

# Analiza djelotvornosti i sigurnosti neopioidnih analgetika u skupini lijekova za bol i palijativnu skrb za odrasle na listi osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

---

Tokić, Ana

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:167:853104>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Tokić**

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

**Diplomski rad**

**Akademski godina:**

2015./2016.

**Mentorica:**

izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

**Split, listopad 2016.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Tokić**

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

**Diplomski rad**

**Akademski 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  
**Pomoć pri izradi:** Marina Biočić, Andrija Babić

### **ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI NEOPIOIDNIH ANALGETIKA U SKUPINI LJJEKOVA ZA BOL I PALIJATIVNU SKRB ZA ODRASLE NA LISTI OSNOVNIH LJJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE**

Ana Tokić, broj indeksa: 38

**Sažetak:** Acetilsalicilna kiselina, paracetamol i ibuprofen su analgetici navedeni u Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje boli i palijativnu skrb odraslih. Cilj ovog istraživanja je bio analizirati dokaze iz sustavnih pregleda s meta-analizom o djelotvornosti i sigurnosti tih analgetika za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih.

Pretražene su četiri baze podataka: MEDLINE, EMBASE, CDSR i DARE. Napravljen je dvostruki neovisni probir naslova/sažetaka i zatim cjelovitih tekstova kako bi se uključili relevantni sustavni pregledi koji sadrže barem jednu meta-analizu vezanu za intenzitet boli i sigurnost lijeka. Procjena metodološke kvalitete sustavnih pregleda je analizirana uz pomoć AMSTAR ljestvice.

Uključena su 43 sustavna pregleda koja su objavljena u vremenskom razdoblju od 1996. do 2015. godine. Dokazana je djelotvornost ASK za postporodajnu bol, postoperativnu bol, dentalnu bol i za različite modele boli, ali ne za primarnu dismenoreju. Također je dokazan najveći broj nuspojava uz primjenu ASK kao što je iritacija želuca i pospanost. Za ibuprofen je dokazana djelotvornost u svim studijama osim u studiji koja je analizirala analgeziju tijekom umetanja intrauterine kontracepcije. Za liječenje fibromijalgije nema dovoljno dokaza. Ibuprofen se pokazao djelotvornijim od paracetamola, ali će češće izazvati nuspojave. Najveći broj sustavnih pregleda je analizirao paracetamol koji je uglavnom pokazao manju djelotvornost u ispitivanim indikacijama. Za ublažavanje boli tijekom prehlade je ista djelotvornost kao kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, a može se koristiti za liječenje dentalne i postoperativne boli. Nuspojave su blagog intenziteta. Kvaliteta pronađenih dokaza je procijenjena kao srednja.

Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti ASK, paracetamola i ibuprofena kao terapije za nociceptivnu i upalnu bol su zadovoljavajuće kvalitete te su pokazali u većini slučajeva opravdanost primjene. Primjena navedenih analgetika kao zasebnih lijekova za liječenje boli u neuropatskoj boli, kroničnoj boli, kao i u palijativnoj skrbi je upitna zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti. Osnovnu listu lijekova SZO trebalo bi revidirati na način da se navedu indikacije za koja stanja su navedeni analgetici dokazano djelotvorni.

**Ključne riječi:** bol, analgezija, palijativna skrb, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, paracetamol

**Rad sadrži:** 111 stranica, 1 slika, 45 tablica, 0 priloga, 90 literaturnih referenci

**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:** 03.10.2016.

**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 Split, 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 assistance:** Marina Biočić, Andrija Babić

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

Ana Tokić, index number 38

**Summary:** Acetylsalicylic acid (ASA), paracetamol and ibuprofen are analgesics listed in the *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines* (WHO EML) for relieving pain and palliative care in adults. The aim of this study was to analyse evidence from systematic reviews with meta-analysis on efficacy and safety of those analgesics for pain and palliative care in adults.

Four databases were searched: MEDLINE, EMBASE, CDSR and DARE. Independent duplicate screening of bibliographic records and retrieved full texts was conducted in order to find relevant systematic reviews containing at least one meta-analysis on pain and safety of studied medicines. Methodological quality of included systematic reviews was analysed using the AMSTAR scale.

There were 43 systematic reviews included, published from 1996 till 2015. The efficacy of ASA was proven for pain after childbirth, postoperative pain, dental pain and many other different models of pain, but not for primary dysmenorrhea. Moreover, high number of side effects was reported as a result of taking ASA, such as irritation of stomach and insomnia. For ibuprofen, the efficacy was proven in all the included studies except the one analysing analgesia during implantation of intrauterine contraception. For treatment of fibromyalgia there was not enough evidence. Ibuprofen proved to be more efficacious than paracetamol, but it often causes side effects. The highest number of systematic reviews analysed paracetamol which mainly showed lower efficacy in the studied indications. When it comes to treatment of pain during common cold, the efficacy was the same as with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and it can be used for treating dental pain and postoperative pain. The side effects were minor. Quality of evidence from included systematic reviews was moderate. Evidence from systematic reviews about efficacy and safety of ASA, paracetamol and ibuprofen as a therapy for nociceptive and inflammatory pain is of satisfactory quality and their use in the majority of analysed indications is justified. The role of these analgesics for managing neuropathic pain, chronic pain, as well as their role in palliative care is unclear due to lack of evidence of efficacy from systematic reviews. The WHO EML should be revised in order to specify the indications for which these analgesics have been proven as effective.

**Key words:** pain, analgesia, palliative care, acetylsalicylic acid, ibuprofen, paracetamol

**Thesis contains:** 111 pages, 1 figure, 45 tables, 0 supplements, 90 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:** 03.10.2016.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited 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. Bol .....	1
1.1.1. Vrste boli.....	1
1.1.2. Mehanizmi boli .....	2
1.2. Liječenje boli .....	3
1.2.1. Opioidni analgetici.....	4
1.2.2. Neopioidni analgetici .....	5
1.2.3. Adjuvantni analgetici .....	7
1.3. Važnost liječenja boli u palijativnoj skrbi .....	7
1.4. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) .....	9
1.5. Ispitivanje djelotvornosti lijekova .....	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	12
3. METODE .....	13
3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije.....	13
3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka.....	14
3.4. Probir i uključivanje studija.....	17
3.5. Vađenje podataka.....	17
3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja .....	17
3.7. Analiza podataka .....	18
4. REZULTATI.....	19
4.1. Rezultati pretraživanja literature.....	19
4.2. Prikaz uključenih studija .....	20
4.2.1. Analgezija tijekom umetanja intrauterine kontracepcije .....	20
4.2.2. Liječenje primarne dismenoreje.....	22
4.2.3. Analgezija za postporođajnu bol.....	28
4.2.4. Analgezija za glavobolju.....	31
4.2.5. Analgezija postoperativne boli.....	36
4.2.6. Analgezija postoperativne dentalne boli .....	50

4.2.7. Analgezija kod osteoartritisa.....	62
4.2.8. Analgezija kod križobolje .....	74
4.2.9. Analgezija kod fibromijalgije .....	77
4.2.10. Analgezija kod prehlade.....	78
4.2.11. Analiza analgetskog djelovanja u različitim modelima boli .....	82
4.2.12. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda.....	88
5. RASPRAVA.....	95
6. ZAKLJUČAK .....	99
7. SAŽETAK.....	100
8. SUMMARY .....	101
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	102

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici na strpljenju, uloženom vremenu i trudu, pomoći pri odabiru teme te savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada. Također hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci, ljubavi i razumijevanju.



# 1. UVOD

## 1.1. Bol

Bol je subjektivno iskustvo s dva komplementarna aspekta. Jedan je lokaliziran osjećaj u određenom dijelu tijela, a drugi je neugoda različite jačine obično povezana s radnjama kojima je cilj smanjivanje ili prekid te neugode (1).

Svaki pojedinac uči primjenu riječi bol kroz vlastita iskustva vezana uz ozljede koje je imao ranije u životu. Prema definiciji Svjetskog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP), bol je neugodni osjetilni i emocionalni doživljaj koji je povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (2).

Bol predstavlja jedan obrambeni mehanizam. Aktivirat će niz patofizioloških promjena u organizmu te tako smanjiti aktivnost oštećenog tkiva i olakšati cijeljenje ozljede. Doživljaj boli ovisi o neurofiziološkim mehanizmima te kognitivnim i emotivnim odrednicama (3). Mnogi ljudi opisuju da trpe bol u odsutnosti oštećenja tkiva, što se obično događa zbog psiholoških razloga ili zbog nemogućnosti dijagnostičkih metoda koje su nam trenutno dostupne da otkriju uzrok boli. Bol je subjektivno iskustvo, koje se ni na koji objektivan način ne može izmjeriti, tako da se drži da je bol sve ono što bolesnik kaže da je bol. Ta definicija izbjegava prikazati izravnu vezu između boli i podražaja (2).

### 1.1.1. Vrste boli

Unutar perifernog i središnjeg živčanog sustava djeluju višestruki molekularni i stanični mehanizmi koji sudjeluju u nastanku različitih vrsta boli (4). Bol se može razvrstati prema određenim značajkama. Prema fiziologiji bol može biti nociceptivna, neuropatska i upalna (5).

Nociceptivna bol nastaje stimulacijom nociceptora koji se nalaze u koži i dubokim tkivima. Može nastati kemijskim, toplinskim i mehaničkim oštećenjem te se još dijeli na somatsku i visceralnu bol. Neuropatska bol je uzrokovana oštećenjem ili disfunkcijom somatosenzornog živčanog sustava, a može biti periferna i centralna. Upalna bol je rezultat aktivacije i senzitivacije nociceptivne boli različitim medijatorima koji se oslobađaju na mjestu upale tkiva (6).

Intenzitet boli može biti blag, umjeren i težak. Za procjenu intenziteta boli koriste se različite ljestvice, od kojih najčešće vizualno-analogni ljestvica i numerička ljestvica s brojevima od 0 do 10. Prema duljini trajanja bol može biti akutna (bol traje kraće od 3 mjeseca) i kronična (bol traje duže od 3 od mjeseca te se može ponovno pojaviti nakon ozdravljenja tkiva) (7).

Bol se još može podijeliti prema vrsti uključenog tkiva (koža, mišići, unutarnji organi, zglobovi, tetive, kosti), sindroma (rak, migrena itd.) te posebnih razmatranja (psihološko stanje, dob, spol, kultura) (5).

### 1.1.2. Mehanizmi boli

Mehanizam boli se sastoji od četiri procesa: transdukcije, kondukcije, transmisije i percepcije. Podražaj nociceptora se pretvori u akcijski potencijal koji se prenosi kroz akson neurona za bol do stražnjih rogova kralježnične moždine, a dalje informacija putuje u mozak. S jednog neurona na drugi se sinaptički provodi i modulira osjet, a spoznaja boli se događa u somatosenzornoj kori velikoga mozga (3).

Nociceptori su receptori za bol koji su podraženi samo kada intenzitet podražaja doseže do štetnih raspona. Imaju biofizička i molekularna svojstva koja im omogućuju selektivno otkrivanje potencijalno štetnih podražaja. Postoje dvije glavne vrste nociceptora. Mijelinizirana (A $\delta$ ) vlakna provode dobro lokaliziranu brzu bol dok nemijelinizirana vlakna C provode slabo lokaliziranu sporu bol te su manjeg promjera. Natrijski i kalijski kanali su odgovorni za stvaranje akcijskog potencijala (8).

Kationske kanale mogu potaknuti različiti čimbenici poput hladnoće, topline, kemijskih tvari ili mehaničke sile. Ulaskom natrijevih i kalcijevih iona u završetke aksona dolazi do depolarizacije membrane i otvaranja Na-kanala ovisnih o naponu. Na<sup>+</sup> ulazi u akson te se stvara akcijski potencijal koji se širi do kralježnične moždine. Glutaminska kiselina je glavni neurotransmiter koji s nociceptivnih vlakana prenosi osjet boli na sekundarne neurone. Aksoni sekundarnih neurona prenose podražaj u mozak uzlaznim putevima (3).

Spinotalamični put preko talamusa završava u somatosenzornoj kori mozga gdje se percipira brza i dobro lokalizirana bol. Spinoretikularni put daje ogranke hipotalamusu, limbičnom sustavu i prefrontalnoj regiji te percipira bol uz emotivne i kognitivne sastavnice.

Osjet boli mogu potiskivati neškodljive somatosenzorne poruke, inhibicijski neurotransmiteri  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA) i glicin te različiti endogeni opioidi (enkefalin,  $\beta$ -

endorfin). Pojačavanje osjeta boli može nastati procesima centralne senzibilizacije ili smanjenjem potiskivanja boli (3).

## 1.2. Liječenje boli

Liječenje boli treba biti racionalno, uravnoteženo i multimodalno. Za liječenje boli koriste se nefarmakološke i farmakološke metode. Također je za bolji učinak moguće kombinirati lijekove, odgovarajuće invazivne intervencije (npr. injekcije ili operacije), rehabilitaciju i psihološke intervencije (9).

Nefarmakološke metode mogu biti određene fizikalne tehnike ili kognitivno-bihevioralni pristupi. Fizikalne tehnike uključuju primjenu topline i hladnoće, masaže, vježbe, transkutanu električnu stimulaciju živaca (TENS) i kirurške metode. Cilj je smanjiti bol mijenjanjem fiziološkog odgovora kojim će se pružiti pacijentu osjećaj kontrole nad boli. Kognitivno-bihevioralni pristupi uključuju tehnike kao što su pasivne relaksacije s mentalnim slikama, distrakcija, progresivno opuštanje, mehanizam povratne sprege (engl. *biofeedback*), hipnoza i terapija glazbom. Pacijentima se pomaže u razumijevanju njihove boli te im se pomaže da promijene percepciju boli i svoje ponašanje u suočavanju sa stresom (9).

Farmakoterapija ima dva primarna cilja. Prvi je smirivanje simptoma i mogućnost održavanja funkcije dok se drugi temelji na usporavanju ili prekidu procesa koji oštećuju tkivo (10). Za liječenje blage do umjerene akutne boli najčešće se koristi nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) ili paracetamol. Ako je bol umjerena ili vrlo intenzivna, u liječenje je potrebno dodati opioidni analgetik. Jaka akutna bol je najčešće visceralnog podrijetla (pankreatitis, infarkt, plućna embolija i sl.) ili je vezana uz politraumu i slične ozljede. Liječenje se uvijek preporučuje započeti blagim opioidom, a morfin se iz te skupine može izdvojiti kao „zlatni standard“. U liječenju kronične boli potrebno je smanjiti bol i afektivni stres, obnoviti funkciju, omogućiti spavanje bolesniku i poboljšati sve što je bol poremetila. Ta vrsta boli zahtjeva dugotrajniju terapiju u kojoj se koristi kombinacija opioida s NSAID-om ili paracetamolom. Na taj se način postiže sinergistički učinak koji omogućuje smanjenje doza i toksičnih učinaka tih lijekova (6).

Liječenje maligne boli treba biti usklađeno sa smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Ako se bol pojavi, potrebna je brza oralna primjena lijekova odgovarajućim redoslijedom. Prvo se primjenjuju neopiodni analgetici (aspirin i paracetamol) i po potrebi

blagi opioidi (kodein). Ako se bol ne ublaži, dodat će se jaki opioid kao što je morfin. Za umirivanje strahova i tjeskobe koristi se adjuvantna terapija. Lijekovi se ne daju na zahtjev već svako 3-6 sati. Taj pristup davanja lijekova u tri koraka u pravoj dozi i u pravo vrijeme je jeftiniji i 80-90% učinkovitiji. Ponekad se primjenjuju i kirurški zahvati na odgovarajućim živcima može ublažiti bol ako lijekovi nisu u potpunosti učinkoviti, ali taj pristup je upitne djelotvornosti. U slučaju maligne boli u djece, SZO preporučuje samo prva dva koraka. Ljestvica liječenja boli SZO danas se preporučuje i za akutnu i kroničnu nemalignu bol, a ne samo za malignu, kao vrsta smjernica o lijekovima koji se daju u pojedinoj fazi boli, ovisno o intenzitetu (11).

### 1.2.1. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici su lijekovi koji djeluju na opioidne  $\mu$  ( $\mu$ ), kapa ( $\kappa$ ) i delta (delta) receptore. Ti receptori predstavljaju podtipove opioidnih receptora G-proteina koji imaju homologan slijed aminokiselina (12). Inhibicijom utoka  $Ca^{2+}$ , hiperpolarizacijom i otvaranjem kalijevih kanala se sprječava otpuštanje neurotransmitera i prijenosa boli u različitim neuralnim putevima (13). Opioidni peptidi i njihovi receptori se nalaze u nociceptivnoj neuralnoj mreži kao dodatak ciljnim regijama središnjeg živčanog sustava (12).

