a druga nejasan. Studija koja nije uključena u meta-analizu (Baygin 2011) je pokazala korist od uzimanja paracetamola prije zahvata, međutim je imala nejasan rizik pristranosti.
Zaključak o ibuprofenu	Jedna studija (Primosch 1995) nije pokazala statistički značajnu razliku u postoperativnom iskazivanju boli te je postojao velik rizik od pristranosti. Druge dvije studije koji su ispitivale preoperativnu primjenu ibuprofena kod pacijenata koji se podvrgavaju postavljanju ortodontskog aparatića (Bernhardt 2001, Law 2000), pokazale su da postoji statistički značajna korist preoperativne primjene ibuprofena. Međutim, obje studije su imale veliki rizik pristranosti. Studija koja nije uključena u meta-analizu (Baygin 2011) je pokazala korist od uzimanja ibuprofena prije zahvata, međutim je imala nejasan rizik pristranosti. Nuspojave su prijavljene samo u jednoj studiji (Bernardth 2001), po jedan pacijent iz grupe koja je primala ibuprofen i grupe koja je primala placebo prijavili su ozljede vezane uz ugriz usne ili obraza.

4.2.5. Razlika djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena

Tri sustavna pregleda, Perrott et al. (48), Pierce et al. (49) i Southey et al. (50), uspoređuju djelotvornost i/ili sigurnost paracetamola i ibuprofena primijenjenih za liječenje različitih vrsta akutne boli u djece. Vrste boli koju ispituje sustavni pregled od Perrott et al. su zubobolja, grlobolja i bol u uhu, dok Pierce et al. ispituju bol povezanu sa zubnim i oralnim

operativnim zahvatima, mišićnokoštanim traumama, miringotomijom, bol povezanu s primjenom cjepiva, grlobolju, glavobolju te postoperativnu bol. Southey et al. ne navodi vrstu boli u uključenim RCT-ovima, međutim on ne ispituje učinkovitost analgetika, već samo sigurnost primjene u situacijama kad se ti lijekovi koriste kao analgetici i antipiretici u djece. U odnosu na prethodne sustavne preglede, imaju znatno više uključenih RCT-ova i znatno više pacijenata. Nedostatak je što nigdje nije naznačen način primjene analgetika, a u sustavnim pregledima autora Pierce et al. i Southey et al. u ponekim RCT-ovima nije naznačena ni primijenjena doza. Nadalje, u nekim uključenim RCT-ovima nema kontrolne (placebo) skupine.

Sustavni pregled od Perrott et al. (Tablica 13) zaključuje da paracetamol i ibuprofen imaju sličnu učinkovitost analgezije i sigurnost primjene. Svi uključeni RCT-ovi imaju adekvatno doziranje, osim McGaw kod kojeg su doze niže od preporučenih (48).

Sustavni pregled od Pierce et al. (Tablica 14) zaključuje da je ibuprofen jednako ili više učinkovit od paracetamola, dok u sigurnosti nema značajne razlike. Nedostatak je, osim već navedenog, to što u uključenim RCT-ovima nije naveden broj ispitanika po skupinama. Nadalje, RCT-ovi od Amdekar et al. i Joshi et al. imaju poddoziran paracetamol, a u istraživanju od Simila et al. poddoziran ibuprofen (49).

Sustavni pregled od Southey et al. (Tablica 15) ispituje razliku u sigurnosti paracetamola i ibuprofena prilikom njihove primjene kao analgetika i/ili antipiretika, te zaključuje kako paracetamol i ibuprofen imaju sličan profil tolerancije i sigurnosti. Nije navedeno od kakve točno boli su patila djeca uključena u primarna istraživanja tog sustavnog pregleda (50).

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda Perrott et al. 2004.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	Svibanj 2002.
Pretraženi izvori	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, Biological Abstracts, Biological Abstracts/RRM, Dissertation Abstracts International, EBM Reviews- Best Evidence, EBM Reviews-Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, ERIC, Expanded Academic ASAP, General Science Abstracts, Health Reference Center Academic, Health Source Plus, HealthStar, Oxford Pain Relief Database, PsychInfo, Web of Science
Cilj istraživanja	Razlika u sigurnosti i djelotvornosti paracetamola i ibuprofena primijenjenih u jednoj dozi za liječenje boli i vrućice kod djece
Pacijenti	Djeca <18 godina
Kriteriji isključenja	Studije s uključenim dodatnim lijekovima, studije s nepotpunim podacima koje onemogućuju izračunavanje vrijednosti za određene mjere ishoda
Broj studija koje su analizirale paracetamol	7 (Bertin 1991, Bertin 1994, Hãmãlãinen 1997, McGaw 1987, Moore 1985, Schachtel i Thoden 1993, Sidler 1990)
Broj uključenih pacijenata	Bertin 1991: N=78 (doza 10 mg/kg) Bertin 1994: N=73 (doza 10 mg/kg) Hãmãlãinen 1997: N=88 (doza 15 mg/kg) McGaw 1987: N=43 (doza 7 mg/kg) Moore 1985: N=11 (doza 10 mg/kg) Schachtel i Thoden 1993: N=38 (doza 15 mg/kg) Sidler 1990: N=21 (doza 10 mg/kg) Ukupno: 352 Ukupan broj ispitanika nije jasan
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	7 (Bertin 1991, Bertin 1994, Hãmãlãinen 1997, McGaw 1987, Moore 1985, Schachtel i Thoden 1993, Sidler 1990)
Broj uključenih pacijenata	Bertin 1991: N=77 (doza 10 mg/kg) Bertin 1994: N=71 (doza 10 mg/kg) Hãmãlãinen 1997: N=88 (doza 10 mg/kg) McGaw 1987: N=41 (doza 4 mg/kg) Moore 1985: N=14 (doza 6 mg/kg) Schachtel i Thoden 1993: N=39 (doza 10 mg/kg) Sidler 1990: N=25 (doza 10 mg/kg) Ukupno: 355 Ukupan broj ispitanika nije jasan
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Omjer rizika za postizanje više od 50% maksimalnog popuštanja bolova Omjer rizika za manje i više ozbiljne nuspojave
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima

Zaključak o paracetamolu	Pojedinačne doze ibuprofena (4-10 mg/kg) i paracetamola (7-15 mg/kg) imaju sličnu učinkovitost ublažavanja umjerene do jake boli. Nije bilo dokaza da među njima postoje razlike u analgeziji, iako postoji blaga prednost za ibuprofen u 2-4 satu od primjene. Podaci o manje i više ozbiljnim nuspojavama ne sugeriraju da je liječenje paracetamolom manje sigurno nego liječenje ibuprofenom. Isto tako liječenje liječenje paracetamolom nije manje sigurno nego liječenje placebom.
Zaključak o ibuprofenu	Pojedinačne doze ibuprofena (4-10 mg/kg) i paracetamola (7-15 mg/kg) imaju sličnu učinkovitost ublažavanja umjerene do jake boli. Nije bilo dokaza da među njima postoje razlike u analgeziji, iako postoji blaga prednost za ibuprofen u 2-4 satu od primjene. Podaci o manje i više ozbiljnim nuspojavama ne sugeriraju da je liječenje ibuprofenom manje sigurno nego liječenje paracetamolom. Isto tako liječenje liječenje ibuprofenom nije manje sigurno nego liječenje placebom.

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Pierce et al. 2010.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE u kolovozu 2009., EMBASE u siječnju 2008.
Pretraženi izvori	MEDLINE, EMBASE
Cilj istraživanja	Razlika u djelotvornosti i sigurnosti ibuprofena i paracetamola u liječenju boli u djece
Pacijenti	Djeca <18 godina
Kriteriji isključenja	Studije koje nisu napisane na engleskom jeziku; prikazi slučajeva, istraživanja povijesti bolesti, pisma, komentari i pregledni članci koji ne sadrže originalne podatke o učinkovitosti ili sigurnosti; studije koje nisu izravno uspoređivale ibuprofen i acetaminofen; studije vezane za sigurnost koje nisu prikazale podatke o nuspojavama; studije s uključenim dodatnim lijekovima
Broj studija koje su analizirale paracetamol i ibuprofen	39 (Aksoylar 1997, Amdekar 1985, Ashraf 1999, Autret 1994, Autret 1997, Autret-Leca 2007, Bennie 1997, Bertin 1996, Bertin 1991, Bird 2007, Bradley 2007, Clark 2007, Derkay 1998, Gazal 2007, Hamalainen 1997, Hay 2008, Jackson 2006, Joshi 1990, Kashefi 2005, Kauffman1992, Lesko 1995, McGaw 1987, McIntyre 1996, Moore 1985, Phadke 1985, Primosch 1995, Salmassian 2009, Schachtel 1993, Sidler 1990, Simila 1976, Ulukol 1999, Van Esch 1995, Vauzelle-Kervroedan 1997, Viitanen 2003, Vinh 2004, Walson 1989, Walson 1992, Wilson 1991, Wong 2001)
Broj uključenih pacijenata	Aksoylar 1997: N=151 (ibuprofen 8 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, aspirin, placebo) Amdekar 1985: N=39 (ibuprofen 7 mg/kg, paracetamol 8 mg/kg) Ashraf 1999: N= nije navedeno Autret 1994: N= 154 (ibuprofen 7,5 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg) Autret 1997: N=228 (ibuprofen 7,5 mg/kg, Paracetamol 10 mg/kg, aspirin) Autret-Leca 2007: N=301 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg) Bennie 1997: N=43 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, placebo) Bertin 1996: N=219 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, placebo) Bertin 1991: N=231 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, placebo) Bird 2007: N=40 (ibuprofen 400 mg, paracetamol 650 mg) Bradley 2007: N=187 (ibuprofen 400 mg, paracetamol 1000 mg) Clark 2007: N=216 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, kodein) Derkay 1998: N=138 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, paracetamol i kodein, placebo) Gazal 2007: N=150 (ibuprofen 5 mg/kg, paracetamol 20 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg i ibuprofen 5 mg/kg) Hamalainen 1997: N=236 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, placebo) Hay 2008: N=104 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg)

	Jackson 2006: N=372 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, placebo) Joshi 1990: N=175 (ibuprofen 7 mg/kg, paracetamol 8 mg/kg) Kashefi 2005: N=75 (ibuprofen 20 mg/kg, paracetamol 35 mg/kg, placebo)) Kauffman 1992: N=37 (ibuprofen 7,5 ili 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, placebo) Lesko 1995: N= nije navedeno McGaw 1987: N=123 (ibuprofen 200 mg, paracetamol 240 ili 360 mg, placebo) McIntyre 1996: N= 145 (ibuprofen 20 mg/kg/24h, paracetamol 50 mg/kg/24h) Moore 1985: N=37 (ibuprofen 200 mg, paracetamol 240 ili 360 mg, paracetamol i kodein, placebo) Phadke 1985: N=45 (ibuprofen 20 mg/kg, paracetamol 62,5-250 mg) Primosch 1995: N=60 (ibuprofen 150-300 mg, paracetamol 240-480 mg, placebo) Salmassian 2009: N=60 (ibuprofen 400 mg, paracetamol 600 mg) Schachtel 1993: N=116 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg, placebo) Sidler 1990: N=69 (ibuprofen 7 ili 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg) Simila 1976: N=48 (ibuprofen 0,5 ili 6 mg/kg, paracetamol 12,5 mg/kg, indometacin, aspirin, aminofenazon) Ulukol 1999: N=60 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, nimesulid) Van Esch 1995: N=70 (ibuprofen 5 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg) Vauzelle-Kervroedan 1997: N=116 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg) Viitanen 2003: N=119 (ibuprofen 15 mg/kg, paracetamol 40 mg/kg, ibuprofen 15 mg/kg i paracetamol 40 mg/kg, placebo) Vinh 2004: N=80 (ibuprofen 10 mg/kg, paracetamol 12 mg/kg) Walson 1989: N=127 (ibuprofen 5 ili 10 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg, placebo) Walson 1992: N=61 (ibuprofen 2,5, 5 ili 10 mg/kg, paracetamol 15 mg/kg) Wilson 1991: N=164 (ibuprofen 5 ili 10 mg/kg, paracetamol 12,5 mg/kg, placebo) Wong 2001: N=419 (ibuprofen 5 ili 10 mg/kg, paracetamol 12 mg/kg, dipiron) Ukupno: Nije naveden broj ispitanika po skupini; samo je naveden ukupan broj ispitanika za svaki RCT
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Razlika učinkovitosti liječenja boli paracetamolom i ibuprofenom kod djece, 2 sata nakon primjene lijeka, mjerena različitim ljestvicama Sigurnost primjene paracetamola u usporedbi s ibuprofenom gledajući pojavnost nuspojava (manje i više ozbiljnih)
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima
Zaključak o	Ibuprofen je jednako ili više učinkovit od paracetamola za liječenje boli

paracetamolu i ibuprofenu	kod djece. U 6 studija ibuprofen je pokazao veću učinkovitost od paracetamola u liječenju boli u djece, u 11 studija nije bilo razlike među njima, dok je u jednoj studiji ibuprofen bio djelotvorniji u liječenju boli na dan operacije, a u idućim danima nije bilo razlike među njima. U 30 studija koje su istraživale sigurnost nije utvrđena statistički značajna razlika između ibuprofen i paracetamola, dok je jedna studija (Autret 1997.) utvrdila da je paracetamol sigurniji i bolje podnošljiv nego ibuprofen. Nijedna studija nije pronašla razliku u pojavi ozbiljnih nuspojava između pacijenata liječenih ibuprofenom i paracetamolom.

Tablica 15. Obilježja sustavnog pregleda Southey et al. 2009.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	MEDLINE i EMBASE u studenom 2008., CDSR, CENTRAL i DARE objavljeni u Cochrane knjižnici do trećeg izdanja 2007., ACP Journal Club i Pascal u studenom 2007.
Pretraženi izvori	MEDLINE, EMBASE, CDSR,CENTRAL i DARE objavljeni u Cochrane knjižnici, ACP Journal Club, Pascal
Cilj istraživanja	Razlika u sigurnosti i podnošljivosti primjene paracetamola i ibuprofena kao analgetika i antipiretika u pedijatrijskoj populaciji
Pacijenti	Djeca <18 godina
Kriteriji isključenja	Studije koje ne odgovaraju kriterijima uključenja te studije koje nisu napisane na engleskom, francuskom, španjolskom, nizozemskom, njemačkom i portugalskom
Broj studija koje su analizirale paracetamol	22 (Ashraf 1999, Autret 1994, Autret 1997, Autret – Leca 2007, Bertin 1996, Bertin 1991, Gupta 2007, Hay 2008, Khubchandani 1995, Lesko 1995, Lesko 2002, McGaw 1987, McIntyre 1996, Mercan 2007, Moore 1985, Sidler 1990, Van Esch 1995, Vauzelle – Kervroedan 1997, Viitanen 2003, Vinh 2004, Walson 1992, Wong 2001)
Broj uključenih pacijenata	Ashraf 1999: N= 10033/30144 (paracetamol, ibuprofen) Autret 1994: N= 77/154 (paracetamol, ibuprofen) Autret 1997: N= 116/232 (paracetamol, ibuprofen) Autret – Leca 2007: N= 150/301 (paracetamol, ibuprofen) Bertin 1996: N= 73/219 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Bertin 1991: N= 78/231 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Gupta 2007: N= 103/210 (paracetamol, placebo) Hay 2008: N= 52/156 ((paracetamol, ibuprofen, paracetamol i ibuprofen) Khubchandani 1995: N= 29/58 (paracetamol, ibuprofen) Lesko 1995: N= 28130/83915 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Lesko 2002: N= 632/1879 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) McGaw 1987: N= 43/123 (paracetamol, ibuprofen, placebo) McIntyre 1996: N= 74/150 (paracetamol, ibuprofen) Mercan 2007: N= 143/202 (rektalni paracetamol 20-25 mg/kg, bez analgezije) Moore 1985: N= 12/37 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Sidler 1990: N= 30/90 (paracetamol 10 mg/kg, ibuprofen 7 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Van Esch 1995: N= 36/70 (paracetamol, ibuprofen) Vauzelle – Kervroedan 1997: N= 56/116 (paracetamol, ibuprofen) Viitanen 2003: N= 40/119 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Vinh 2004: N= 40/80 (paracetamol, ibuprofen) Walson 1992: N= 15/45 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Wong 2001: N= 210/419 (paracetamol, ibuprofen) Ukupno: 40172 / 118950
Broj studija	22 (Ashraf 1999, Autret 1994, Autret 1997, Autret – Leca 2007, Bertin