U opioidne lijekove se ubrajaju puni i parcijalni agonisti te antagonisti opioidnih receptora. Većina lijekova iz te skupine dobro se apsorbira nakon subkutane, intramuskularne i oralne primjene. Kod oralne primjene je izražen učinak prvog prolaska kroz jetru pa doza lijeka mora biti viša od parenteralne doze. Bioraspoloživost opioida ovisi o fiziološkim i kemijskim čimbenicima. Različitim afinitetom se vežu na proteine plazme, ali brzo napuštaju krv. U najvišim koncentracijama se nakupljaju u dobro prokrvljenim tkivima (mozak, pluća, jetra i sl.). Pri čestim primjenama visokih doza moguća je akumulacija ovih lijekova. Izlučuju se uglavnom bubregom u obliku polarnih metabolita (glukuronida). Opioidi postižu snažan analgetski učinak tako da inhibiraju otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitera iz primarnih aferentnih neurona. Kod sistemske primjene djeluju na uzlazne i silazne putove prijenosa boli. Većina opioidnih analgetika djeluje putem  $\mu$ -receptora. Opioidi imaju niz učinaka na središnji živčani sustav, kao što su analgezija, euforija, sedacija, depresija disanja, mioza, supresija kašlja, ukočenost trupa, mučnina, povraćanje i regulacija temperature (14).

Česte nuspojave opioidnih lijekova uključuju sedaciju, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, konstipaciju, fizičku i psihičku ovisnost, toleranciju i respiratornu depresiju. Fizička i psihička ovisnost predstavljaju klinički problem koji se može spriječiti pravilnim propisivanjem. Manje česte nuspojave mogu uključivati odgođeno pražnjenje želuca, hiperalgeziju, imunološku i hormonalnu disfunkciju, ukočenost mišića i mioklonus. Najčešće nuspojave su konstipacija i mučnina (15).

Specifični lijekovi koji se upotrebljavaju mogu biti:

- jaki agonisti: fenantreni (mofrin i analozi), fenilheptilamin (metadon), fenilpiperidini (fentanil), morfani (levorfanol),
- blagi do umjereni agonisti: fenantreni (kodein), fenilheptilamini (propoksifen), fenilpiperidini (difenoksilat, loperamid),
- opioidi s miješanim učinkom na receptore: fenantreni (buprenorfin), morfinani (butorfanol), benzomorfolini (pentazocin),
- raznovrsni opioidi: tramadol, tapentadol,
- opioidni antagonisti: nalokson, naltrekson, nalmefen (14).

### 1.2.2. Neopioidni analgetici

Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) i paracetamol dovode do analgezije inhibicijom jedne od tri izoforme enzima ciklooksigenaze (COX). Time se zaustavlja pretvaranje arahidonske kiseline u cikličke endoperoksidaze od kojih su izgrađeni prostaglandini (16).

COX-1 je konstitutivni enzim koji nastaje u zdravoj stanici u normalnim uvjetima, a važnu ulogu ima u zaštitnoj funkciji prostaglandina (stvaranje želučane sluzi i održavanje protoka krvi) (6). COX-2 je inducibilni enzim povezan s upalom. Oslobađa upalne medijatore te ima fiziološko djelovanje u procesima prilagodbe (npr. zacjeljivanje rana). Fiziološki se nalazi u leđnoj moždini, bubrezima i maternici. Inhibicija COX-2 enzima je ključno mjesto djelovanja neopioidnih analgetika dok inhibicija COX-1 enzima najčešće dovodi do nuspojava (17). Različiti NSAID-i mogu dodatno inhibirati kemotaksiju, smanjiti stvaranje interleukina-1, slobodnih radikala, superoksida te ometati unutarstanična zbivanja ovisna o kalciju. Većinom su reverzibilni inhibitori osim aspirina koji ireverzibilno acetilira i blokira COX. Svi neopioidni analgetici u različitom stupnju će djelovati analgetski, protuupalno i antipiretski.

Agregaciju trombocita inhibiraju svi osim COX-2 selektivnih tvari i neacetiliranih salicilata (10). Antipiretičko djelovanje se temelji na regulaciji centra za temperaturu u hipotalamusu. Paracetamol nema protuupalno djelovanje jer ne inhibira COX na periferiji već samo u mozgu. Ima manje nuspojave te je analgetik prvog izbora u liječenju blage do umjerene boli (6).

Kemijska raznolikost neopioidnih analgetika je odgovorna za različitu farmakokinetiku. Svi NSAID, osim nabumetona koji je keton i predlijek, su slabe organske kiseline. Nakon oralne primjene, apsorpcija većine je dobra i hrana neće utjecati na bioraspoloživost lijeka.

Metaboliziraju se preko CYP3A4 ili CYP2C koji pripadaju enzimskom sustavu P450 u jetri. Najvećim dijelom se izlučuju bubregom. Za albumine (proteine u plazmi) se vežu u velikom postotku ( $\approx 98\%$ ) (10).

Neopioidni analgetici mogu se razvrstati u više skupina:

- acetilsalicilna kiselina,
- neacetilirani salicilati: magnezijev kolin salicilat, natrijev salicilat, salicil salicilat,
- selektivni COX-2 inhibitori: celekoksib, meloksikam,
- neselektivni COX inhibitori: diklofenak, diflunisal, etodolak, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, nabumeton, naproksen, oksaprozin, piroksikam, sulindak, tolmetin,
- ostali NSAID: azapropazon, karprofen, meklofenamat, nimesulid, tenoksikam (10).

Štetni učinci su uglavnom slični za sve NSAID-e:

1. Probavni sustav: dispepsija, mučnina, abdominalna bol, povraćanje, ulkusi ili krvarenje (10).

Najmanji relativni rizik ima ibuprofen, dok veliki rizik od razvoja probavnih nuspojave imaju indometacin i piroksikam. Čimbenici rizika za nastanak su starija životna dob, prethodna anamneza ulkusa ili krvarenja i istovremena primjena kortikosteroida i antikoagulanasa (6).

2. Kardiovaskularni sustav: retencija soli i vode, hipertenzija, edemi, kronično zatajenje srca (10). NSAID smanjuju antihipertenzivni učinak jer ulaze u značajne interakcije s  $\beta$ -blokatorima,  $\alpha$ -blokatorima, ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora i diureticima. Indometacin, piroksikam, naproksen i rofekoksib imaju najveći učinak na povećanje krvnog tlaka (6).

3. Središnji živčani sustav: omaglica, glavobolja, šum u uhu (10). Povećan je rizik od tranzitornog ishemijskog napadaja/cerebrovaskularnog infarkta (6).

4. Bubreg: zatajenje bubrega, hiperkalijemija, smanjena bubrežna funkcija, proteinurija (10).

5. Jetra: zatajenje jetre, poremećeni funkcionalni testovi (10).
6. Krv i krvotvorni organi: trombocitopenija, neutropenija, aplastična anemija (10).  
Metamizol može uzrokovati agranulocitozu, često s fatalnim ishodom (6).
7. Reakcije preosjetljivosti: anafilaktični šok, bronhospazam, astma, simptomi rinitisa, svrbež.  
Istodobna primjena više neopioidnih lijekova nema aditivni analgetički učinak (6).

### **1.2.3. Adjuvantni analgetici**

Adjuvantni analgetici su lijekovi kojima primarna indikacija nije bol, a imaju analgetska svojstva u nekim bolnim stanjima kod maligne i nemaligne boli. Višenamjenski adjuvantni analgetici su antidepresivi, kortikosteroidi, alfa(2)-adrenergički agonisti, neuroleptici. Ostali su specifični za neuropatsku bol (antikonvulzivi, lokalni anestetici, antagonisti N-metil-D-aspartat receptora), bol u kostima (kalcitonin, bifosfonati, radiofarmaceutici), mišićno-koštano bol (miorelaksansi) ili bol kod opstrukcije crijeva (oktreotid, antikolinergici) (18).

### **1.3. Važnost liječenja boli u palijativnoj skrbi**

Palijativna skrb je pristup koji poboljšava kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji koje se suočavaju sa smrtonosnom bolešću. Taj pristup obuhvaća prevenciju, ublažavanje patnje, rano prepoznavanje i besprijekornu procjenu bolesti te liječenje boli i drugih problema (fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih) (19).

Palijativna skrb:

- pruža olakšanje od bolova i ostalih psihičkih simptoma,
- potvrđuje život i predstavlja smrt kao normalan proces,
- ne namjerava ubrzati ili odgoditi smrt,
- integrira psihološke i duhovne aspekte njege bolesnika,
- pruža sustav potpore bolesnicima kako bi im pomogli što aktivnije živjeti do smrti,
- pruža sustav potpore obitelji kako bi mogli što lakše ovladati situacijom,
- koristi timski pristup za rješavanje potreba bolesnika i njihovih obitelji, uključujući žalovanja i savjetovanje ukoliko je potrebno,
- poboljšat će kvalitetu života, a može i pozitivno utjecati na tijek bolesti,

- može se primijeniti u ranom početku bolesti s drugim terapijama koje namjeravaju produžiti život (kemoterapija ili terapije zračenjem). Uključuje ispitivanja koja su potrebna za bolje razumijevanje i rješavanje opasnih kliničkih komplikacija (19).

Dobra kontrola boli u kombinaciji s iskusnom psihosocijalnom i duhovnom potporom će pružiti temelj na kojem bolesnici mogu individualno graditi život po vlastitom izboru. Ta funkcija palijativne skrbi i zdravstvene zaštite će podržati bolesnikove odrednice kvalitete i omogućiti njihovu provedbu u najvećoj mogućoj mjeri (20).

Bol je jedan od najčešćih simptoma koji se javljaju u naprednim bolestima i kojeg se ljudi najviše boje. Visokokvalitetna kontrola boli jednako je važna kako bi se zaštitila i obitelj od stresa te savladala patološka tuga prema voljenima (21).

Ublažavanje patnje je bitan cilj medicinske skrbi. Ukupna bol je zbroj bolesnikove fizičke, psihološke, socijalne i duhovne boli. Taj koncept je ključan za procjenu i dijagnozu boli i patnje. Zbog psihološke tjeskobe, nedostatka socijalne podrške i fizičke boli koje su povezane, liječenje ukupne boli na kraju života je od velike važnosti. Bolesnik pri kraju života može doživjeti ekstremne simptome koji uključuju jaku bol. Izvor je velikih problema za bolesnika i obitelj jer može pogoršati druge simptome (22).

Neliječena bol aktivira hipofizno-adrenalnu os koja može potisnuti imunološki sustav i dovesti do postkirurških infekcija i lošeg zacjeljivanja rana. Aktivacija simpatikusa može imati negativne učinke na kardiovaskularni, gastrointestinalni i bubrežni sustav. Povećana je sklonost javljanju nuspojava (ileus, srčana ishemija) te se smanjuje pokretljivost pacijenta (opasnost od duboke venske tromboze, plućne embolije i upale pluća). Neliječena bol može biti posebno štetna za bolesnike s metastatskim rakom. Stres i bol mogu suprimirati imunološki sustav. Smanjit će se funkcija NK stanica koje kontroliraju metastaze i sprečavaju rast tumora. Psihološka reakcija na bol uključuje anksioznost i depresiju. Nesposobnost za bijeg od boli može stvoriti osjećaj bespomoćnosti i apatije (23).

Opioidni analgetici su standard skrbi za liječenje umjerene do jake boli u bolesnika s uznapredovalom bolešću. Glavna prepreka za njihovo korištenje na kraju života je često prisutan nepotreban strah kako opioidni analgetici izazivaju respiratorne depresije i ubrzavaju smrt. Ti učinci nisu uobičajeni ako se opioidni analgetici daju u odgovarajućim dozama. Kliničari koji se brinu za kronične bolesnike i za one na kraju života trebaju steći određene kompetencije u kontroliranju boli (22).



## 1.4. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira osnovne lijekove kao one koji zadovoljavaju prioritetnu potrebu zdravstvene skrbi stanovništva (24). Lijekovi za uvrštavanje u listu odabiru se ovisno o njihovom javno zdravstvenom značaju, dokazu o djelotvornosti i sigurnosti te usporedbi isplativosti. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines*, SZO EML) ažurira se svake dvije godine od 1977. Najnovije verzije su 19. SZO EML za odrasle i 5. SZO EML za djecu, ažurirane u travnju 2015. (25). SZO navodi da su lijekovi za uključenje u SZO EML odabrani kroz procese utemeljene na dokazima u kojima su kvaliteta, sigurnost, učinkovitost i isplativost ključni kriteriji za odabir (26). Ideja o postojanju SZO EML pokazuje da uporaba ograničenog broja dobro poznatih i troškovno isplativih lijekova može poboljšati dugoročnu opskrbu medicine, niže troškove i omogućiti bolju provedbu zdravstvene skrbi (27).

Koncept popisa modela osnovnih lijekova prihvaćen je u mnogim zemljama i ima višestrukih izvješća u literaturi gdje se uspoređuju nacionalna lista osnovnih lijekova sa SZO EML (28-31).

Svatko može podnijeti zahtjev za stavljanje ili uklanjanje lijeka iz SZO EML (32). Stručni Odbor SZO za odabir i uporabu osnovnih lijekova sastaje se svake dvije godine i analizira najnovije znanstvene dokaze o učinkovitosti, sigurnosti i isplativosti lijekova kako bi se ispitala i ažurirala osnovna lista lijekova za odrasle i djecu (33).

Trenutno SZO EML sadrži ograničen broj analgetika. Obrazloženje o isključenju određenih lijekova u SZO EML nije javno dostupno.

## 1.5. Ispitivanje djelotvornosti lijekova

Jedini objektivan način ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijekova je randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*, RCT). RCT je najčešći primjer pokusnog istraživanja u medicini, a počinje definiranjem populacije bolesnih ljudi (terapijski RCT) i zdravih ljudi (preventivni RCT). Ispitanici se nasumično raspodijele („randomiziraju“) u pokusnu i kontrolnu skupinu. Pokusna skupina se izlaže ispitivanom postupku za razliku od kontrolne skupine koja neće biti izložena. Prate se obje skupine i bilježi se ishod.

Randomizacija je jedan od ključnih čimbenika koji utječe na kakvoću RCT-a te se mora temeljiti na slučajnosti.

Zasljepljivanjem (engl. *blinding*) se pokušava spriječiti da ispitanici saznaju u kojoj se skupini nalaze. U jednostruko slijepom ispitivanju ispitanici ne znaju u kojoj su skupini, dok u dvostruko slijepom ispitivanju ne znaju ni ispitanici ni liječnici. Pokusna skupina će u tom slučaju primiti placebo (lažni lijek) ili zlatni standard (najbolji poznati postupak) (34).

Učinak intervencija u medicini se procjenjuje u odnosu na očekivani događaj. Nastup događaja se prikazuje kao stopa događaja te se kontrolna i pokusna stopa računaju dijeljenjem broja ispitanika u skupini koja je bila izložena postupku s ukupnim brojem ispitanika u istoj skupini.

Za ocjenu učinkovitosti postupka se koristi:

- relativno smanjenje rizika (engl. *relative risk reduction*): smanjenje stopa događaja u pokusnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu;
- apsolutno smanjenje rizika (engl. *absolute risk reduction*): razlika u stopi događaja između kontrolne i pokusne skupine.

Broj osoba koje treba liječiti predstavlja mjeru učinka ispitivanog postupka (34).

U RCT-u su ishodi vidljivi nakon početka istraživanja te je moguće pratiti više ishoda istodobno. RCT-ovi se mogu sažeti u sustavnim pregledima i predstavljaju visoku razinu dokaza. Za provođenje RCT-a je potrebno mnogo vremena kako bi se dobila točna mjerenja i kvalitetna procjena željenih varijabli u definiranom uzorku. Deduktivnom logikom se ne potvrđuje hipoteza već se odbacuje cilj. Važna je suradljivost bolesnika, a izvori otklona mogu se nadzirati (neprimjerena randomizacija, gubitak zasljepljivanja, selektivni kriterij isključenja, nereprezentativan uzorak itd.). RCT stvara čvrste temelje o zaključivanju uzročnosti (34).

Neke indikacije i intervencije ispitane su u brojnim kliničkim pokusima pa se postavlja pitanje kojem pokusu vjerovati ako ne daju isti rezultat. U toj situaciji nužno je napraviti istraživanje koje se zove sustavni pregled literature i koje se nalazi na vrhu hijerarhije dokaza u medicini. Za procjenu djelotvornosti i sigurnosti intervencija i dijagnostičkih postupaka u medicini ključni su sustavni pregledi RCT-ova (engl. *systematic review*). Sustavni pregled je vrsta istraživanja koja sažima dokaze iz obavljenih istraživanja i odgovara na vrlo precizno postavljeno kliničko pitanje. Zlatnim standardom smatraju se sustavni pregledi napravljeni po

metodologiji Cochranea, neprofitne međunarodne organizacije koja je posvećena stvaranju i širenju najboljih dokaza u medicini u vidu visokokvalitetnih sustavnih pregleda (35).