koje su analizirale ibuprofen	1996, Bertin 1991, Hay 2008, Khubchandani 1995, Lesko 1995, Lesko 2002, Lands 2007, Lewis 2005, McGaw 1987, McIntyre 1996, Moore 1985, Sidler 1990, Van Esch 1995, Vauzelle – Kervroedan 1997, Viitanen 2003, Vinh 2004, Walson 1992, Wong 2001)
Broj uključenih pacijenata	Ashraf 1999: N= 20111/30144 (paracetamol, ibuprofen) Autret 1994: N= 77/154 (paracetamol, ibuprofen) Autret 1997: N= 116/232 (paracetamol, ibuprofen) Autret – Leca 2007: N= 151/301 (paracetamol, ibuprofen) Bertin 1996: N= 71/219 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Bertin 1991: N= 77/231 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Hay 2008: N= 52/156 (paracetamol, ibuprofen, paracetamol i ibuprofen) Khubchandani 1995: N= 29/58 (paracetamol, ibuprofen) Lesko 1995: N= 55785/83915 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Lesko 2002: N= 1247/1879 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Lands 2007: N= 70/142 (ibuprofen, placebo) Lewis 2005: N= 45/84 (ibuprofen, placebo) McGaw 1987: N= 41/123 (paracetamol, ibuprofen,placebo) McIntyre 1996: N= 76/150 (paracetamol, ibuprofen) Moore 1985: N= 14/37 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Sidler 1990: N= 60/90 (paracetamol 10 mg/kg, ibuprofen 7 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Van Esch 1995: N= 34/70 (paracetamol, ibuprofen) Vauzelle – Kervroedan 1997: N= 60/116 (paracetamol, ibuprofen) Viitanen 2003: N= 41/119 (paracetamol, ibuprofen, placebo) Vinh 2004: N= 40/80 (paracetamol, ibuprofen) Walson 1992: N= 30/45 (paracetamol, ibuprofen 5 mg/kg, ibuprofen 10 mg/kg) Wong 2001: N= 209/419 (paracetamol, ibuprofen) Ukupno: 78436 / 118764
Relevantni ishodi o boli i sigurnosti	Nuspojave koje zahtijevaju prekid liječenja, sistemske reakcije povezane s primjenom ibuprofena ili paracetamola, ozbiljne nuspojave koje su smrtonosne, opasne po život ili zahtijevaju hospitalizaciju, ozbiljne nuspojave koje ne zahtijevaju hospitalizaciju
Ima li studija meta – analizu u rezultatima	Ima
Zaključak o paracetamolu i ibuprofenu	Ozbiljne nuspojave koje su smrtonosne, ugrožavaju život ili zahtijevaju hospitalizaciju ispituju se u jednom RCT-u (Lesko 1995), prijavljeno je 4 slučaja akutnog GI krvarenja u ibuprofen grupi, međutim zbog male incidencije u odnosu na ukupan broj ispitanika, nije bilo razlike između paracetamola i ibuprofena. Što se tiče ozbiljnih nuspojava koje zahtijevaju hospitalizaciju, Lesko 1995. prijavljuje 8 pacijenata u ibuprofen grupi koja imaju snižen broj bijelih krvnih stanica, međutim razlika nije značajna između dvije grupe; u jednom RCT-u (Lesko 2002.) nije dokazana razlika između paracetamola i ibuprofena u izazivanju astmatskog napadaja. Nuspojave koje zahtijevaju prekid liječenja obrađene su u dva RCT-a (Walson 1992., Wong 2001.), prijavljene nuspojave za ibuprofen su:

	konjuktivitis, abdominalni grčevi, mučnina, proljev, povraćanje, upala uha i gastrointestinalno krvarenje. Sistemske reakcije povezane s primjenom paracetamola i ibuprofena ispituje 18 studija. Rezultati meta-analize pokazuju da ibuprofen, paracetamol i placebo imaju sličan profil tolerancije i sigurnosti po pitanju GI simptoma, astme i bubrežnih nuspojava. Jedino studija Ashraf 1999. prijavljuje značajno više nuspojava u grupi koja je primala ibuprofen u odnosu na grupu koja je primala paracetamol i to u svim dobnim skupinama. Nuspojave koje su imale incidenciju veću od 1% u obje skupine su: vrućica, povraćanje, proljev, rinitis, faringitis, osip i upala srednjeg uha.

4.3. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici

Procjena kvalitete 12 sustavnih pregleda pomoću AMSTAR ljestvice pokazala je sljedeće: četiri sustavna pregleda su niske kvalitete (39, 43, 45, 49), tri sustavna pregleda su srednje kvalitete (42, 48, 50), a pet sustavnih pregleda visoke kvalitete (40, 41, 44, 46, 47). Rezultati su navedeni u Tablici 16. Raspon dobivenih bodova je 1-10 od maksimalnih 11. Niti jedna domena AMSTAR ljestvice procjene metodološke kvalitete nije u potpunosti zadovoljena u svim sustavnim pregledima. Domena #11 koja se odnosi na opisivanje sukoba interesa i autora sustavnog pregleda i autora uključenih primarnih istraživanja bila je najlošije zastupljena jer je samo jedan uključeni sustavni pregled naveo potrebne informacije za tu domenu procjene.

Tablica 16. AMSTAR tablica za procjenu prvih šest sustavnih pregleda (prvi dio tablice)

Domene AMSTAR-a	Uključeni sustavni pregledi					
	Anand 2005	Ashley 2012	Brady-Fryer 2004	Goldstein 2008	Hamunen 2005	Hobson 2015
1. Je li postojao protokol istraživanja prije početka studije?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
2. Jesu li probir studija i vađenje podataka radila dva autora neovisno?	0 (nmp)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)
3. Jesu li pretražene barem dvije baze podataka i navedena strategija pretraživanja?	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
4. Je li pretražena „siva“ literatura – koja nije na engleskom jeziku ili nije objavljena u znanstvenom časopisu?	0 (nmp)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)
5. Jesu li naveli popis uključenih i isključenih studija?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
7. Je li procijenjena znanstvena kvaliteta uključenih studija?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
8. Je li znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	0 (np)	1 (da)	0 (ne)	0 (np)	0 (ne)	1 (da)
9. Jesu li koristili prikladne metode za kombiniranje rezultata u meta-analizi?	0 (np)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (np)	0 (np)
10. Jesu li procijenili vjerojatnost pristranosti u objavljivanju?	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
11. Jesu li navedene informacije o sukobu interesa za autore pregleda i uključenih radova?	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
Ukupan broj bodova	2	9	9	5	3	8

Popis kratica: nmp = ne može se procijeniti, np = nije primjenjivo

Tablica 16. AMSTAR tablica za procjenu drugih šest sustavnih pregleda (drugi dio tablice)

Domene AMSTAR-a	Uključeni sustavni pregledi					
	Jenkins 2004	Lewis 2013	Ohlsson 2015	Perrott 2004	Pierce 2010	Southey 2009
1. Je li postojao protokol istraživanja prije početka studije?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
2. Jesu li probir studija i vađenje podataka radila dva autora neovisno?	0 (nmp)	1 (da)	1 (da)	0 (nmp)	0 (nmp)	1 (da)
3. Jesu li pretražene barem dvije baze podataka i navedena strategija pretraživanja?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
4. Je li pretražena „siva“ literatura – koja nije na engleskom jeziku ili nije objavljena u znanstvenom časopisu?	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
5. Jesu li naveli popis uključenih i isključenih studija?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
7. Je li procijenjena znanstvena kvaliteta uključenih studija?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
8. Je li znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	0 (np)	1 (da)	1 (da)	0 (np)	0 (np)	0 (np)
9. Jesu li koristili prikladne metode za kombiniranje rezultata u meta-analizi?	0 (np)	1 (da)	0 (np)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
10. Jesu li procijenili vjerojatnost pristranosti u objavljivanju?	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
11. Jesu li navedene informacije o sukobu interesa za autore pregleda i uključenih radova?	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
Ukupan broj bodova	1	10	9	4	3	5

Popis kratica: nmp = ne može se procijeniti, np = nije primjenjivo

5. RASPRAVA

Pretraživanjem literature i analizom cjelovitih tekstova, nađeno je 12 sustavnih pregleda koji odgovaraju kriterijima uključenja. Uključeni sustavni pregledi objavljeni su između 2004. – 2015. godine. Ispitivali su djelotvornost i/ili sigurnost primjene paracetamola i/ili ibuprofena u djece. Kako su ispitivali utjecaj na različite vrste boli, tako su podijeljeni u više skupina: analgezija tijekom invazivnih postupaka (3 pregleda), perioperativna analgezija (4 pregleda), križna osjetljivost astme (1 pregled), analgezija kod stomatoloških zahvata (1 pregled), usporedba paracetamola i ibuprofena u različitim bolnim stanjima djece (3 pregleda).

Analgezija tijekom invazivnih postupaka u nedonoščadi i novorođenčadi ispitivana je u tri sustavna pregleda, samo na paracetamolu, koji je primijenjen oralnim ili rektalnim putem, preoperativno ili postoperativno. Dva sustavna pregleda, Brady-Fryer et al. (41) i Ohlsson et al. (47) su visoke kvalitete, dok je Anand et al. (39) niske kvalitete prema AMSTAR tablici. Zaključak sustavnih pregleda je da nije dokazan utjecaj na smanjenje boli kod invazivnih zahvata u novorođenčadi (obrezivanje, vađenje krvi iz pete, asistirani porod i očni pregled). Također, zaključeno je da je biodostupnost rektalnog paracetamola manja u odnosu na oralni. Zbog manjka učinkovitosti te potencijala za razvitak nuspojava, nije preporučljivo koristiti paracetamol za analgeziju tijekom invazivnih postupaka u novorođenčadi.

Perioperativna analgezija ispitivana je u četiri sustavna pregleda na djeci koja se podvrgavaju tonzilektomiji. Prema AMSTAR tablici, Hamunen et al. (43) je niske kvalitete, Goldstein et al. (42) srednje kvalitete, a Hobson et al. (44) i Lewis et al. (46) visoke kvalitete. Djelotvornost je ispitana u tri sustavna pregleda, na paracetamolu primjenjenim oralnim ili rektalnim putem, pre-, intra- ili post-operativno. Zaključak je da je analgezija veća kada je paracetamol primjenjen oralno jer se rektalnim putem primjene ne postižu iste koncentracije u krvi, međutim analgezija nije potpuna i zahtijeva kasniju primjenu morfina, zbog čega se paracetamol ne može sam koristiti kod perioperativne analgezije. Nadalje, u sustavnom pregledu Hobson et al. nije dokazana ni statistički značajna razlika u analgeziji ukoliko se paracetamol primjenjuje po potrebi u odnosu na primjenu po zadanom planu. Sigurnost je ispitana u dva sustavna pregleda, Hobson et al. prijavljuje mučninu, povraćanje i bol u uhu kao nuspojave paracetamola, a Lewis et al. nema slučajeva perioperativnog krvarenja kod primjene paracetamola, a za ibuprofen nema zasebnog zaključka u odnosu na ostale NSAIL.

Križna osjetljivost astme uzrokovane aspirinom s neopioidnim analgeticima ispitana je u jednom sustavnom pregledu s jednim uključenim RCT-om koji ispituje paracetamol. Doza i

način primjene nisu naznačeni. Prijavljen je jedan slučaj astmatičnog odgovora. Međutim, broj ispitanika je premalen za pouzdane zaključke jer su samo 3 djeteta uključena u tu analizu. Također, sustavni pregled je niske kvalitete prema AMSTAR tablici.

Analgezija tijekom stomatoloških zahvata ispitana je u jednom sustavnom pregledu visoke kvalitete, na paracetamolu i ibuprofenu primjenjenim oralno, pre- ili post-operativno u različitim dozama. Paracetamol i ibuprofen nisu pokazali statistički značajnu analgeziju, osim preoperativne primjene ibuprofena prilikom postavljanja ortodontskog aparatića, ali uz velik rizik pristranosti studija koje su to zaključile. Samo jedna nuspojava je prijavljena – ozljeda vezana uz ugriz obraza.

Razlika u djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena ispituje se u tri sustavna pregleda. Pierce et al. (49) je niske kvalitete, a Perrott et al.(48) i Sothey et al.(50) srednje kvalitete prema AMSTAR tablici. U odnosu na prethodne, imaju znatno više uključenih RCT-ova i znatno više pacijenata. Perrott et al. i Southey et al. zaključuju da paracetamol i ibuprofen imaju sličnu učinkovitost analgezije i sigurnost primjene. Pierce et al. zaključuje da je ibuprofen jednako ili više učinkovit od paracetamola, dok u sigurnosti nema značajne razlike.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva (22). Oni se biraju na temelju njihovog javnozdravstvenog značaja, dokaza o djelotvornosti i sigurnosti te komparativne isplativosti (31). Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika koji su uključeni u SZO EML s indikacijom za liječenje boli i palijativne skrbi u djece.

U slučaju paracetamola i ibuprofena nije dokazana učinkovitost analgezije tijekom različitih zahvata (invazivnih zahvata u novorođenčadi, operativnih zahvata i stomatoloških zahvata), tj. analgezija je bila nepotpuna. Takav rezultat ne iznenađuje ako su djeca imala intenzivnu bol, s obzirom da su neopioidni analgetici namijenjeni liječenju blage do umjerene boli. Nadalje, usporedba paracetamola i ibuprofena u različitim modelima akutne boli daje rezultate koji kažu da su oni jednako djelotvorni i sigurni ili daju blagu prednost ibuprofenu.