Organizacija Cochrane proizvodi niz baza podataka, od kojih je najvažnija baza *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) koja objavljuje isključivo Cochrane sustavne preglede o intervencijama i o dijagnostičkoj točnosti. Intervencijom se može smatrati lijek, fizikalna terapija, kirurški zahvat, edukacija, savjetovanje, organizacija prakse, itd. Brojna metodološka istraživanja ispitala su razliku između Cochrane sustavnih pregleda i ostalih. Opisano je da ne-Cochrane sustavni pregledi imaju češće pozitivne rezultate, što ukazuje na pristranost u objavljivanju (36).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati dokaze iz sustavnih pregleda o učinkovitosti i sigurnosti neopioidnih analgetika koji su uključeni u Osnovnu listu lijekova Svjetske zdravstvene organizacije s indikacijom za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih.

### 3. METODE

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

Analgetici koji se nalaze na SZO EML pretraženi su temeljem ATK/DDD klasifikacije. Zbog povećanog zanimanja za pitanje potrošnje lijekova je 1969. godine u Oslu na simpoziju „Potrošnja lijekova“ predložen razvoj međunarodno prihvaćenog klasifikacijskog sustava koji bi omogućio istraživanje potrošnje lijekova. Za razvoj takvog sustava važno je imati klasifikacijski sustav i jedinicu mjere. Europski regionalni ured SZO je 1981. predložio ATK/DDD sustav, pri čemu se kratica ATK odnosi na anatomsko-terapijsko-kemijski sustav razvrstavanja lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemicals, ATC*) unutar kojeg su lijekovi kategorizirani u pet razina, a kratica DDD na dnevno definiranu dozu (37). Prva razina ATK klasifikacije je osnovna anatomska skupina, druga terapijska podskupina, treća i četvrta su farmakološka i kemijska podskupina, a peta je kemijski sastav (38).

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 opiodi, N02B ostali analgetici i antipiretici i N02C antimigrenski pripravci. Dio pripravaka za liječenje boli nalazi se u skupinama označenim slovom M (engl. *musculoskeletal system*), uključujući skupinu M01 (antireumatski i protuupalni lijekovi), pri čemu se u podskupini M01A nalaze nesteroidni antireumatski i protuupalni lijekovi, a u M01B antireumatski/protuupalni lijekovi u kombinaciji.

U prvom dijelu istraživanja pretražena je SZO EML za odrasle kako bi se utvrdilo koji neopiodni lijekovi za liječenje boli i palijativne skrbi se nalaze na listi kao lijekovi za indiciju „2. *Medicines for pain and palliative care*“. Pronađena su tri takva lijeka – acetilsalicilna kiselina (ASK), paracetamol i ibuprofen (Tablica 1).

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

Lijek	ATK skupina	Indikacija
Acetilsalicilna kiselina	N02BA: Salicilna kiselina i derivati	2. Lijekovi za bol i palijativnu skrb
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 radi o lijekovima koji se rabe za brojna bolna stanja, a indikacija „Lijekovi za bol i palijativnu skrbi“ je vrlo općenita, za procjenu djelotvornosti i sigurnosti ASK, paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb napravljen je sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) u koje su uključeni intervencijski randomizirani kontrolirani pokusi i koji sadrže meta-analizu o djelotvornosti i sigurnosti analiziranih lijekova. 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: 42016045368).

Pretražene su četiri bibliografske baze podataka: MEDLINE i Embase 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 1 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 s relevantnom meta-analizom koji su istražili djelotvornosti i sigurnosti ASK, paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih. Literatura je pretražena na datum 26. veljače 2016.

Tablica 1. Strategija pretraživanja baze MEDLINE (*Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present*)

#	Pretraživane ključne riječi
1	(review or review,tutorial or review, academic).pt.
2	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.
3	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
4	(psychlit or psyclit).tw,sh.
5	cinahl.tw,sh.
6	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
7	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.
8	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
9	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
10	(retraction of publication or retracted publication).pt.
11	meta-analysis.pt.
12	meta-analysis.sh.
13	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
14	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
15	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
16	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
17	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
18	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
19	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
20	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
21	(integrative research review\$ or research integration).tw.
22	or/1-21
23	exp Pain/

24	pain*.mp.
25	Analgesia/
26	(analges* or nocicept*).mp.
27	Palliative Care/
28	Terminal Care/
29	Terminally Ill/
30	Hospice Care/
31	(palliat* or terminal* or terminal-stage* or terminal stage* or end stage or end-stage* or hospice* or (end adj3 life) or (care adj3 dying) or ((incurable or advanced or late or last or end or final) adj3 (stage* or phase* or ill* or disease*))).tw.
32	or/23-31
33	Acetaminophen/
34	(acetaminophen or paracetamol or Panadol or Tylenol).mp.
35	Ibuprofen/
36	(ibuprofen or brufen or propionic acid or isobutylphenyl propionic acid or Advil or Motrin or Nurofen).mp.
37	Aspirin/
38	(acetylsalicylic acid or aspirin or acetyl near3 salicylic or ASA).mp.
39	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38
40	22 and 32 and 39

Bibliografski zapisi izvedeni su iz svih bibliografskih baza podataka u računalni program EndNote (Thomson Reuters, San Francisco, CA, SAD), gdje je zatim provedeno brisanje duplikata, najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova.



### **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 s meta-analizom koji su istražili djelotvornost i sigurnost ASK, paracetamola i ibuprofena za liječenje boli i palijativnu skrb u odraslih. Nije bilo ograničenja prema jeziku na kojem je objavljen znanstveni rad. Isključeni su svi radovi u kojima su uključene osobe mlađe od 18 godina.

### **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 uključanjem trećeg autora u odlučivanje. Cjeloviti tekstovi studija koje su potencijalno odgovarale kriterijima uključenja pribavljeni su i analizirala su ih dva autora neovisno prema kriterijima uključenja. Neslaganja u procjeni uključenja cjelovitih tekstova riješena su dogovorom i prema potrebi uključanjem 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 četiriju baza podataka. Neslaganja u procjeni uključivosti riješena su dogovorom i prema potrebi uključanjem trećeg autora u odlučivanje.

### **3.5. Vađenje podataka**

Za potrebu vađenja podataka iz uključenih studija napravljena je posebna tablica za ekstrakciju podataka, koja je testirana na pet znanstvenih radova. Prikupljani su sljedeći podatci: ime prvog autora i godina objavljivanja, jezik na kojem je objavljen sustavni pregled, indikacija, broj pacijenata, dob pacijenata, spol i rasa/etnička pripadnost pacijenata, rezultati meta-analize, ishodi i zaključak istraživanja. Jedan autor napravio je ekstrakciju podataka, a drugi je napravio provjeru tih podataka.

### **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*) (39). Jedan autor napravio je procjenu, a drugi je napravio provjeru tih podataka.

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 (39).

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 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)? (39).

### **3.7. Analiza podataka**

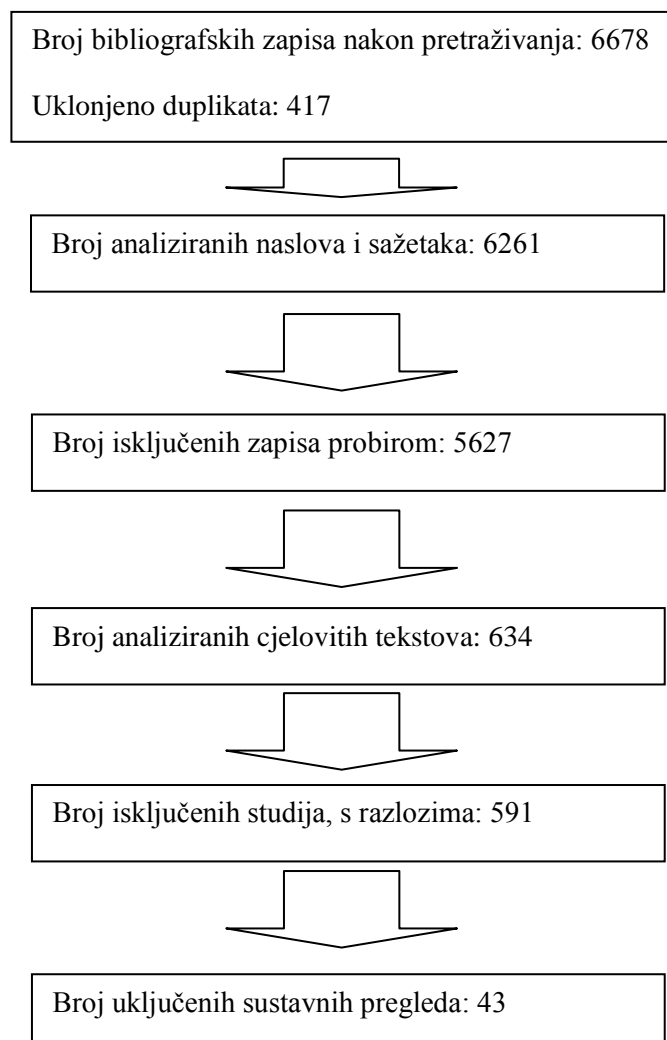
Podatci iz uključenih istraživanja su prikazani narativno i tablično. Deskriptivna statistika analizirana je za metodološku kvalitetu uključenih sustavnih pregleda korištenjem računalnog programa Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD). Podatci su prikazani kao medijan i raspon, frekvencije i postotci.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem četiri baze podataka (MEDLINE, EMBASE, CDSR, DARE) dobiveno je ukupno 6678 bibliografskih zapisa. Deduplikacijom je uklonjeno 417 zapisa te je ostao 6261 zapis na kojem je napravljen dvostruki neovisan probir. Temeljem probira naslova i sažetaka procijenjeno je da bi 634 studije mogle odgovarati kriterijima uključenja. Studije su pribavljene u cjelovitom tekstu, a isključivali su se sustavni pregledi koji su objavljeni samo kao kongresni sažetci, koji nisu imali meta analizu te koji nisu uključivali analizu ASK, paracetamola ili ibuprofena. Nakon analize cjelovitih tekstova u ovaj rad uključene su ukupno 43 studije (40-83). Slika 1. prikazuje dijagram tijeka pretraživanja literature, isključivanja i uključivanja studija.

Slika 1. Dijagram tijeka pretraživanja literature



## **4.2. Prikaz uključenih studija**

Uključeni sustavni pregledi su objavljeni u vremenskom razdoblju od 1996. do 2015. godine. Sve uključene studije su analizirale djelotvornost ASK, paracetamola ili ibuprofena, a 31 studija je analizirala djelotvornost i sigurnost primjene navedenih lijekova. ASK kao pojedinačni lijek su analizirala dva sustavna pregleda, paracetamol 21 sustavni pregled te ibuprofen 8 sustavnih pregleda. Šest sustavnih pregleda je uspoređivalo ibuprofen i paracetamol, a samo jedan je uspoređivao ASK i paracetamol. Sva tri ciljana lijeka je analiziralo 5 studija.

### **4.2.1. Analgezija tijekom umetanja intrauterine kontracepcije**

Dva sustavna pregleda su analizirala ublažavanje boli pri umetanju intrauterine kontracepcije: Allen-Bartz et al. 2009. (40) i Lopez et al. 2015. (41). Analizirali su ibuprofen pri različitim dozama. Sigurnost primjene nije bila analizirana. Karakteristike studija su prikazane u tablicama 2 i 3.

Sustavni pregled od Allen-Bartz et al. 2009. (40) je pokazao da uzimanje ibuprofena u dozi od 600 mg prije zahvata nije davalo nikakve znakove smanjenja boli kroz 4 do 6 sati nakon umetanja intrauterine kontracepcije. Zaključak studije je da nesteroidni protuupalni lijekovi pri različitim dozama nisu bili djelotvorni kod ublažavanja boli pri umetanju intrauterine kontracepcije.

Sustavni pregled od Lopez et al. 2015. (41) ispituje ibuprofen u dozi od 400 – 800 mg u usporedbi s placebom. Davanje ibuprofena od 400 mg 45 min prije zahvata nije pokazalo nikakav učinak na bol. Starija dob žena, duži vremenski period nakon zadnje trudnoće i odsutnost dojenja su karakteristike koje imaju utjecaj na povećanje boli, ali ibuprofen nije pokazao djelotvornost u nekoj od navedenih skupina. Ibuprofen od 600 mg i od 800 mg nisu pokazali nikakvu korist u ublažavanju boli. Studija nije pronašla dokaze kojim bi podržali korištenje ibuprofena kao profilaksu prije umetanja intrauterine kontracepcije.

Tablica 2. Obilježja sustavnog pregleda Allen-Bartz et al. 2009. (40)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE, POPLINE, CENTRAL, i EMBASE, ClinicalTrials.gov; 22. veljače 2009.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analizirati sve randomizirane kontrolirane pokuse koji su ispitali terapiju za ublažavanje boli pri umetanju intrauterine kontracepcije
<b>Pacijenti</b>	Sve žene kojima se umeće bilo koja vrsta intrauterine kontracepcije
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Broj pacijentica koje opisuju umjerenu do intenzivnu bol tijekom umetanja intrauterine kontracepcije (3 boda ili više na ljestvici od 1 do 10) Srednji intenzitet boli tijekom umetanja intrauterine kontracepcije
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Jensen 1998 (Ibuprofen 600 mg versus placebo), ukupno 55 ispitanika (eksperimentalna 27, kontrolna 28) Hubacher 2006 (Ibuprofen 400 mg versus placebo), ukupno 2018 ispitanika (eksperimentalna 1010, kontrolna 1008)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Ibuprofen 600 mg versus placebo</i> Broj pacijentica koje opisuju umjerenu do intenzivnu bol tijekom umetanja intrauterine kontracepcije (3 boda ili više na ljestvici od 1 do 10) OR=2,00 (95% CI 0,67 do 5,95) (P = 0,21)  <i>Ibuprofen 400 mg versus placebo</i> Srednji intenzitet boli tijekom umetanja intrauterine kontracepcije MD=-0,20 (95% CI -0,39 do -0,01) (P = 0,04)

Kratice: OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), MD= *Mean Difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 3. Obilježja sustavnog pregleda Lopez et al. 2015. (41)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, POPLINE, ClinicalTrials.gov i ICTRP; 22. lipnja 2015.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza svih randomiziranih kontroliranih pokusa koji su ispitali terapiju za ublažavanje boli pri umetanju intrauterine kontracepcije
<b>Pacijenti</b>	Sve žene koje imaju stavljen bilo koji oblik intrauterine kontracepcije
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Rezultat prijavljene boli koja se odnosi na umetanje intrauterine kontracepcije: za vrijeme postavljanja kirurškog instrumenta, za vrijeme umetanja intrauterine kontracepcije i vrijeme nakon umetanja (do šest sati)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Jensen 1998 (ibuprofen 600 mg versus placebo): ukupno 55 ispitanika (eksperimentalna 27, kontrolna 28) Chor 2012 (ibuprofen 800 mg versus placebo ): ukupno 81 ispitanik (eksperimentalna 44, kontrolna 37) Castro 2014 (lidokain 2% 1.8 mL injected vs ibuprofen 400mg) ukupno 98 ispitanika (lidokain 50, ibuprofen 48)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Ibuprofen 600 mg versus placebo</i> Broj pacijentica koje opisuju umjerenu do intenzivnu bol tijekom umetanja intrauterine kontracepcije (3 boda ili više na ljestvici od 1 do 10) OR= 2.00 [95% CI 0.67 do 5.95] (P=0,21) <i>Ibuprofen 800 mg versus placebo</i> Srednji rezultat za bol za vrijeme postavljanja kirurškog instrumenta MD= 0.05 [95% -1.24 do 1.34] (P= 0,94) <i>Ibuprofen 800 mg versus placebo</i> Srednji rezultat za bol za vrijeme umetanja intrauterine kontracepcije MD= 0.35 [95% CI -0.98 do 1.68] (P= 0,61) Lidokain 2% 1.8 mL injected vs ibuprofen 400 mg srednja ili jaka bol (po VAS) OR= 0.59 [95% CI 0.26 do 1.33] (P=0,20)

Kratice: OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), MD= *mean difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.2. Liječenje primarne dismenoreje

Dva sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i sigurnost ASK, paracetamola i ibuprofena u liječenju primarne dismenoreje: Marjoribanks et al. 2015. (42) i Zhang et al. 1998. (43) (Tablice 4 i 5).

Sustavni pregled od Marjoribanks et al. 2015. (42) je pokazao da su nesteroidni protuupalni lijekovi učinkovitiji kod ublažavanja boli od placebo, ali su ujedno povezani s više nuspojava (gastrointestinalne i neurološke nuspojave). Usporedba NSAID-a i pojedinačnog lijeka iz te skupine je pružila malo dokaza o superiornosti bilo kojeg lijeka za ublažavanje boli.

Paracetamol se pokazao manje djelotvoran za razliku od NSAID-a, ali nije bilo razlike u nuspojavama. Zaključak je da su nesteroidni protuupalni lijekovi vrlo učinkoviti u liječenju primarne dismenoreje, ali žene moraju biti svjesne potencijalnog rizika od nuspojava. Nije bilo dovoljno dokaza za utvrđivanje najsigurnijeg i najdjelotvornijeg lijeka iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova u liječenje primarne dismenoreje.