Smjernice SZO o liječenju boli u djece navode da su paracetamol i ibuprofen namijenjeni liječenju blage boli (51). Doze paracetamola u djece do mjesec dana starosti su 5-10 mg/kg svakih 6-8 sati, od 1-3 mjeseca starosti 10 mg/kg svakih 4-6 sati, a u djece od 3 mjeseca do 12

godina starosti 10-15 mg/kg svakih 4-6 sati uz maksimalno 4 dnevne doze. Nuspojave su rijetke, a uključuju: alergijske reakcije, neutropeniju, trombocitopeniju, pancitopeniju i hepatotoksičnost u slučaju predoziranja. Interakcije s drugim lijekovima su rijetke, a uključuju neke antikonvulzive, metoklopramid i varfarin. Ibuprofen je kontraindiciran u djece mlađe od 3 mjeseca starosti. Doze ibuprofena za djecu iznad 3 mjeseca starosti su 5-10 mg/kg svakih 6-8 sati, uz maksimalnu dnevnu dozu od 40 mg/kg. Češće nuspojave su: vrtoglavica, proljev, dispepsija, glavobolja, abdominalna bol, konstipacija, flatulencija, povišen krvni tlak, osip, gastrointestinalni ulkus i krvarenje. Interakcije s drugim lijekovima su češće nego kod paracetamola, a uključuju druge neopioidne analgetike te neke antihipertenzive, kortikosteroide, neke antibiotike, neke imunosupresive, digoksin, heparin, varfarin, litij, fluoksetin, fenitoin, ritonavir i zidovudin. Smjernice ne prave razliku između načina primjene analgetika i doze. Nadalje, smjernice navode da su paracetamol i ibuprofen lijekovi prvog izbora u liječenju blage boli, bez prednosti jednog analgetika u odnosu na drugi. Preporuka koju navode je snažna, ali s lošom kvalitetom dokaza koju je podupiru. Nesigurnost dokaza je vezana uz dugotrajnu primjenu analgetika i mogućnost razvoja bubrežne i gastrointestinalne toksičnosti i krvarenja povezanih s primjenom ibuprofena (i ostalih NSAIL) te hepatotoksičnosti u slučaju paracetamola. Oba analgetika su široko dostupni i relativno jeftini (51).

Objektivna provjera djelotvornosti i sigurnosti lijekova može se provesti jedino randomiziranim kontroliranim pokusom (34). Oni se ne provode onoliko koliko bi trebali, što je posebno izraženo po pitanju djece. Liječenje boli u djece je specifično zbog tjelesnih, kognitivnih i psiholoških razlika u odnosu na odrasle te promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova. Za odgovarajuće liječenje, primjenu sigurnih i učinkovitih analgetika, potrebno je sve intervencije ispitati u djece različitih dobnih skupina (13). Sustavni pregledi potom sažimaju podatke različitih istraživača na isto pitanje, povećavajući uzorak na kojem se ispituje zbog čega pružaju najveću razinu dokaza (35). Sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) prikazuje dokaze iz postojećih sustavnih pregleda na isto pitanje, dodatno povećavajući uzorak ispitanika.

Ovaj sustavni pregled sustavnih pregleda uključio je 12 takvih istraživanja i njihova ograničenja bila su višestruka. Ukupna kvaliteta tih sustavnih pregleda nije bila zadovoljavajuća jer je 7/12 njih bilo niske ili srednje metodološke kvalitete. Nadalje, u nekima od njih nije bilo naznačeno koliko je ispitanika sudjelovalo u uključenim kliničkim pokusima, kao ni doza ili način/vrijeme primjene analiziranih lijekova u uključenim

istraživanjima. U svega polovici uključenih sustavnih pregleda procijenjena je kvaliteta uključenih kliničkih pokusa, a u 4 od tih 6 je kvaliteta uključenih istraživanja spomenuta prilikom formuliranja zaključka. Stoga je teško davati procjene o kvaliteti dokaza koji su uključeni u te sustavne preglede.

Ograničenja ovog sustavnog pregleda sustavnih pregleda jesu što vrlo vjerojatno sve indikacije vezane za liječenje boli i palijativnu skrb djece neopioidnim analgeticima indeksiranim na listi SZO EML nisu analizirane u sustavnim pregledima pa stoga nisu ni uključene u ovu analizu. Među uključenim sustavnim pregledima nije pronađeno niti jedno koje se bavilo korištenjem analiziranih analgetika u palijativnoj skrbi.

Trenutno ne postoji ni jedan sustavni pregled sustavnih pregleda literature na temu djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika u djece, što ovo istraživanje čini jedinstvenim. Temeljem dokaza iz sustavnih pregleda, djelotvornost paracetamola i ibuprofena nije dokazana za sljedeće indikacije: invazivne zahvate, perioperativnu analgeziju i analgeziju tijekom stomatoloških zahvata u djece. Sustavni pregledi o djelovanju tih analgetika u palijativnoj skrbi djece nisu pronađeni. Nije stoga moguće donijeti univerzalan zaključak da su paracetamol i ibuprofen djelotvorni za liječenje boli i palijativnu skrb djece. Postoje različite vrste boli, i takva univerzalna indikacija nije korisna za praksu. Primjerice, neki analgetici mogu biti djelotvorni za određene vrste boli, kao što su akutna nociceptivna i upalna bol, ali nedjelotvorni za liječenje kronične boli i neuropatske boli. Stoga bi bilo vrlo važno revidirati SZO EML u smislu eksplicitnog navođenja indikacija za koje su ti analgetici djelotvorni, kako bi zainteresirani dionici mogli prilagoditi svoje nacionalne liste tim informacijama.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci istraživanja su:

1) Na Osnovnoj listi lijekova za djecu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) u skupini neopioidnih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb za djecu nalaze se paracetamol i ibuprofen.
2) Sustavni pregledi o djelovanju tih analgetika u palijativnoj skrbi djece nisu pronađeni.
3) Temeljem dokaza iz sustavnih pregleda, djelotvornost paracetamola i ibuprofena nije dokazana za sljedeće indikacije: invazivne zahvate, perioperativnu analgeziju i analgeziju tijekom stomatoloških zahvata u djece.
4) Zbirna usporedba paracetamola i ibuprofena u različitim modelima akutne boli daje rezultate koji kažu da su oni jednako djelotvorni i sigurni ili daju blagu prednost ibuprofenu.
5) Ograničenja pronađenih sustavnih pregleda bila su višestruka. Ukupna metodološka kvaliteta tih sustavnih pregleda nije bila zadovoljavajuća u 7/12 uključenih sustavnih pregleda. Uočene su brojne manjkavosti u opisivanju rezultata sustavnih pregleda, kao što su manjak informacija o broju uključenih ispitanika, dozi, vremenu i načinu primjene analgetika, te vrsti boli od koje su patili ispitanici.
6) Potrebno je provesti više sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti analiziranih analgetika u djece za indikacije o boli u kojima je dvojbeno jesu li djelotvorni, kao i ispitati njihovu djelotvornost za kroničnu i neuropatsku bol i terapijski potencijal u palijativnoj skrbi.
7) Potrebno je revidirati SZO EML u smislu eksplicitnog navođenja indikacija vezanih za vrstu boli za koje su ti analgetici djelotvorni. Dokazi iz sustavnih pregleda odnose se isključivo na akutnu upalnu i nociceptivnu bol, a nije jasno mogu li djelovati na kroničnu bol i neuropatsku bol te koja je njihova uloga u palijativnoj skrbi djece.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain; [cited]; Available from: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain.

2. Pain management. Basic Definitions & Clinical Implications.; 2010 [updated 2010; cited]; Available from: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.1.html.

3. Pain Managment. Table 1: Pain Classification. 2010 [updated 2010; cited]; Available from: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/tables.html?panel=0.

4. Pain Managment. Classification of Pain. 2010 [updated 2010; cited]; Available from: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html.

5. London UC. Pain Pathways Introduction. Journal [serial on the Internet]. Date: Available from: https://www.ucl.ac.uk/anaesthesia/StudentsandTrainees/PainPathwaysIntroduction.

6. Kopf. A PN. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. Physiology of Pain. Journal [serial on the Internet]. Date: Available from: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf.

7. Pain: Hope Through Research. [cited]; Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/chronic_pain/detail_chronic_pain.htm#3084_11.

8. Treatment Planning Principles & Methods. [cited]; Available from: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session4.4.html.

9. Markman J NS. Treatment of Pain. [cited]; Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/pain/treatment-of-pain.

10. Pain Managment. Treatment Planning. [cited]; Available from: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session4.1.html.

11. boli Hdzl. Smjernice za liječenje akutne boli. [cited]; Available from: http://www.hdlb.org/publikacije/smjernice-za-lijecenje-akutne-boli/.

12. Butković D. Liječenje boli u djece. Medicus. 2014;23(2):127-37.

13. Vitezić D. Primjena lijekova u dječjoj dobi. Klinička farmakologija.

14. Cleve LV MC, Riggs ML, Bava L, Savedra M. Pain experience in children with advanced cancer. J Pediatr Oncol Nurs. 2012;29(1):28-36.

15. European Association of Palliative Care SC. Taskforce: IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. Eur J Palliat Care. 2007;14(3):109-14.

16. Jünger S VA, Milde S, Fischbach T, Zernikow B, Radbruch L. Paediatric palliative home care by general paediatricians: a multimethod study on perceived barriers and incentives. BMC Palliat Care. 2010;9:11.
17. Jünger S PT, Pestinger M, Kern M, Zernikow B, Radbrunch. Barriers and needs in Paediatric Palliative home care in Germany: a qualitative interview study with Professional experts. BMC Palliat Care. 2010;9:10.
18. Beyer JE SL. Home treatment of pain for children and adolescents with sickle cell disease. Pain Manag Nurs. 2004;5(3):126-35.
19. Kashikar-Zuck S GK, Powers SW, Vaught MH, Hershey AD. Depression and functional disability in chronic pediatric pain. Clin J Pain. 2001;17(4):341-9.
20. Kashikar-Zuck S VM, Goldschneider KR, Graham TB, Miller JC. Depression, coping, and functional disability in juvenile primary fibromyalgia syndrome. J Pain. 2002;3(5):412-9.
21. Tsao JCI MM, Kim SC, Zeltzer LK. Anxiety sensitivity and health-related quality of life in children with chronic pain. J Pain. 2007;8(10):814-23.
22. WHO. Essential medicines and health products. 2015 [updated 2015; cited]; Available from: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/.
23. WHO Model Lists of Essential Medicines. 2015. [updated 2015.; cited]; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
24. WHO. The Selection and Use of Essential Medicines. 2015 [updated 2015; cited]; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/.
25. Purgato M, & Barbui, C. What is the WHO essential medicines list? Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2012;21(4):343-5.
26. 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. PLoS One. 2014.;9(10).
27. 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.
28. Coelho HL, Rey, L. C., Medeiros, M. S., Barbosa, R. A., Cruz Fonseca, S. G., & Costa, P. Q. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines Jornal de Pediatria. 2013;89(2):171-8.