Sustavni pregled od Zhang et al. 1998. (43) je pokazao djelotvornost ibuprofena i aspirina kod ublažavanja boli kod dismenoreje za razliku od paracetamola u usporedbi s placebo. Potreba za dodatnom analgezijom je bila češća kod aspirina i paracetamola, a manja kod primjene ibuprofena. Najpovoljniji omjer rizika i koristi ima ibuprofen, a paracetamol je pokazao slabiju djelotvornost u usporedbi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Tablica 4. Obilježja sustavnog pregleda Marjoribanks et al. 2015. (42)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, November 2014 issue), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, Web of Science, ClinicalTrials.gov i ICTRP; 7. siječnja 2015.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analizirati djelotvornost i sigurnost nesteroidnih protuupalnih lijekova u liječenju primarne dismenoreje
<b>Pacijenti</b>	Žene u reproduktivnoj dobi koje imaju primarnu dismenoreju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ublažavanje boli je mjereno uz pomoć vizualno analogne ljestvice (VAS, ljestvica boli od 1 do 10) ili kao dihotomna podjela podataka (umjerena bol u odnosu na stanje bez boli).
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Analizirane su sve nuspojave (ukupan broj), kao i pojedine poput gastrointestinalnih nuspojava (npr. mučnina, povraćanje) i neuroloških nuspojava (npr. glavobolja, umor, vrtoglavica)
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	Osathanondh 1985 (85 ukupno) Kajanoja 1978: ukupno 179 ispitanika (eksperimentalna 89, kontrolna 90)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Dawood 2007 (10 ukupno) Layes Molla 1974 (67 ukupno, 7 završilo samo 1. ciklus od 2) Milsom 2002d (98 ukupno za učinkovitost, 117 za sigurnost)
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Dawood 1999b (93 ukupno) Di Girolamo 1999 (24 ukupno) Yu 2014 (133 ukupno) Arnold 1983 (166 ukupno)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Aspirin vs. NSAID</i> intenzitet boli (kontinuirani podaci za potpuno oslobađanje boli na ljestvici od 0 do 3) MD= 0.65 [95% CI 0.10 do 1.20] (P= 0,021) <i>Ibuprofen vs. NSAID (ublažavanje boli, dihotomno)</i> OR= 0.94 [95% CI 0.55 do 1.61] (P= 0,82) <i>Ibuprofen vs. NSAID</i> <i>Podaci za potpuno oslobađanje boli (vremenski opterećena TOPAR-6 ljestvica)</i> MD= -0.89 [95% CI -1.74 do -0.04] (P=0,041) <i>NSAID vs. paracetamol (oslobađanje boli, dihotomno)</i> OR= 1.89 [95% CI 1.05 do 3.43] (P=0,035)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<i>Aspirin vs. NSAID (sve nuspojave):</i> OR= 1.46 [95% CI 0.52 do 4.08] (P= 0,47) <i>Aspirin vs. NSAID (gastrointestinalne nuspojave):</i> OR= 2.05 [95% CI 0.84 do 4.96] (P= 0,11)  <i>Aspirin vs. NSAID (neurološke nuspojave):</i> OR= 3.20 [95% CI 0.92 do 11.11] (P= 0,067) <i>Ibuprofen vs. NSAID (sve nuspojave)</i>



	<p>OR= 1.38 [95% CI 0.68 do 2.80] (P= 0,38)  <i>NSAID vs. paracetamol (sve nuspojave)</i></p> <p>OR= 0.85 [95% CI 0.31 do 2.34] (P= 0,75)  <i>NSAID vs. paracetamol (gastrointestinalne nuspojave)</i></p> <p>OR= 1.00 [95% CI 0.06 do 16.62] (P=1,0)  <i>NSAID vs. paracetamol (neurološke nuspojave)</i></p> <p>OR= 1.54 [ 0.24, 9.83 ] (P= 0,65)</p>
--	---

Kratice: OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), MD= *mean difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 5. Obilježja sustavnog pregleda Zhang et al. 1998. (43)

7. siječanj 2015.	MEDLINE, EMBASE and the Science Citation Index; 2. searches of the reference lists of original reports and review articles, retrieved through the electronic searches; 3. communication with the manufacturers; 1966. – travnja 1997.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti i sigurnosti naproksena, ibuprofena, mefenamične kiseline, aspirina i acetaminofena (paracetamola) u liječenju primarne dismenoreje
<b>Pacijenti</b>	Pacijentice s dijagnozom primarne dismenoreje
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Aktivno liječenje naspram placebo Potreba za dodatnim analgeticima u liječenju
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	<i>DeLia 1982</i> : ukupno 59 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 59 u skupini za placebo <i>Janbu 1978</i> : ukupno 30 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 30 u skupini za placebo <i>Kauppila 1979</i> : ukupno 18 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 18 u skupini za placebo <i>Osathdnondh 1985</i> : ukupno 24 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 24 u skupini za placebo <i>Pogmore 1980</i> : ukupno 31 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 31 u skupini za placebo <i>Rosenwaks 1981</i> : ukupno 32 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 32 u skupini za placebo <i>Shapiro 1981</i> : ukupno 56 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 56 u skupini za placebo <i>Shapiro 1986</i> : ukupno 43 ispitanika u skupini za liječenje ASK i 43 u skupini za placebo
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Janbu 1978</i> : ukupno 30 ispitanika u skupini za liječenje paracetamolom i 30 u skupini za placebo
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	17 studija: ukupno 563 ispitanika u skupini za liječenje ibuprofenom i 561 u skupini za placebo
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Ibuprofen vs placebo</i> : Barem umjereno ublažavanje boli Rate ratio= 2,41 (95% CI: 1,58 do 3,68) <i>ASK vs placebo</i> Barem umjereno ublažavanje boli Rate ratio= 1,60 (95% CI: 1,12 do 3,63) (značajna razlika u korist ASK) <i>Acetaminofen vs placebo</i> : brožčani podaci u grafu nisu prikazani (nema značajne razlike)

	<p>Zahtjev za dodatnim analgeticima u liječenju primarne dismenoreje</p> <p><i>Ibuprofen vs placebo:</i> Rate ratio= 0.23 (95% CI 0.13,0.41)</p> <p><i>ASK vs placebo</i> Rate ratio= 0.79 (95% CI 0.58, 1.08)</p> <p>Izravna usporedba:</p> <p><i>Naproxen vs ASK</i> rate ratio = 2.29 (95% CI 1.16, 2.29)</p> <p><i>Ibuprofen vs ASK</i> rate ratio = 1.90 (95% CI 1.131, 2.78)</p> <p><i>Naproxen vs ibuprofen</i> rate ratio = 1.08 (95% CI 0.79, 1.48)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p>Broj žena koji doživljava bilo koju nuspojavu, a posebno mučninu, vrtoglavicu i glavobolju.</p> <p>Ibuprofen ne uzrokuje više nuspojava u odnosu na placebo iako je snaga studije niska.</p> <p>Aspirin i paracetamol nisu pokazali značajnu razliku u odnosu na placebo</p>

Kratice: 95% CI = 95% -tni interval pouzdanosti

### **4.2.3. Analgezija za postporodajnu bol**

Dva sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i sigurnost analgezije za postporodajnu bol gdje su Chou et al. 2013. (44) analizirali paracetamol, a Deussen et al. 2001. (45) ASK i paracetamol (Tablice 6 i 7).

Sustavni pregled od Chou et al. 2013. (44) je analizirao 10 studija koje su uključivale primjenu dviju doza paracetamola. U jednoj skupini je 526 žena primalo 500 mg do 650 mg paracetamola, a u drugoj je 841 žena primalo 1000 mg paracetamola. Obje skupine koje su primale paracetamol su pokazale da je paracetamol učinkovitiji kod ublažavanja postporodajne boli od placeba. Potencijalne nuspojave kod majki i novorođenčeta nisu bile procijenjene u bilo kojoj od navedenih studija jer je kvaliteta studija bila nejasna.

Sustavni pregled od Deussen et al. 2001. (45) je pokazao da su nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući aspirin, bili djelotvorniji u ublažavanju boli kod grčeva maternice nakon vaginalnog poroda. Također su bili bolji od paracetamola koji nije pokazao učinkovitost ni u usporedbi s placebom nakon 6 sati od poroda. Broj ispitanika je bio malen u ovim usporedbama. Primjena paracetamola za vrijeme dojenja se smatra sigurnom u preporučenim dozama jer jako mala količina prelazi u majčino mlijeko. Za ASK se smatra da ga nije sigurno primjenjivati za vrijeme dojenja te se preporučuje izbjegavati zbog mogućnosti pojave Reyevog sindroma.

Tablica 6. Obilježja sustavnog pregleda Chou et al. 2013. (44)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, CENTRAL, MEDLINE i EMBASE; 6. studenog 2012.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti pojedinačne systemske primjene paracetamola (acetaminofena) za olakšanje akutne postporođajne perinealne boli
<b>Pacijenti</b>	Žene s akutnom perinealnom boli nakon poroda (u prva četiri tjedna nakon poroda ili ovisno o deficiniji autora)
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Adekvatna bol koju je prijavila žena i zahtjevi za dodatnim liječenjem za ublažavanje boli.
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave u majke: mučnina, povraćanje, sedacija, zatvor, proljev, pospanost, psihološki učinak. Nuspojave u novorođenčeta: povraćanje, sedacija, zatvor, proljev, pospanost.
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	10 studija koje opisuju dvije doze paracetamola. 5 studija (ukupno 526 žena) procjenjuju 500 mg do 650 mg, a 6 studija (ukupno 841 žena) procjenjuje 1000 mg paracetamola Behotas 1992- paracetamol 1000mg 28, placebo 31 Hopkinson 1973 – paracetamol 650mg 50, placebo 50 Hopkinson 1974 – paracetamol 1000mg 87, paracetamol 650mg 88, placebo 88 Hopkinson 1976 - paracetamol 1000mg 75, placebo 74 Levin 1974 - paracetamol 600mg 34, placebo 35 Melzack 1983 - paracetamol 650mg 30, placebo 30 Rubin 1984 - paracetamol 1000mg 125, placebo 125 Schachtel 1989 - paracetamol 1000mg 37, placebo 38 Smith 1975 - paracetamol 1000mg 75, placebo 75 Sunshine 1989a - paracetamol 650mg 75, placebo 50
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Paracetamol vs placebo (10 studija)</i> RR= 2,14 (95% CI 1,59 do 2,89) (više žena je doživjelo smanjenje boli uz pomoć paracetamola) <i>Paracetamol vs placebo (8 studija)</i> RR= 0.34 (95% CI 0.21 do 0.55) (manje žena je zahtjevalo dodatnu terapiju u ublažavanju boli) Paracetamol 500 mg, 650 mg i 1000 mg su bili učinkoviji od placeba u ublažavanju boli.
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Podatci za ishode mučnina, pospanost, stolica i želučane tegobe kod majke temelje se samo na jednoj uključenoj studiji za sve usporedbe

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 7. Obilježja sustavnog pregleda Deussen et al. 2011. (45)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (uključuje MEDLINE, CENTRAL, EMBASE); 31. prosinca 2010.
<b>Cilj istraživanja</b>	Procjena djelotvornosti i sigurnosti analgezije za oslobađanje porođajne boli nakon vaginalnog poroda
<b>Pacijenti</b>	Žene koje su rodile vaginalnim putem i koje zahtijevaju analgeziju za postporođajnu bol
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Mjerenje boli od strane autora u sljedećim vremenskim razmacima: do 6, 12, 18, 24, 48, 72 sata nakon poroda i do 7 dana nakon poroda.
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave u novorođenčadi koja je bila dojena. Nuspojave u majke uključujući mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, pospanost, svrbež, atoniju maternice i vaginalni gubitak krvi.
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	Bloomfield 1981: ukupno 22 ispitanika u skupini (paracetamol 650 mg) i 26 u skupini koja je primala aspirin 650 mg Bloomfield 1986a: ukupno 34 ispitanika u skupini (Aspirin 650 mg) i 30 u skupini koja je primala flurbiprofen 50 mg Bloomfield 1986b: ukupno 30 ispitanika u skupini (Aspirin 650 mg) i 30 u skupini koja je primala ketorolak 5 mg i 30 u skupini koja je primala ketorolak 10 mg (i on se navodi u analizi 5.1, 5.2, 5.3)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Bloomfield 1981: ukupno 22 ispitanika u skupini (paracetamol 650 mg) i 26 u skupini koja je primala placebo. Bloomfield 1981: ukupno 22 ispitanika u skupini (paracetamol 650 mg) i 26 u skupini koja je primala aspirin 650 mg
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Flurbiprofen 50 mg vs. Aspirin 650 mg (redukcija boli)</i> MD= -0.32 [95% CI -0.81 do 0.17] <i>Flurbiprofen 50 mg vs. Aspirin 650 mg (bez boli)</i> MD= 0.23 [95% CI 0.01 do 4.52] <i>Ketorolak 5 mg i 10 mg vs. Aspirin 650 mg (redukcija boli SPID)</i> MD= 0.23 [95% CI -1.68 do 2.14] (P= 0,81) <i>Ketorolak 5 mg i 10 mg vs. Aspirin 650 mg</i> MD= 1.17 [95% CI -1.27 do 3.61] (P= 0,35) <i>Paracetamol 650 mg vs. placebo (intezitet boli 6 sati)</i> MD= -0.12 [95% CI -0.71 do 0.47] <i>Paracetamol 650 mg vs. Aspirin 650 mg (intezitet boli 6 sati)</i> MD= 0.85 [95% CI 0.29 do 1.41]
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<i>Paracetamol 650 mg versus placebo (nuspojave)</i> RR= 2.36 [95% CI 0.95 do 5.88] <i>Paracetamol 650 mg vs. Aspirin 650 mg (nuspojave)</i> RR= 1.31 [95% 0.65 do 2.64]

Kratice: MD= Mean Difference (srednja razlika), RR= risk ratio (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.4. Analgezija za glavobolju

Četiri sustavna pregleda analiziraju djelotvornost i sigurnost ibuprofena ili paracetamola za liječenje tenzijske glavobolje. Derry et al. 2015. (46) analizira ibuprofen dok Verhagen et al. 2006. (47), Verhagen et al. 2010. (48) i Yoon et al. 2012. (49) analiziraju paracetamol (Tablice 8-11).

Sustavni pregled od Derry et al. 2015. (46) je analizirao standardni ibuprofen od 200 mg, 400 mg i brzodjelujući od 400 mg u usporedbi s placebom. Istraživanje je pokazalo da ibuprofen od 400 mg pokazuje učinkovitost kod ublažavanja boli u ljudi s čestim epizodama tenzijske glavobolje umjerenog ili snažnog inteziteta kroz dva sata nakon primjene. Potreba za dodatnom analgezijom je bila manja s ibuprofenom od 400 mg u usporedbi s placebom. Nuspojave se nisu razlikovale u ispitivanim skupinama te nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Sustavni pregled od Verhagen et al. 2006. (47) je pokazao da je paracetamol od 1000 mg značajno bolji u ublažavanju boli za razliku od paracetamola od 500 mg koji se nije pokazao djelotvorniji od placeba. Studija koja je uspoređivala NSAID i paracetamol je pokazala da nema značajne razlike u djelotvornosti navedenih lijekova.

Sustavni pregled Verhagen et al. 2010. (48) godine je potvrdio da su nesteroidni protuupalni lijekovi i paracetamol učinkoviti u liječenju akutnih napada glavobolje, a o preventivnoj uporabi lijekova nema dovoljno dokaza.

Sustavni pregled od Yoon et al. 2012. (49) je ispitivao primjenu različitih doza NSAID-a. Meta-analiza nije pokazala razliku u djelotvornosti između niskih doza NSAID-a te paracetamola za liječenje tenzijskih glavobolja. Korištenjem većih doza NSAID-a su se dobili bolji rezultati u uklanjanju boli, ali prilikom korištenja je potrebno u obzir uzeti omjer koristi i štete zbog većeg broja nuspojava.

Tablica 8. Obilježja sustavnog pregleda Derry et al. 2015. (46)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	CENTRAL ( <i>The Cochrane Library</i> ), MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database; 15. siječnja 2015.
<b>Cilj istraživanja</b>	Procjena djelotvornosti i sigurnosti oralne primjene ibuprofena za liječenje akutnih epizoda tenzijske glavobolje u odraslih
<b>Pacijenti</b>	Osobe starije od 18 godina s čestim epizodama tenzijske glavobolje
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Mjera oslobađanja boli nakon dva sata uz korištenje standardne metode za procjenu boli i bez primjene spašavajućeg lijeka. Brzina oslobađanja boli u određenim vremenskim razmacima (nakon 2, 4 i 24 sata)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj ispitanika koji je imao bilo koju nuspojavu, identitet i stopa pojedine nuspojave, broj ispitanika s ozbiljnim nuspojavama, broj povlačenja zbog nuspojave i svi uzroci povlačenja.
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Kubitsek 2003: ukupno 151 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 153 u skupini koja je primala placebo. NCT01077973: ukupno 80 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 41 u skupini koja je primala placebo 79 NCT01362491: ukupno 89 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 46 u skupini koja je primala placebo NL9701: ukupno 191 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 94 u skupini koja je primala placebo Diamond 2000: ukupno 99 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg), 97 u skupini ibuprofen 400 + caffeine 200 i 48 u skupini koja je primala placebo Packman 2000: ukupno 60 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 32 u skupini koja je primala placebo Schachtel 1988: ukupno 35 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 35 u skupini koja je primala placebo Schachtel 1996: ukupno 153 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 151 u skupini koja je primala placebo
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen 400 mg versus placebo (oslobađanje boli nakon jednog sata) RR= 1.48 [95% CI 0.76 do 2.92] (P= 0,25)  ibuprofen 400 mg versus placebo (oslobađanje boli nakon dva sata) RR= 1.52 [95% CI 1.17do 1.99] (P= 0,0019)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Ibuprofen 400 mg vs. placebo (bilo koja nuspojava) RR= 1.06 [95% CI 0.64 do 1.74] (P= 0,83)

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 9. Obilježja sustavnog pregleda Verhagen et al. 2006. (47)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, EMBASE i The Cochrane Controlled Trials Register; siječanj 2005.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza analgetika za liječenje epizodne tenzijske glavobolje
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti od 18. – 87. godine koji imaju tenzijsku glavobolju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ublažavanje boli i brzina oporavka kroz 2 do 6 sati (broj ispitanika koji ima najmanje 50% ublažavanje boli)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu kroz 2 do 6 sati
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	17 studija (acetaminofen vs placebo) 9 studija (NSAIDs vs acetaminofen)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Acetaminofen vs placebo</i> RR= 1.4 (95% CI 1.1 – 1.8) ( $P < 0.05$ ) <i>NSAIDs vs acetaminofen</i> RR= 1.3 (95% CI 1.04 – 1.5) ( $P < 0.05$ )
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu: <i>Acetaminofen vs placebo</i> RR= 1.3 (95% CI 0.9 – 1.7) (nema značajne razlike) <i>NSAIDs vs acetaminofen</i> RR= 1.3 (95% CI 0.97 – 1.6) (nema značajne razlike)

Kratice: RR= *relative risk* (relativni rizik), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Verhagen et al. 2010 (48)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Registrar, PsycInfo, Web of Science i Cinahl; kolovoz 2009.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova u liječenju tenzijske glavobolje
<b>Pacijenti</b>	Prosječna dob pacijenata je 7 – 87 godina (70% žene) koji su imali tenzijsku glavobolju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Primarni rezultat je bio oporavak, intenzitet glavobolje, frekvencija i/ili trajanje.
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	41 studija je proučavala lijekove za akutnu bol
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>17 studija koje uspoređuju paracetamol i placebo: ukupna procjena je pokazala da paracetamol smanjuje bol više od placeba (RR= 1,4 (95% CI 1,1 - 1,8))</p> <p>paracetamol u dozi od 1000 mg je pokazao da najviše ublažava bol (RR= 1,5 (95% CI 1,1 - 2,0)).</p> <p>U jednoj visoko kvalitetnoj studiji nema značajne razlike između 500 mg paracetamola i placeba.</p> <p>U 9 studija se uspoređuju jedna ili više vrsta NSAID-a s paracetamolom. Analiza skupljenih podataka je pokazala da su nesteroidni protuupalni lijekovi djelotvorniji (RR= 1,3 (95% CI 1,1 - 1,6))</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Nuspojave kao što su vrtoglavica i mučnina su bile proučavane u većini studija. Bile su to obično blage i prolazne nuspojave te su zajedničke ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95% -tni interval pouzdanosti

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Yoon et al. 2012. (49)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	EDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane, KMBase, KoreaMed, RiCH, National Assembly Library, Riss4u, i DBPIA; 27. srpnja 2010.
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba analgetske djelotvornosti i sigurnosti nesteroidnih protuupalnih lijekova i acetaminofena u liječenju tenzijske glavobolje
<b>Pacijenti</b>	Djeca ili odrasli pacijenti koji zadovoljavaju dijagnostičke standarde prolazne tenzijske glavobolje prema <i>International Headache Society</i>
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Broj ispitanika s najmanje 50%-tnim ublažavanjem boli, postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) ili SPID
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Schachtel et al. (1996)</i> : ukupno 61 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg) i 66 u skupini koja je primala NSAID <i>Steiner et al. (1998)</i> : ukupno 76 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg) i 82 u skupini koja je primala NSAID <i>Mehlich et al. (1998)</i> : ukupno 72 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg) i 68 u skupini koja je primala NSAID <i>Packman et al. (2000)</i> : ukupno 76 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg) i 76 u skupini koja je primala NSAID <i>Prior et al. (2002)</i> : ukupno 72 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg) i 78 u skupini koja je primala NSAID <i>Steiner et al. (2003)</i> : ukupno 71 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg i paracetamol 500 mg) i 69 u skupini koja je primala NSAID
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Acetaminofen vs NSAIDs</i> Broj ispitanika s najmanje 50%-tnim ublažavanjem boli RR=1,18 (95% CI 0,99 do 1,39), p=0,06  <i>Niska doza NSAIDs vs. acetaminophen</i> Broj ispitanika s najmanje 50%-tnim ublažavanjem boli RR=0,98 (95% CI 0,91 do 1,06), p=0,58  <i>Visoka doza NSAIDs vs. acetaminophen</i> Broj ispitanika s najmanje 50%-tnim ublažavanjem boli RR=1,28 (95% CI 1,04 do 1,57), p=0,02  <i>Acetaminofen vs NSAIDs (dodatni lijekovi za ublažavanje)</i> RR= 0,84 (95% CI 0,64 – 1,12), p= 0,23 (nema značajne razlike)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<i>Acetaminofen vs NSAIDs (nuspojave)</i> RR= 1,31 (95% CI 0,96 – 1,80), p= 0,09 (nema značajne razlike)

Kratice: RR= *relative risk* (relativni rizik), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.5. Analgezija postoperativne boli

Deset sustavnih pregleda je analiziralo djelovanje analgetika za postoperativnu bol (Tablice 12-21). Paracetamol su analizirali Barden et al. 2004. (50), De Oliveira et al. 2015. (51), Doleman et al. 2015. (52), McNicol et al. 2011. (53), Moore et al. 2000. (54), Toms et al. 2008. (55) i Zhang et al 1996. (56). Ibuprofen ispituju Collins et al. 1998. (57) i Li Wan Po et al. 1998. (58), a samo jedan sustavni pregled ispitao je ASK, Edwards et al. 1999. (59). Svi su analizirali djelotvornost i sigurnost primjene navedenih lijekova osim Collins et al. 1998. (57) koji nije imao opisane ishode za sigurnost.

Sustavni pregled od Barden et al. 2004. (50) je pokazao da je pojedinačna doza paracetamola djelotvoran analgetik za liječenje akutne postoperativne boli. Istraživanje je pokazalo da nema statistički značajne razlike u nuspojavama između paracetamola 975/1000 mg i placeba. Izazivaju jako malo nuspojava. Sustavni pregledi od De Oliveira et al. 2015. (51) i Doleman et al. 2015. (52) ispituju sistemsku pojedinačnu primjenu paracetamola kao preventivne terapije za postoperativnu bol. Intervencija se pokazala učinkovitom, ali doze veće od 1 g nisu pokazale veće ublažavanje boli. Preventivna primjena paracetamola je smanjila broj postoperativnih mučnina i/ili povraćanja te je bio jako malen broj prijavljenih nuspojava.

Sustavni pregled od McNicol et al. 2001. (53) je pokazao da su propacetamol i intravenska primjena paracetamola djelotvorna analgezija sa sigurnosnim profilom sličnim placebo. Intravenska primjena paracetamola se također pokazala kao bolja opcija jer je incidencija boli na infuziji smanjena. Sustavni pregledi od Moore et al. 2000. (54), Toms et al. 2008. (55) i Zhang et al. 1996. (56) su potvrdili djelotvornost paracetamola u liječenju postoperativne boli. Nuspojava je bilo malo te su bile blagog intenziteta. Jedina uočena statistički značajna razlika je bila kod kombinacije paracetamola 600/650 mg s kodeinom 60 mg gdje je prisutna pospanost i vrtoglavica. Sustavni pregled od Collins et al. 1998. (57) je pokazao da nema statistički značajne razlike između djelovanja ibuprofena i diklofenaka, ali se u kroničnoj primjeni ibuprofen pokazao kao sigurniji lijek izbora.

Sustavni pregled od Li Wan Po et al. 1998. (58) ispituje djelotvornost ibuprofena u dozi od 50 – 400 mg. Veća doza lijeka prati bolji odgovor te su pacijenti skoro triput češće prijavili umjereno do potpuno ublažavanje boli za razliku od placeba. Meta analiza je pokazala da se osim pospanosti nisu javile ozbiljnije nuspojave koje češće idu uz primjenu ibuprofena nego placeba. Sustavni pregled od Edwards et al. 1999. (59) je pokazao jasan odgovor ublažavanja boli kod primjene ASK. Doziranje u miligramima se pokazalo slično kao kod paracetamola gdje je bolja analgezija pri povećanju doze. Zabilježene su značajne nuspojave kao što su

pospanost i gastrointestinalne smetnje (iritacija želuca) te su znakovi vidljivi već u pojedinačnoj dozi.

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Barden et al. 2004. (50)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Library (Issue 3, 2002), the trials register of the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care group (studeni 2002); MEDLINE (1966.-svibnja 1996); PubMed (1996.- kolovoza 2001); EMBASE (1980 do 1996); the Oxford Pain Relief Database (1950 do 1994)
<b>Cilj istraživanja</b>	Procjena djelotvornosti i sigurnosti pojedinačne doze oralnog paracetamola za liječenje akutne postoperativne boli
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji imaju umjerenu do jaku bol nakon operacija
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Bol nakon stomatološke operacije, postoperativna bol i bol nakon poroda. Broj pacijenata koji je s najmanje 50%-tnim ublaženjem boli kroz 4 do 6 sati
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave (pospanost, vrtoglavica, mučnina, povraćanje i glavobolja)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	47 studija: ukupno 4186 ispitanik (2561 ispitanika koji su uzimali jednu oralnu dozu paracetamola i 1625 ispitanika koji su primili placebo)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Paracetamol 500 mg versus placebo RR= 1,91 (95% CI 1,57 do 2,32) Paracetamol 600/650 mg versus placebo RR= 2.42 (95% CI 2.05 do 2.84) Paracetamol 975/1000 mg versus placebo RR= 2.47 (95% CI 2.18 do 2.81) Paracetamol 975/1000 mg versus placebo RR= 2.47 (95% CI 2.18- 2.81) Postoperativna bol (operacija koja nije stomatološka), (Paracetamol 600/650 mg vs placebo): RR= 1.86 (95% CI 1.46 do 2.36) Bol nakon stomatološke operacije (Paracetamol 975/1000 mg vs placebo): RR= 3.50 (95% CI 2.57 to 4.77) Postoperativna bol (operacija koja nije stomatološka), (paracetamol 975/1000 mg vs placebo): RR= 2.16 (95% CI 1.88 to 2.48)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Studije su pokazale promjenjive nuspojave koje su obično blage i prolazne. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prijavljenih neželjenih učinaka između paracetamola 975/1000 mg i placeba

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda DeOliveira et al. 2015. (51)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	National Library of Medicine's PubMed database, the Cochrane Database of Systematic Reviews i Google Scholar; srpanj 2013
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti jedne doze acetaminofena za prevenciju postoperativne boli
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji su bili podvrgnuti operaciji
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Rezultati za ranu akutnu postoperativnu bol (vizualno analogna ljestvica) u mirovanju i pri kretanju (0 do 4 sata nakon operacije). Rezultati za kasnu akutnu postoperativnu bol (vizualno analogna ljestvica) u mirovanju i pri kretanju (24 sata nakon operacije)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave uključuju: svrbež, postoperativna mučnina, i/ili povraćanje.
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Arslan et al:</i> ukupno 30 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g na kraju operacije) i 30 u skupini koja je primala kontrolu <i>Moon et al:</i> ukupno 36 ispitanika u skupini (acetaminofen 2 g prije početka operacije) i 35 u skupini koja je primala kontrolu <i>Sen et al:</i> ukupno 20 ispitanika u skupini (acetaminofen 300 mg prije početka operacije) i 20 u skupini koja je primala kontrolu <i>Salihoglu et al:</i> ukupno 20 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g prije početka operacije) i 20 u skupini koja je primala kontrolu <i>Salonen et al:</i> ukupno 76 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g ili 2 g na kraju operacije) i 38 u skupini koja je primala kontrolu <i>Arici et al:</i> ukupno 55 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g na kraju operacije) i 27 u skupini koja je primala kontrolu <i>Api et al:</i> ukupno 36 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g prije početka operacije) i 34 u skupini koja je primala kontrolu <i>Silvanto et al:</i> ukupno 35 ispitanika u skupini (acetaminofen 3 g prije početka operacije) i 36 u skupini koja je primala kontrolu <i>Hahn et al:</i> ukupno 45 ispitanika u skupini (acetaminofen 1,4 g, 0,66 g ili 0,34 g na kraju operacije) i 16 u skupini koja je primala kontrolu <i>Khalili et al:</i> ukupno 50 ispitanika u skupini (acetaminofen 15mg/kg prije i na kraju operacije) i 25 u skupini koja je primala kontrolu

	<i>Olonisakin et al</i> : ukupno 28 ispitanika u skupini (acetaminofen 1 g na kraju operacije) i 28 u skupini koja je primala kontrolu
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Preventivna sistemska doza acetaminofena u usporedbi s kontrolom (< 4 sata) Rana bol u mirovanju: WMD= -1.1 (95% CI -2.0 do -0.2) Rana bol pri kretanju: WMD= -1.9 (95% CI -2.8 do -1.0)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Učinak jedne preventivne sistemske doze acetaminofena na postoperativnu mučninu i/ili povraćanje u usporedbi s kontrolom. OR= 0.25 (95% CI 0.13 do 0.47)

Kratice: WMD= *weighted mean differences*, 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Doleman et al. 2015. (52)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (1946–2014), Embase (1974–2014), Cinahl (1981–2014), CENTRAL (1985–2014), and AMED (1985–2014); 8/2014.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza preventivne uporabe acetaminofena u smanjivanju postoperativne uporabe opioidnih lijekova, povraćanja i boli nakon operacije
<b>Pacijenti</b>	Osobe starije od 16 godina
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	24-satna potreba za opioidima nakon operacije, procjena uključenih rezultata za postoperativnu bol u mirovanju, vrijeme do prvog analgetskog zahtjeva
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave: mučnina, povraćanje i svrbež
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<p><i>Arici 2009</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 55 ispitanika (preventivna primjena 28, primjena nakon početka operacije 27)</p> <p><i>Arslan 2013</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 200 ispitanika (preventivna primjena 100, primjena nakon početka operacije 100)</p> <p><i>Ayogen 2008</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 80 ispitanika (preventivna primjena 40, primjena nakon početka operacije 40)</p> <p><i>Hassan 2014</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 60 ispitanika (preventivna primjena 30, primjena nakon početka operacije 30)</p> <p><i>Khalili 2013</i> (Paracetamol 15 mg/kg preventivno + 15 mg/kg nakon početka operacije): ukupno 50 ispitanika (preventivna primjena 25, primjena nakon početka operacije 25)</p> <p><i>Koteswara 2014</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 39 ispitanika (preventivna primjena 20, primjena nakon početka operacije 19)</p> <p><i>Toygar 2008</i> (Paracetamol 1000 mg preventivno + 1000 mg nakon početka operacije): ukupno 60 ispitanika (preventivna primjena 30, primjena nakon početka operacije 30)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Paracetamol preventivno vs. primjena nakon početka operacije</p> <p>Rezultati boli u jednom satu: MD= -0,50 (95% CI -0,98 do -0,02) (P= 0,04)</p> <p>Rezultati boli u dva sata: MD= -0,34 (95% CI -0,67 do -0,01) (P= 0,04)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Učestalost postoperativnog povraćanja: RR= 0,50 (95% CI 0,31 do 0,83) (P= 0,006)