29. Mustafa AA, & Kowalski, S. R. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. Libyan J Med. 2010;5.
30. Kishore SP, & Herbstman, B. J. Adding a medicine to the WHO model list of essential medicines. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2009.;85(3):237-9.
31. WHO Expert Committees. 2015. [updated 2015.; cited]; Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/.
32. suradnici MMi. Uvod u znanstveni rad u medicini. Hijerarhijske razine dokaza i snage preporuke. Medicinska naklada; 2013.
33. Francetić I VD. Klinička farmakologija. Smjernice i medicina utemeljena na dokazima. Medicinska naklada; 2014.
34. Concato J SN, Horwitz RI. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. New England Journal of Medicine. 2000;342:1887-92.
35. suradnici MMi. Uvod u znanstveni rad u medicini. Sustavni pregled. Medicinska naklada; 2013.
36. K S Khan RK, J Kleijnen, G Antes. Five steps to conducting a systematic review. Journal of the Royal Society of Medicine. 2003(96(3)):118-21.
37. Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. [cited]; Available from: http://www.whocc.no/.
38. al. OSe. Systematic reviews explained: AMSTAR – How to tell the good from the bad and the ugly. OHDM.12(1).
39. Anand K.J.S. JCC, Oberlander T.F., Taddio A. , Tutar Lehr V., Walco G.A. Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate. Clinical Therapeutics. 2005.;27(6):844-76.
40. Ashley P.F. PS, Moles D.R., Anand P., Behbehani A. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.(9).
41. Brady-Fryer B. WN, Lander J.A. Pain relief for neonatal circumcision. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004.(3).
42. Goldstein L.H. BM, Berkovitch M., Kozer E. Effectivnes of oral vs rectal acetaminophen. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine. 2008.;162(11):1042-6.
43. Hamunen K. KV. Systematic review on analgesics given for pain following tonsillectomy in children. Pain. 2005.;117:40-50.

44. Hobson A. WPJ, Conlon J.A. . As required versus fixed schedule analgesics administration for postoperative pain in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.(2).
45. Jenkins C. CJ, Hodge L. . Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. British Medical Journal. 2004.;328.
46. Lewis S.R. NA, Cardwell M.E., Siviter G., Smith A.F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in pediatric tonsillectomy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013.(7).
47. Ohlsson A. SPS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.(6).
48. Perrott D.A. PT, Goodenough B., Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. Archives of Pediatric and Adolescent Medicine. 2004.;158:521-6.
49. Pierce C.A. VB. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. The Annals of Pharmacotherapy. 2010.;44:489-506.
50. Southey E.R. S-WK, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. Current Medical Research and Opinion. 2009.;25(9):2207-22.
51. WHO, editor. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva; 2012.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva. Oni se biraju na temelju njihovog javnozdravstvenog značaja, dokaza o djelotvornosti i sigurnosti te komparativne isplativosti. Na Osnovnoj listi lijekova za djecu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) u skupini neopioidnih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb nalaze se paracetamol i ibuprofen. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika koji su uključeni u SZO EML s indikacijom za liječenje boli i palijativnu skrb u djece.

Materijal i metode: Pretražene su baze podataka: EMBASE, MEDLINE, CDSR i DARE. Nakon dvostrukog neovisnog probira naslova i sažetaka analizirani su cjeloviti tekstovi potencijalno uključivih sustavnih pregleda. Provedena je opisna analiza uključenih sustavnih pregleda te su podatci iz uključenih sustavnih pregleda prikazani u tablicama. Metodološka kvaliteta sustavnih pregleda analizirana je koristeći AMSTAR ljestvicu za procjenu kvalitete sustavnih pregleda.

Rezultati: Uključeno je 12 sustavnih pregleda, objavljenih između 2004.-2015. Nije dokazana učinkovitost analgezije paracetamolom i ibuprofenom tijekom različitih zahvata (invazivnih zahvata u novorođenčadi, operativnih zahvata i stomatoloških zahvata). Sustavni pregledi o djelovanju paracetamola i ibuprofena u palijativnoj skrbi djece nisu pronađeni. Pronađeni dokazi iz sustavnih pregleda odnose se isključivo na akutne vrste boli koje se mogu opisati kao nociceptivna i/ili upalna bol. Usporedba paracetamola i ibuprofena u različitim modelima akutne boli pokazuje da su jednako djelotvorni i sigurni ili daju blagu prednost ibuprofenu. Ukupna kvaliteta tih sustavnih pregleda nije bila visoka u 7/12 uključenih sustavnih pregleda.

Zaključci: Ograničenja pronađenih sustavnih pregleda bila su višestruka. Potrebno je provesti više sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti paracetamola i ibuprofena u djece za indikacije vezane za bol kod kojih su dokazi nedosljedni, indikacije vezane za kroničnu i neuropatsku bol, kao i ispitati njihovu terapijsku ulogu u palijativnoj skrbi. Također, potrebno je revidirati SZO EML u smislu eksplicitnog navođenja indikacija za koje su ti analgetici djelotvorni jer dokazi upućuju da nisu djelotvorni za sve vrste boli.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Efficacy and safety of nonopioid analgesics for pain and palliative care in children indexed on World Health Organization's Essential Medicines List.

Objectives: The World Health Organization (WHO) has defined essential drugs as those that satisfy the priority health care needs of the population. They are selected based on their significance for public health, evidence on efficacy and safety and comparative cost-effectiveness. The aim of this study was to analyse the evidence from systematic reviews of the efficacy and safety of nonopioid analgesics that are included in WHO's Essential Medicines List (WHO EML) for the treatment of pain and palliative care in children, and those are acetaminophen and ibuprofen.

Patients and Methods/Material and Methods: Databases EMBASE, MEDLINE, CDSR and DARE were searched. Two reviewers independently screened literature search results and extracted data from included studies. Descriptive analysis was conducted and data from included systematic reviews presented in the tables. The methodological quality of systematic reviews was analysed using AMSTAR scale for assessing the quality of systematic reviews.

Results: The included 12 systematic reviews were published between 2004-2015. Effectivness of analgesia with acetaminophen and ibuprofen during various procedures (invasive procedures in newborns, surgery and dental procedures) was not proven. Systematic reviews of efficacy and safety of acetaminophen and ibuprofen in palliative care in children were not found. Evidence from systematic reviews were related only to acute pain that can be described as nociceptive and/or inflammatory pain. Comparison of acetaminophen and ibuprofen in different models of acute pain shows that they are equally effective and safe, or give slight advantage to ibuprofen. The overall quality of these systematic reviews was not high in 7/12 included systematic reviews.

Conclusion: Multiple limitations were found in systematic reviews. More systematic reviews on efficacy and safety of acetaminophen and ibuprofen for children should be conducted in indications related to pain in which evidence is incosistent, indications related to chronic and neuropathic pain as well as to examine their therapeutic role in palliative care. Also, it is necessary to revise the WHO EML in terms of explicit mention of indications for which these analgesics are effective, because the evidence suggests that they are not effective for all types of pain.