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), MD= *mean difference* (srednja razlika) 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 15. Obilježja sustavnog pregleda McNicol et al. 2011. (53)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2nd Quarter 2010), MEDLINE using the OVID platform (1950.- svibnja 2010), EMBASE (1980–2010, Week 18) i LILACS (1992.- svibnja 2010)
<b>Cilj istraživanja</b>	Djelotvornost i sigurnost jedne intravenske doze paracetamola za liječenje postoperativne boli u odraslih i djece
<b>Pacijenti</b>	Djeca i odrasli s postoperativnom boli nakon bilo koje operacije koji su bili sposobni sami se izjasniti o intenzitetu boli i popuštanju boli
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Broj pacijenata s popuštanjem boli od najmanje 50% od 0 do 4 sata i od 0 do 6 sati nakon primjene lijeka
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji prijavljuje popuštanje boli za vrijeme infuzije ispitivanog lijeka
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Juhl et al.</i> : ukupno 132 ispitanika u skupini (paracetamol) i 33 u skupini koja je primala placebo <i>Moller et al.</i> : ukupno 51 ispitanik u skupini (paracetamol) i 50 u skupini koja je primala placebo; ukupno 51 ispitanik u skupini (paracetamol) i 51 u skupini koja je primala propacetamol <i>Sinatra et al.</i> : ukupno 49 ispitanika u skupini (paracetamol) i 52 u skupini koja je primala placebo; ukupno 49 ispitanika u skupini (paracetamol) i 50 u skupini koja je primala propacetamol <i>Marty et al.</i> : ukupno 80 ispitanika u skupini (paracetamol) i 81 u skupini koja je primala propacetamol
<b>Broj studija koje su analizirale ibuprofen i broj pacijenata</b>	Nije pronađena niti jedna studija koja je analizirala ibuprofen za ovu indikaciju
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Paracetamol vs. Placebo Namanje 50% popuštanje boli tijekom 4 sata OR= 17.22 (95% CI 5.58 do 53.17) (P < 0.00001)  Najmanje 50% boli tijekom 6 sati OR= 22.0 (95% CI 5.3 do 91.2)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Broj pacijenata koji prijavljuje bol za vrijeme infuzije OR= 12.31 [95% CI 5.88 do 25.78] (P < 0.00001)

Kratice: Kratice: OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 16. Obilježja sustavnog pregleda Moore et al. 2000. (54)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline (1966.- svibnja 1996), Embase (1980-1996), the Cochrane Library (travanj 1996) and the Oxford Pain Relief Database (1950-1994) (Jadad 1996a); srpanj 1998
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza analgetske djelotvornosti i nuspojava jedne doze oralnog paracetamola (acetaminofena) i u kombinaciji sa kodeinom za postoperativnu bol umjerenog ili snažnog intenziteta
<b>Pacijenti</b>	Odrasli pacijenti s utvrđenom postoperativnom boli umjerenog ili snažnog inteziteta
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR), Sumarna razlika u intenzitetu boli (SPID) tijekom 4 do 6 sati ili dovoljno podataka koje omogućava njihovo izračunavanje. Intezitet boli je mjeren vizualno analognom ljestvicom (VAS). Bol barem umjerenog intenziteta se izjednačava s 30 mm
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave (pospanost, vrtoglavica, glavobolja, mučnina i povraćanje)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<p><i>Winter 1979</i>: ukupno 49 ispitanika u skupini (Paracetamol 325 mg) i 51 u skupini koja je primala placebo.</p> <p><i>Cooper 1980</i>: ukupno 37 ispitanika u skupini (Paracetamol 500 mg) i 38 u skupini koja je primala placebo.</p> <p><i>Dolci 1994</i>: ukupno 72 ispitanika u skupini (Paracetamol 500 mg) i 76 u skupini koja je primala placebo.</p> <p><i>Laska 1983 (3 studije)</i>: ukupno 203 ispitanika u skupini (Paracetamol 500 mg) i 141 u skupini koja je primala placebo.</p> <p>17 studija (Paracetamol 600/650 mg vs. placebo) 20 studija (paracetamol 1000 mg vs. placebo)</p> <p><i>Laska 1983 (3 studije)</i>: ukupno 207 ispitanika u skupini (Paracetamol 1500 mg) i 141 u skupini koja je primala placebo.</p> <p>Za nuspojave: <i>Bentley 1987</i>: ukupno 19 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 42 u skupini koja je primala placebo. <i>Cooper 1989</i>: ukupno 64 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 59 u skupini koja je primala placebo. <i>Cooper 1991a</i>: ukupno 44 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 37 u skupini koja je primala placebo. <i>Kiersch 1994</i>: ukupno 45 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 92 u skupini koja je primala placebo. <i>Beaver 1980</i>: ukupno 22 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 22 u skupini koja je primala placebo.</p>

	<p><i>McQuay 1988</i>: ukupno 30 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 30 u skupini koja je primala placebo.</p> <p><i>Mehlich 1995</i>: ukupno 101 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 40 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Schachtel 1989</i>: ukupno 37 ispitanika u skupini (Paracetamol 1000 mg) i 36 u skupini koja je primala placebo</p>
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Paracetamol 325 mg vs. Placebo (broj pacijenata koji ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 2.87 [95% CI 1.31 do 6.30] (P=0,009)</p> <p>Paracetamol 500 mg vs. Placebo (broj pacijenata koji ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 1.99 [95% CI 1.42 do 2.79] (P= 0.00006)</p> <p>Paracetamol 600/650 mg vs. Placebo (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 2.78 [95% CI 2.13 do 3.61] (P&lt; 0.00001)</p> <p>Paracetamol 1000 mg vs. Placebo (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 3.48 [95% CI 2.89 do 4.20] (P&lt; 0,00001)</p> <p>Paracetamol 1500 mg vs. Placebo (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 2.20 [95% CI 1.43 do 3.38] (P= 0,0003)</p> <p>Paracetamol 600/650 mg plus kodein 60mg vs. Paracetamol 600/650 mg (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 1.73 [95% CI 1.24 do 2.42] (P= 0,001)</p> <p>Paracetamol 1000 mg plus kodein 60mg vs. Paracetamol 1000 mg (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 1.86 [95% CI 1.01. do 3.390] (P= 0,05)</p> <p>Paracetamol (sve doze) plus kodein 60mg vs. Paracetamol (sve doze) (broj pacijenata ima najmanje 50%-tno ublažavanje boli) OR= 1.76 [95% CI 1.32 do 2.36] (P= 0,0001)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p>Paracetamol 1000mg vs placebo (broj pacijenata sa pospanosti) OR= 0.70 [95% CI 0.33 do 1.49] (P= 0,4)</p> <p>Paracetamol 1000mg vs. Placebo (broj pacijenata sa vrtoglavicom) OR= 0.63 [95% CI 0.22 do 1.80] (P= 0,4)</p> <p>Paracetamol 1000mg vs. Placebo (broj pacijenata koji ima mučninu)</p>

	<p>OR= 1.02 [95% CI 0.49 do 2.13] (P= 1)</p> <p>Paracetamol 1000mg vs. Placebo (broj pacijenata koji povraća) OR= 1.91 [95% CI 0.72 do 5.09] (P= 0,2)</p> <p>Paracetamol 1000mg vs. Placebo (broj pacijenata koji ima glavobolju) OR= 0.48 [95% CI 0.23 do 1.02] (P=0,06)</p> <p>Paracetamol 600/650 mg plus kodein 60mg vs. Paracetamol 600/650 mg (broj pacijenata sa pospanosti) OR= 0.95 [95% CI 0.47 do 1.94] (P=0,9)</p> <p>Paracetamol 600/650 mg plus kodein 60mg vs. Paracetamol 600/650 mg (broj pacijenata sa vrtoglavicom) OR= 1.13 [95% CI 0.37 do 3.42] (P=0,8)</p> <p>Paracetamol 600/650 mg plus kodein 60mg vs. Paracetamol 600/650 mg (broj pacijenata koji ima mučninu i povraća) OR= 2.08 [95% CI 0.66 do 6.57] (P=0,2)</p>
--	---

Kratice: OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 17. Obilježja sustavnog pregleda Toms et al. 2008. (55)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	<i>The Cochrane Library</i> , MEDLINE, EMBASE, the Oxford Pain Relief Database; srpanj 2008
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti pojedinačne doze paracetamola za liječenje akutne postoperativne boli
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 15 godina sa postoperativnom boli umjerenog do snažnog intenziteta sljedeći dan nakon operacije
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ublažavanje boli i intenzitet boli su mjereni uz pomoć vizualno analogne ljestvice (VAS) ili Sumarna razlika u intenzitetu boli (SPID) kroz 4 do 6 sati
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	51 studija: ukupno 5762 ispitanika (3277 ispitanika je primalo paracetamol, a 2425 je primalo placebo)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Oko polovice ispitanika koje je primalo paracetamol pri standardnim dozama je postiglo najmanje 50%-tno ublažavanje boli kroz 4 do 6 sati, u usporedbi s placeboom (20%). Oko polovice ispitanika je zahjevalo dodatnu analgeziju kroz 4 do 6 sati, u usporedbi s placeboom (70%).
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Analiza nuspojava je bila nedosljedna i često nepotpuna. Prijavljene nuspojave su uglavnom blage i prolazne, a dogodilo se sa sličnim dozama paracetamola od 1000 mg i placeba. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Povlačenja pacijenata zbog nuspojava su bila rijetka i dogodila su se za paracetamol i placebo skupinu.

Tablica 18. Obilježja sustavnog pregleda Zhang et al. 1996. (56)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE and BIDS (Embase and the Institute of Scientific Information Databases (ISI); 1966. – svibnja 1996.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti paracetamola i njegove kombinacije s kodeinom i kofeinom za kiruršku bol
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti s postoperativnom boli
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) na ljestvici od 0 do 4 te SPID na ljestvici od 0 do 3 u vremenskim intervalima
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, vrtoglavica, pospanost i glavobolja)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	80 studija
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Bez obzira na tip boli, smatra se da je paracetamol djelotvorniji u odnosu na placebo u svim dozama osim 500 mg (iako i pri tim niskim dozama trend ukazuje na pozitivan učinak)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Tablica 15. sažeto prikazuje podatke o nuspojavama koje su izražene kao omjer stopa (relativni rizik, RR) i 95% CI.  Paracetamol i paracetamol u kombinaciji s kodeinom dovode do pospanosti, dok kombinacija češće uzrokuje vrtoglavicu od placeba. Glavobolja je bila rjeđa sa ispitivanim lijekovima nego s placebom.

Kratice: 95% CI = 95% -tni interval pouzdanosti

Tablica 19. Obilježja sustavnog pregleda Collins et al. 1998. (57)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (1966 do prosinca 1996) EMBASE (1980.- siječnja 1997), the Cochrane Library (kolovoz 1996), Biological Abstracts (siječanj 1985.- prosinca 1996) i Oxford Pain Relief Database (1950 do 1994) (Jadad et al., 1996a)
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba relativne djelotvornosti analgetika (ibuprofena i diklofenaka) u postoperativnoj boli
<b>Pacijenti</b>	Kriteriji uključanja nemaju ograničenja za pacijente. U uključenim studijama su odrasli koji su bili podvrgnuti nekoj operaciji.
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Mjerenje postoperativne boli u standardnih pet točaka na ljestvici za smanjenje boli (nikakvo, blago, umjereno, dobro, kompletno), u standardne četiri točke na ljestvici inteziteta boli (bez boli, blago, umjereno, jako) ili izmjereni standardno vizualno analognom ljestvicom (VAS).
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nema ishoda za sigurnost
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	1 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 57 ispitanika u skupini (Ibuprofen 50 mg) i 51 u skupini koja je primala placebo. 2 studije (nije navedeno koje studije): ukupno 88 ispitanika u skupini (Ibuprofen 100 mg) i 98 u skupini koja je primala placebo. 8 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 406 ispitanika u skupini (Ibuprofen 200 mg) i 320 u skupini koja je primala placebo. 30 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 1606 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 1292 u skupini koja je primala placebo. 3 studije (nije navedeno koje studije): ukupno 114 ispitanika u skupini (Ibuprofen 600 mg) i 108 u skupini koja je primala placebo. 1 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 39 ispitanika u skupini (Ibuprofen 800 mg) i 37 u skupini koja je primala placebo.
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen 50 mg: RB= 29 (95% CI 1.8 do 480) Ibuprofen 100 mg: RB= 72 (95% CI 16 do 318) Ibuprofen 200 mg: RB= 3.5 (95% CI 2.3 do 5.3) Ibuprofen 400 mg: RB= 3.3 (95% CI 2.5 do 4.3) Ibuprofen 600 mg: RB= 2.5 (95% CI 1.2 do 5.5) Ibuprofen 800 mg: RB= 2.6 (95% CI 1.8 do 4)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost

Kratice: RB= *relative benefit* (relativna korist), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 20. Obilježja sustavnog pregleda Li Wan Po et al. 1998. (58)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, i Biomedical Information Database System (BIDS) [Excerpta Medica Database and the Institute of Scientific Information Database]; 1966. – prosinca 1996.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza analgetske djelotvornosti samog ibuprofena i u kombinaciji s kodeinom ili kofeinom za postoperativnu bol
<b>Pacijenti</b>	Kriteriji uključanja nemaju ograničenja za pacijente. U uključenim studijama je prosjek godina ispitanika bio od 20 – 45 godina koji su bili podvrgnuti liječenju postoperativne boli
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ukupno oslobađanje boli (kategorička ljestvica od 0 do 4) i zbroj razlika inteziteta boli predstavljaju statističke mjere za procjenu analgetika
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Udio pacijenata koji prijavljuje bilo koju nuspojavu, mučninu, bol u trbuhu, vrtoglavicu, pospanost i glavobolju
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	75 studija
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen je djelotvoran za zubnu bol, bol pri epiziotomiji i druge vrste postoperativne boli. Uočena je povezanost između doze i odgovora u rasponu od 50 do 400 mg. Razlika u ukupnom ublažavanju boli u odnosu na placebo bila je 19-31%. Prosječno, u pacijenata je triput češće postignuto umjereno ili odlično ublažavanje boli ako su uzimali ibuprofen nego s placebo; broj koji je potrebno liječiti bio je 2,44. Kodein od 60 mg pojačao je analgetski učinak ibuprofena od 400 mg za oko 8%, ali također povećao učestalost nuspojava. Aditivni učinak kofeina nije bio dosljedan.
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p><i>Ibuprofen 200 mg vs placebo (nuspojave)</i></p> <p>Bilo koja nuspojava: WRR= 0.79 (95% CI 0.54 do 1.16)</p> <p>Mučnina: WRR= 0.39 (95% CI 0.13 do 1.20)</p> <p>Bol u trbuhu: WRR= 0.34 (95% CI 0.01 do 8.16)</p> <p>Vrtoglavica: WRR= 0.52 (95% CI 0.09 do 2.96)</p> <p>Pospanost: WRR= 0.96 (95% CI 0.29 do 3.20)</p> <p>Glavobolja: WRR= 0.54 (95% CI 0.15 do 1.96)</p> <p><i>Ibuprofen 400 mg vs placebo (nuspojave)</i></p> <p>Bilo koja nuspojava: WRR= 1.33 (95% CI 0.97 do 1.82)</p> <p>Mučnina: WRR= 0.70 (95% CI 0.26 do 1.86)</p> <p>Bol u trbuhu: WRR= 3.07 (95% CI 0.13 do 73.32)</p> <p>Vrtoglavica: WRR= 1.08 (95% CI 0.39 do 3.04)</p> <p>Pospanost: WRR= 2.33 (95% CI 1.27, 4.27) (P&lt; 0,01)</p> <p>Glavobolja: WRR= 1.53 (95% CI 0.68, 3.44)</p>

Kratice: RR= *rate ratio* (omjer stopa), WRR= *Weighted relative risk*, 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 21. Obilježja sustavnog pregleda Edwards et al. 1999. (59)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (1966.- travnja 1998), EMBASE (1980.- siječnja 1998), the Cochrane Library (Issue 1, 1998), and the Oxford Pain Relief Database (1950–1994)
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza analgetskog učinka i nuspojava jedne doze aspirina u usporedbi s placebom za postoperativnu bol
<b>Pacijenti</b>	Odrasli sa srednje jakom do jakom postoperativnom boli koji su oralno primili aspirin
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Relativna korist i broj pacijenata koji su postigli 50% smanjenje boli
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Relativni rizik i broj pacijenata koji su imali negativni učinak primjene aspirina
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	3 studije (nije navedeno koje studije): ukupno 135 ispitanika u skupini (Aspirin 500 mg) i 115 u skupini koja je primala placebo. 68 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 2499 ispitanika u skupini (Aspirin 600/650 mg) i 2562 u skupini koja je primala placebo 5 studije (nije navedeno koje studije): ukupno 357 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 359 u skupini koja je primala placebo. 5 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 140 ispitanika u skupini (Aspirin 1200 mg) i 139 u skupini koja je primala placebo  60 studija za nuspojave (nije navedeno koje studije): ukupno 2619 ispitanika u skupini (Aspirin 600/650 mg) i 2660 u skupini koja je primala placebo
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Aspirin 500 mg vs. Placebo: RB= 1.2 (95% CI 0.8–1.8) Aspirin 600/650 mg vs. Placebo: RB= 2.0 (95% CI 1.8–2.2) Aspirin 1000 mg vs. Placebo: RB= 2.2 (95% CI 1.4–3.4) Aspirin 1200 mg vs. Placebo: RB= 3.3 (95% CI 1.8–6.3)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<i>Aspirin sve doze vs. Placebo</i> Ukupne nuspojave (60 studija): RR= 1.3 (95% CI 0.0 do 1.5)  <i>Aspirin 600/650 mg vs. Placebo</i> Ukupne nuspojave (53 studije): RR= 1.2 (95% CI 1.03 do 1.4) Vrtoglavica: RR= 1.6 (95% CI 0.9 do 2.6) Postanost: RR= 1.9 (95% CI 1.4 do 2.5) Iritacija želuca: RR= 2.5 (95% CI 1.2 do 5.1) Glavobolja: RR= 0.7 (95% CI 0.4 do 1.02) Mučnina: RR= 0.8 (95% CI 0.6 do 1.2) Povraćanje: RR= 0.7 (95% CI 0.4 do 1.6)

Kratice: RR= *relative risk* (relativni rizik), RB= *relative benefit* (relativna korist), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.6. Analgezija postoperativne dentalne boli

Osam sustavnih pregleda je analiziralo djelotvornost ASK i/ili paracetamola i/ili ibuprofena za ublažavanje dentalne boli (npr. bol nakon vađenja umnjaka/kutnjaka ili nakon ortodontskog tretmana). To su: Averbuch et al. 2003. (60), Weil et al. 2007. (61), Angelopoulou et al. 2012. (62), Bailey et al. 2013. (63), Xiaoting et al. 2010. (64), Ahmad et al. 1997. (65), Barden et al. 2004. (66) i Barden-Edwards et al. 2004. (67). Ishode za sigurnost su prikazali samo Barden et al. 2004. (66) i Weil et al. 2007. (61) (Tablice 22-29).

Sustavni pregled od Averbuch et al. 2003. (60) je potvrdio analgetsko djelovanje ibuprofena nakon uklanjanja umnjaka. Smanjenje intenziteta boli se najviše dogodilo kroz dva sata nakon primjene, a intenzitet početne boli nije povezan za potrebom dodatnih analgetika.

Sustavni pregled od Weil et al. 2007. (61) je pokazao da je paracetamol siguran i djelotvoran lijek za analgeziju nakon uklanjanja umnjaka. Postoji statistički značajna razlika u doziranju paracetamola u dozi do 1000 mg i paracetamola od 1000 mg. Nema značajne razlike u broju pacijenata koji su prijavili nuspojave između skupine koja je primala placebo i skupine koja je primala paracetamol.

Sustavni pregled od Angelopoulou et al. 2012. (62) je jedini analizirao ublažavanje boli nakon ortodontskog tretmana. Pokazao je da ibuprofen smanjuje bol u odnosu na placebo nakon dva sata i nakon šest sati iza tretmana. Nije dokazano ublažavanje boli nakon 24 sata kada je ujedno bol i najveća.

Sustavni pregled od Bailey et al. 2013. (63) sadrži visoku kvalitetu dokaza da je ibuprofen djelotvorniji od paracetamola u dozama od 200 – 512 mg i od 600 – 1000 mg. Istraživanje se temelji na praćenju ublažavanja boli kroz šest sati nakon uklanjanja umnjaka.

Sustavni pregled od Xiaoting et al. 2013. (64) je pokazao da se ipak preferira primjena paracetamola koji ne inhibira sintezu prostagladina te nema štetnog djelovanja na pomak zubi. Nema značajne razlike u djelotvornosti ibuprofena i paracetamola.

Sustavni pregledi Ahmad et al. 1997. (65), Barden et al. 2004. (66) i Barden-Edwards et al. 2004. (67) su analizirala sva tri navedena lijeka. Svi su pokazali da su analgetici djelotvorniji u odnosu na placebo te nema velike razlike u njihovom djelovanju. Nuspojave nisu pokazale statistički značajnu razliku osim aspirina koji može uzrokovati iritaciju želuca.

Tablica 22. Obilježja sustavnog pregleda Averbuch et al. 2003. (60)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	FDA Division of Analgesic, Antiinflammatory and Ophthalmic Drug Products; Datum nije naveden
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza intenziteta boli i stupnja analgezije kod zubobolje pri vađenju umnjaka
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 16. godine
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Rezultati intenziteta boli su prikazani kategoričkom ljestvicom od 0 do 3 (0- nema boli; 1- blaga; 2- umjerena; 3- teška bol), a rezultati za ublažavanje boli kategoričkom ljestvicom od 0 do 4 (0- nema ublažavanja; 4- potpuno ublažavanje). Rezultati su zabilježeni neposredno prije primjene lijeka i barem 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 sati nakon primjene lijeka.
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	11 dvostruko slijepih studija za ibuprofen 400 mg: ukupno 527 ispitanika
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Potvrđen je dobar analgetski učinak ibuprofena.  Smanjen je intenzitet boli nakon primjenjene terapije, a redukcija boli se uglavnom dogodila u prva dva sata. U kasnijim vremenskim točkama redukcija boli je bila smanjena.  Intenzitet početne boli nije povezan sa potrebom povećanja doze analgetika. Veći je postotak oslobođenja boli bio kod ispitanika sa blagom boli nego kod onih koji su imali tešku bol.

Tablica 23. Obilježja sustavnog pregleda Weil et al. 2007. (61)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	The Cochrane Oral Health Group's Trials Register; the Cochrane Pain, Palliative and supportive Care Group's Trials Register; CENTRAL; MEDLINE; EMBASE and the Current Controlled Trials Register; 24. kolovoza 2006.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti i nuspojava paracetamola za ublažavanje boli nakon kirurškog vađenja donjeg umnjaka u odnosu na placebo pri različitim dozama
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji imaju umjerenu do jaku bol nakon kirurškog uklanjanja donjeg umnjaka
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Intenzitet boli mjereno vizualno analognom ljestvicom (VAS). Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) ili SPID tijekom 4 do 6 sati
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<p><i>Dolci 1994</i>: 72 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 76 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Cooper 1980</i>: 37 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 38 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Cooper 1988</i>: 36 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 40 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Forbes 1990</i>: 36 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 34 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Forbes 1989</i>: 22 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 23 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Vattaraphudej 1986</i>: 16 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 19 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Sunshine 1986</i>: 30 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 30 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Forbes 1984b</i>: 39 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 36 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Dionne 1994</i>: 27 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 25 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Cooper 1981</i>: 37 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 37 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Seymour 1996</i>: 40 ispitanika (paracetamol do 1000 mg), 39 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Cooper 1998</i>: 50 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 26 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Hersh 2000</i>: 63 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 27 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Kiersch 1994</i>: 89 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 45 ispitanika koji je primao placebo</p>

	<p><i>Olson 2001</i>: 66 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 39 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Mehlich 1995</i>: 101 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 40 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Moller 2000</i>: 120 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 122 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Kubitzek 2003</i>: 69 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 73 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Lehnert 1990</i>: 49 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 40 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Skoglund 1991</i>: 32 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 33 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Seymour 2003</i>: 62 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 32 ispitanika koji je primao placebo</p> <p><i>Seymour 1996</i>: 40 ispitanika (paracetamol 1000 mg ili više), 39 ispitanika koji je primao placebo</p>
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Paracetamol versus placebo (broj pacijenata sa barem 50%-tnim ublažavanjem boli kroz 4 sata) RR= 2.85 [95% CI 1.89 do 4.29] (P &lt; 0.00001)</p> <p>Paracetamol versus placebo (broj pacijenata sa barem 50%-tnim ublažavanjem boli kroz 6 sati) RR= 2.85 [95% CI 1.89 do 4.29] (P &lt; 0.00001) RR= 3.32 [95% CI 1.88 do 5.87] (P = 0.000038)</p> <p>Paracetamol versus placebo (mjera intenziteta, broj pacijenata sa barem 50%-tnim ublažavanjem boli kroz 4 sata) RR= 4.87 [95% CI 2.83 do 8.37] (P &lt; 0.00001 )</p> <p>Paracetamol versus placebo (mjera intenziteta, broj pacijenata sa barem 50%-tnim ublažavanjem boli kroz 6 sati) RR= 3.41 [95% CI 2.34 do 4.97] (P &lt; 0.00001 )</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p>paracetamol versus placebo (broj pacijenata koji je prijavilo bilo koju nuspojavu) RR= 1,19 [95% CI 0,90 do 1,57] (P= 0,23)</p>

Kratice: *risk ratio* (omjer rizika), MD= *mean difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 24. Obilježja sustavnog pregleda Angelopoulou et al. 2012. (62)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline i Cochrane; srpanj 2010
<b>Cilj istraživanja</b>	Analizirati djelotvornost nesteroidnih protuupalnih lijekova za bol kod pacijenata koji se podvrgavaju ortodontskom liječenju
<b>Pacijenti</b>	Kriteriji uključanja nemaju ograničenja za pacijente. U uključenim studijama je prosjek godina ispitanika bio od 6 – 18 godine koje su bile podvrgnute ortodontskom liječenju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Intezitet boli tijekom žvakanja i zagriža mjeran vizualno analognom ljestvicom (VAS) 2, 6 i 24 sata nakon ortodontske intervencije
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nema ishoda za sigurnost
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Ibuprofen vs. Acetaminofen (3 studije) Polat & Karaman 2005 (Ibuprofen vs. Acetaminophen) ukupno 40 ispitanika, grupa A (placebo) još 20 ispitanika Bradley et al. 2006 (Ibuprofen vs. Acetaminophen): grupa A 82+ grupa B 77=159 Salmassian et al. 2009 (Ibuprofen vs. Acetaminophen): grupa A 21+ grupa B 19 + grupa C 20=60
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Ibuprofen vs. Placebo (6 studija) Ngan et al.1994 (Ibuprofen vs. Placebo) ukupno 23 ispitanika, grupa C (placebo) još 26 ispitanika Steen Law et al. 2000 (Ibuprofen vs. Placebo) ukupno 44 ispitanika, grupa B još 19 ispitanika Polat et al. 2005 (Ibuprofen vs. Placebo) ukupno 40 ispitanika Polat & Karaman 2005 (Ibuprofen vs. Placebo) ukupno 40 ispitanika Salmassian et al. 2009 (Ibuprofen vs. Placebo) ukupno 19 ispitanika, grupa C (placebo) još 20 ispitanika Minor et al. 2009 (Ibuprofen vs. Placebo): grupa A 16+ grupa B 17 + grupa C 18=51
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen vs. Placebo Učinci liječenja i randomizirani Hedgesov model Žvakanje: 2h, terapijski efekt= -0,206 (95% CI -0,550 do 0,138) 6h, terapijski efekt= -0,386 (95% CI -0,638 do -0,133) 24h, terapijski efekt= -0,270 (95% CI -0,642 do 0,102)  Zagriz: 2h, terapijski efekt= -0,560 (95% CI -1,065 do -0,056)( I <sup>2</sup> =0,691*) 6h, terapijski efekt= -0,513 (95% CI -0,847 do -0,179) 24h, terapijski efekt= -0,395 (95% CI -0,828 do 0,037)( I <sup>2</sup> =0,592*)

	<p>Ibuprofen vs. Acetaminofen</p> <p>Žvakanje:</p> <p>2h, terapijski efekt= 0,049 (95% CI -0.507 do 0.606) (I2=0,711*)</p> <p>6h, terapijski efekt= -0,076 (95% CI -0,600 do 0,447) (I2=0,679*)</p> <p>24h, terapijski efekt= -0,003 (95% CI -0.266 do 0.261)</p> <p>Zagriz:</p> <p>2h, terapijski efekt= -0,106 (95% CI -0,488 do 0,276)</p> <p>6h, terapijski efekt= 0,054 (95% CI -0,617 do 0.725) (I2=0,801*)</p> <p>24h, terapijski efekt= -0,072 (95% CI -0.335 do 0,191)</p> <p>*p &lt; 0.05</p>
--	---

Kratice: % CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 25. Obilježja sustavnog pregleda Bailey et al. 2013. (63)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Oral Health Group's Trials Register (do 20. svibnja 2013); the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ( <i>The Cochrane Library</i> 2013, Issue 4); MEDLINE via OVID (1946. – 20. svibnja 2013); EMBASE via OVID (1980. – 20. svibnja 2013) and the <i>meta</i> Register of Controlled Trials (do 20. svibnja 2013)
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba djelotvornosti i nuspojava različitih doza paracetamola, ibuprofena i njihove kombinacije u jednoj tableti za ublažavanje boli od kirurškog uklanjanja donjih umnjaka
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 15 godina
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) kroz 2 sata i kroz 6 sati
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Hersh 2000</i> : ukupno 61 ispitanika u skupini (ibuprofen 400 mg) i 31 u skupini koja je primala paracetamol 1000 mg <i>Daniels 2009</i> : ukupno 80 ispitanika u skupini (ibuprofen 400 mg ili 512 mg) i 40 u skupini koja je primala paracetamol 1000 mg <i>Mehlich 1995</i> : ukupno 98 ispitanika u skupini (ibuprofen 400mg) i 101 u skupini koja je primala paracetamol 1000mg <i>Mehlich 2010</i> : ukupno 69 ispitanika u skupini (ibuprofen) i 34 u skupini koja je primala paracetamol <i>Olson 2001</i> : ukupno 67 ispitanika u skupini (ibuprofen) i 66 u skupini koja je primala paracetamol <i>Forbes 1990</i> : ukupno 32 ispitanika u skupini (ibuprofen 400 mg) i 36 u skupini koja je primala paracetamol 600 mg
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Iste studije kao kod paracetamola
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen vs paracetamol (postotak bolesnika s najmanje 50%-tnim maksimalnim ukupnim ublažavanjem boli (TOTPAR) tijekom 6 sati) RR= 1.45 [95% CI 1.31, 1.61] (P < 0.00001) Ibuprofen vs paracetamol (postotak bolesnika s najmanje 50%-tnim maksimalnim ukupnim ublažavanjem boli (TOTPAR) kroz 2 sata) RR= 1.29 [95% CI 1.13, 1.46] (P = 0.00012) Ibuprofen vs paracetamol (broj pacijenata koji traži dodatne lijekove kroz 6 sati): RR= 1.44 [95% CI 1.26, 1.64 ] (P < 0.00001) Ibuprofen vs paracetamol (broj pacijenata koji traži dodatne lijekove kroz 8 sati): RR= 2.02 [95% CI 1.57, 2.60 ] (P < 0.00001)

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 26. Obilježja sustavnog pregleda Xiaoting et al. 2010. (64)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (1966–2009) (Table 1), The Cochrane Library (Issue 4, 2009), EMBASE (1984–2009) i CNKI (1994–2009)
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba različitih metoda u intervenciji kontrole boli za ortodontsku terapiju kod fiksnog aparata
<b>Pacijenti</b>	Zdravi pacijenti koji ne uzimaju antibiotike ili analgetike i kojima se postavlja fiksni aparat, nema drugih detalja
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Percepcija boli je mjerena vizualno analognom ljestvicom ili upitnikom o boli
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	<i>Ngan et al.</i> : ukupno 56 ispitanika <i>Polat and Karaman</i> : ukupno 120 ispitanika
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Polat and Karaman</i> : ukupno 120 ispitanika <i>Salmassian et al.</i> : ukupno 60 ispitanika Naveden je samo ukupan broj pacijenata u studiji; nije naveden broj pacijenata u pojedinoj skupini unutar studije
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	<i>Polat and Karaman</i> : ukupno 120 ispitanika <i>Salmassian et al.</i> : ukupno 60 ispitanika <i>Ngan et al.</i> : ukupno 56 ispitanika
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Meta analiza je podijeljena u 3 podskupine (tablica 5, tablica 6 i tablica 7) <i>Podskupina 1</i> (ibuprofen vs acetaminofen): u različitim vremenskim razmacima kroz 7 dana, standardna srednja razlika je u rasponu od 0,20 i 0,41. Rezultati su na strani kontrolne skupine (acetaminofen).  Iako se pokazalo da acetaminofen ima bolji učinak za ublažavanje boli nego ibuprofen, ta razlika nije statistički značajna s ukupnim rezultatom $P > 0,05$  <i>Podskupina 2</i> (ibuprofen vs ASK): pojavili su se slični rezultati između ibuprofena i ASK  <i>Podskupina 3</i> (ibuprofen vs placebo): ibuprofen je učinkovitiji za ublažavanje boli nakon 6 sati i 24 sata nakon postavljanja žice

Tablica 27. Obilježja sustavnog pregleda Ahmad et al. 1997. (65)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Health i MEDLINE; 1975. – kolovoza 1996.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analizirati djelotvornost neopioidnih analgetika za postoperativnu zubnu bol
<b>Pacijenti</b>	Osobe kojima je izvađen treći kutnjak
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Sumarna razlika u intenzitetu boli (engl. summed pain intensity difference, SPID) Vršna razlika u intenzitetu boli (engl. peak pain intensity difference, SPID) Vršno ublažavanje boli (engl. peak PAR, PPAR) Ukupno ublažavanje boli (engl. total PAR, TOTPAR)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nema ishoda za sigurnost
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	18 ( <i>Naveden je samo ukupan broj ispitanika u istraživanju</i> ) Forbes 1990: 128 Rowe 1985: 167 Markowitz 1985: 205 Mardirossian 1985: 164 Cooper 1983: 176 Forbes 1984: 109 Desjardins 1984: 159 Forbes 1983: 199 Forbes 1986: 198 Forbes 1990: 350 Mehlich 1984: 162 Cooper 1986: 204 Nelson 1994: 180 Hutton 1983: 168 Jain 1986: 227 Gaston 1986: 189 Gaston 1984: 161 Nelson 1985: 201
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	10 ( <i>Naveden je samo ukupan broj ispitanika u istraživanju</i> ) Cooper 1991: 226 Forbes 1990: 206 Cooper 1989: 184 Cooper 1988: 143 Forbes 1989: 88 Sunshine 1986: 182 Mehlich 1984: 162 Kiersch 1994: 226 Cooper 1986: 99

	Mehlich 1995: 239
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	7 (Naveden je samo ukupan broj ispitanika u istraživanju) Forbes 1990: 206 Cooper 1989: 184 Forbes 1984: 109 Kiersch 1993: 203 Nelson 1994: 180 Jain 1986: 227 Mehlich 1995: 239
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p><i>Ibuprofen 200 mg vs. kombinacija acetaminofen-kodein (60 mg)</i>  PPID: RD=-9, 95% CI -3 do 20 (ns)  SPID: RD=-9, 95% CI 0 do 17 (ns)  PPAR: RD=5, 95% CI -17 do 7 (ns)  TOTPAR: RD=0, 95% CI -11 do 12 (ns)</p> <p><i>Ibuprofen 400 mg vs. kombinacija acetaminofen-kodein (60 mg)</i>  PPID: RD=3, 95% CI -10 do 16 (ns)  SPID: RD=5, 95% CI -4 do 15 (ns)  PPAR: RD=17, 95% CI 6 do 30 (ibu 400 bolji od acet-kod-60)  TOTPAR: RD=14, 95% CI 3 do 25 (ibu 400 bolji od acet-kod-60)</p> <p><i>Ibuprofen-lizin (200 i 400 mg) vs. kombinacija acetaminofen-kodein (60 mg)</i>  PPID: RD=12, 95% CI -23 do -1 (ibu-lizin bolji od acet-kod-60)  SPID: RD=-1, 95% CI -8 do 10 (ns)  PPAR: RD=21, 95% CI -32 do -11 (ibu-lizin bolji od acet-kod-60)  TOTPAR: RD=-3, 95% CI -7 do 14 (ns)</p> <p><i>Acetaminofen (650 i 600 mg) vs. kombinacija acetaminofen-kodein (60 mg)</i>  PPID: RD=-10, 95% CI -2 do 21(ns)  SPID: RD=-7, 95% CI -2 do 16 (ns)  PPAR: RD=-14, 95% CI 1 do 26 (acet-kod-60 bolji od acet)  TOTPAR: RD=-10, 95% CI 0 do 21 (ns)</p> <p><i>Acetaminofen (1000 mg) vs. kombinacija acetaminofen-kodein (60 mg)</i>  PPID: RD=-9, 95% CI -2 do 19(ns)  SPID: RD=-9, 95% CI 2 do 17 (acet-kod-60 bolji od acet)  PPAR: RD=-4, 95% CI -7 do 14 (ns)  TOTPAR: RD=-11, 95% CI 2 do 20 (acet-kod-60 bolji od acet)</p>

Kratice: ns=nema statističke značajnosti, RD= *risk difference* (razlika u riziku), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 28. Obilježja sustavnog pregleda Barden et al. 2004. (66)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Library, Biological Abstracts, MEDLINE, PubMed i Oxford Pain Relief database; 2002.
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba relativne djelotvornosti analgetika nakon vađenja trećeg kutnjaka
<b>Pacijenti</b>	Osobe starije od 15. godina kojima je izvađen treći kutnjak
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Pacijenti koji su iskusili bilo koju nuspojavu analgetika nakon vađenja trećeg kutnjaka
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	46 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 1788 ispitanika u skupini (Aspirin 600/650 mg) i 1847 u skupini koja je primala placebo
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	10 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 616 ispitanika u skupini (Paracetamol 975/1000 mg) i 422 u skupini koja je primala placebo.  10 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 630 ispitanika u skupini (Paracetamol 600/650 mg) i 635 u skupini koja je primala placebo.
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	37 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 1835 ispitanika u skupini (Ibuprofen 400 mg) i 1567 u skupini koja je primala placebo. 14 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 695 ispitanika u skupini (Ibuprofen 200 mg) i 499 u skupini koja je primala placebo. 3 studije (nije navedeno koje studije): ukupno 114 ispitanika u skupini (Ibuprofen 600 mg) i 89 u skupini koja je primala placebo.
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen 400 mg: RB= 4.7 (95% CI 4.0 do 5.4) Ibuprofen 200 mg: RB= 4.6 (95% CI 3.5 do 6.1) Ibuprofen 600 mg: RB= 1.9 (95% CI 1.5 do 2.5) Paracetamol 975/1000 mg: RB= 3.8 (95% CI 2.8 do 5.2) Paracetamol 600/650 mg: RB= 2.9 (95% CI 2.3 do 3.7) Aspirin 600/650 mg: RB= 2.5 (95% CI 2.2 do 2.9)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Ibuprofen 400 mg: RR= 1.1 (95% CI 0.8 do 1.4) Ibuprofen 200 mg: RR= 0.8 (95% CI 0.6 do 1.0) Paracetamol 975/1000 mg: RR= 1.1 (95% CI 0.9 to 1.3) Paracetamol 600/650 mg: RR= 1.6 (95% CI 0.9 to 2.7) Aspirin 600/650 mg: RR= 1.0 (95% CI 0.8 to 1.2)

Kratice: RB= *relative benefit* (relativna korist), RR= *relative risk* (relativni rizik), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 29. Obilježja sustavnog pregleda Barden-Edwards et al. 2004. (67)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Pretraženi izvori su predhodno objavljeni u Barden et al., 2003a,b; Collins et al., 2000; Edwards et al., 1999; Moore et al., 2000a zajedno s detaljima o kliničkim ispitivanjima uključenih u analize. Podaci su ponovno korišteni u ovom pregledu; Datum nije naveden
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza boli i analgetskog odgovora nakon vađenja trećeg kutnjaka i nakon druge postoperativne boli
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 15. godina
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) ili SPID su bili u standardnih pet točaka na ljestvici za smanjenje boli (nikakvo, blago, umjereno, dobro, kompletno), u standardne četiri točke na ljestvici inteziteta boli (bez boli, blago, umjereno, jako) ili izmjereni vizualno-analognom ljestvicom (VAS).
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nema ishoda za sigurnost
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	68 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 5062 ispitanika u skupini (aspirin 600/650 mg)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	19 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 1886 ispitanika u skupini (paracetamol 600/650 mg)  25 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 2759 ispitanika u skupini (paracetamol 1000 mg)
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	49 studija (nije navedeno koje studije): ukupno 4703 ispitanika u skupini (ibuprofen 400 mg)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Zubobolja: Aspirin 600/650 mg: RB= 2.5 (95% CI 2.2 do 2.8) Paracetamol 600/650 mg: RB= 2.9 (95% CI 2.3 do 3.7) Paracetamol 975/1000 mg: RB= 3.7 (95% CI 2.7 do 5.1) Ibuprofen 400 mg: RB= 5.2 (95% CI 4.1 do 6.6)  Postoperativna bol: Aspirin 600/650 mg: RB= 2.3 (95% CI 1.9 do 2.7) Paracetamol 600/650 mg: RB= 1.9 (95% CI 1.5 do 2.4) Paracetamol 1000 mg: RB= 2.2 (95% CI 1.9 do 2.5) Ibuprofen 400 mg: RB= 3.7 (95% CI 2.6 do 5.1)

Kratice: RB= *relative benefit* (relativna korist), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### **4.2.7. Analgezija kod osteoartritisa**

Šest sustavnih pregleda je analiziralo analgeziju kod osteoartritisa kuka i/ili koljena: Bannuru et al. 2015. (68), Machado et al. 2015. (69), Lee et al. 2004. (70), Towheed et al. 2006. (71), Wegman et al. 2004. (72) i Zhang et al. 2004. (73) (Tablice 30-35).

Sustavni pregled od Bannuru et al. 2015. (68) je pokazao da su nesteroidni protuupalni lijekovi manje djelotvorni od intraartikularnog liječenja. Pretpostavlja se da je to zbog integriranog placebo učinka jer su uočene male razlike između aktivnih tretmana. NSAID su pokazali klinički značajan učinak u ublažavanju boli dok paracetamol nije.

Sustavni pregled od Machado et al. 2015. (69) je analizirao sigurnost i djelotvornost paracetamola. Meta analiza je pokazala da je nedjelotvoran u liječenju križbolje te pruža minimalnu kratkotrajnu korist za liječenje osteoartritisa.

Sustavni pregledi Lee et al. 2004. (70) i Towheed et al. 2006. (71) su pokazali da su nesteroidni protuupalni lijekovi bolji u ublažavanju boli kod osteoartritisa za razliku od paracetamola. Nije bilo statistički značajne razlike za nuspojave osim za gastrointestinalne nuspojave koje su bile češće u skupini koja je primala NSAID.

Sustavni pregledi Wegman et al. 2004. (72) i Zhan et al. 2004. (73) su pokazali da je paracetamol djelotvoran u ublažavanju boli, ali manje djelotvoran od NSAID-a. Zbog sigurnosnih razloga bi ipak paracetamol trebao biti prva linija liječenja, a NSAID druga ako nije došlo do odgovora s paracetamolom.

Tablica 30. Obilježja sustavnog pregleda Bannuru et al. 2015. (68)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials, the reference lists of all retrieved studies and conference proceedings of the American Association of Orthopedic Surgeons, American College of Rheumatology, British Society for Rheumatology, European League Against Rheumatism, International League of Associations of Rheumatology, and Osteoarthritis Research Society International; 15. kolovoza 2014.
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba djelotvornosti farmakoloških intervencija za liječenje osteoartritisa koljena
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti od 45 – 76 godine s kliničkom ili radiološkom dijagnozom simptomatskog osteoartritisa koljena
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Promjena rezultata od polaznih vrijednosti u boli, funkciji, i ukočenosti kroz 3 mjeseca
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Mrežna meta-analiza je izvedena pomoću Bayesovog modela nasumičnih efekata; 137 studija koje obuhvaćaju 33 243 ispitanika. Ukupno 129 kliničkih pokusa (32.129 ispitanika) uključeno je u analize ishoda o boli, međutim nisu sve analizirale paracetamol. Prema Tablici 2 je 11 studija analiziralo paracetamol, ali nije naveden broj ispitanika niti o kojim se studijama radi.
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Mrežna meta-analiza je izvedena pomoću Bayesovog modela nasumičnih efekata; 137 studija koje obuhvaćaju 33 243 ispitanika. Ukupno 129 kliničkih pokusa (32.129 ispitanika) uključeno je u analize ishoda o boli, međutim nisu sve analizirale paracetamol. Prema Tablici 2 je 5 studija analiziralo ibuprofen, ali nije naveden broj ispitanika niti o kojim se studijama radi.
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Svi ispitivani lijekovi su statistički značajno bolji od oralne uporabe placeba (tablica 1), s veličinom učinka u rasponu od 0,18 (CRI, 0,04 do 0,33) za najmanje djelotvorno liječenje (paracetamol) do 0,63 (CRI, 0,39 do 0,88) za najučinkovitije liječenje (IA hijaluronske kiseline).  Sve terapije osim paracetamola odgovaraju kriterijima za klinički značajno poboljšanje.  Naproksen, ibuprofen, diklofenak, IA hijaluronska kiselina, i IA kortikosteroidi su bili statistički značajno bolji od paracetamola.

Tablica 31. Obilježja sustavnog pregleda Machado et al. 2015. (69)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, Embase, AMED, CINAHL, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts, i Cochrane Central Register of Controlled Trials; 8. prosinca 2014.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti i sigurnosti paracetamola (Acetaminofen) u liječenju boli u leđima i osteoartritisu kuka ili koljena
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji imaju bol u vratu, križbolju ili osteoartritis kuka ili koljena
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Intenzitet boli i stupanj invalidnosti prikazan uz pomoć ljestvice gdje 0 predstavlja stanje bez boli ili invalidnosti, a 100 najgoru moguću bol i invalidnost
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji prijavljuje bilo koju nuspojavu
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	13 studija: ukupno 5366 ispitanika (Altman 2007; Amadio & Cummings 1983; Case 2003; Golden 2004; Herrero-Beaumont 2007; Miceli-Richard 2004; Nadler 2002; Pincus 2004a; Pincus 2004b; Prior 2014; Wetzel 2014; Williams 2014; Zoppi 1995)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Visoko kvalitetni dokazi pokazuju da je paracetamol neučinkovit u smanjenju intenziteta boli u osoba s križboljom: MD=-0.5 (95% CI -2.9 do 1.9) Za liječenje osteoartritisu kuka i koljena, paracetamol je pokazao značajni utjecaj na bol: MD=-3.7 (95% CI -5.5 do -1.9) Nije potvrđena trenutna djelotvornost paracetamola kod ublažavanja boli u odnosu na placebo: MD= 1.4 (95% CI -1.3 do 4.1)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu (paracetamol vs placebo): RR= 1.0 (95% CI 0.9 do 1.1) Broj pacijenata koji je prijavio bilo koju ozbiljnu nuspojavu (paracetamol vs placebo): RR= 1.2 (95% CI 0.7 do 2.1) Broj pacijenata koji nisu dovršili studiju radi nuspojava: RR= 1.2 (95% CI 0.9 do 1.5) Rezultati su pokazali da su nuspojave slične za paracetamol i placebo. Pacijenti koji uzimaju paracetamol imaju 4x veću vjerojatnost za dobivanje abnormalnih rezultata jetrenih testova: RR= 3.8 (95% CI 1.9 do 7.4)

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 32. Obilježja sustavnog pregleda Lee et al. 2004. (70)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline (1966.- veljače 2003), PubMed, EMBASE Drugs and Pharmacology database (1991 do 2003), Ovid
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba djelotvornosti i sigurnosti preporučenih doza nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), uključujući inhibitore ciklooksigenaze-2, s paracetamolom za liječenje osteoartritisa kuka i koljena
<b>Pacijenti</b>	Srednja dob studije su pacijenti od 61,1 godinu. 71,1% su žene koje boluju od osteoartritisa kuka ili koljena
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Intezitet boli u mirovanju i pri kretanju je mjeren vizualno analognom ljestvicom (VAS). 10 cm VAS je skupljeno i pretvoreno u 100 mm ljestvicu
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Mjeren je broj prekida terapija zbog nuspojava
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Bradley, 1991</i> : ukupno 123 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala acetaminofen 4000 mg/danu. <i>Case, 2003</i> : ukupno 25 ispitanika u skupini (NSAID) i 29 u skupini koja je primala acetaminofen 4000 mg/danu. <i>Erturk, 1998</i> : ukupno 20 ispitanika u skupini (NSAID) i 15 u skupini koja je primala acetaminofen 2000 mg/danu. <i>Geba, 2002</i> : ukupno 288 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala acetaminofen 4000 mg/danu. <i>Lequesne, 1997</i> : ukupno 94 ispitanika u skupini (NSAID) i 98 u skupini koja je primala acetaminofen 3000 mg/danu. <i>Pincus, 2001</i> : ukupno 112 ispitanika u skupini (NSAID) i 115 u skupini koja je primala acetaminofen 4000 mg/danu. <i>Williams, 1993</i> : ukupno 90 ispitanika u skupini (NSAID) i 88 u skupini koja je primala acetaminofen 2000 mg/danu.
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Bol u mirovanju: MD= -6,33 (95% CI -9,24 do -3,41)  Bol pri kretanju: MD= -5,76 (95% CI -8,99 do -2,52)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Prekid primjene NSAID-a ili acetaminofena kao mjera sigurnosti zbog nuspojava: OR= 1,45 (95% CI 0,93 do 2,27) (P=0,73)  Prekid primjene visokih doza NSAID-a ili acetaminofena kao mjera sigurnosti zbog nuspojava: OR= 1,59 (95% CI 0,99 do 2,54) (P=0,76)

Kratice: MD= *mean difference* (srednja razlika), OR= *odds ratio* (omjer vjerojatnosti), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 33. Obilježja sustavnog pregleda Towheed et al. 2006. (71)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (do srpnja 2005), EMBASE (2002.- srpnja 2005), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ACP Journal Club, DARE, Cochrane Database of Systematic Reviews (19. srpnja 2005)
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti i sigurnosti acetaminofena u odnosu na NSAID (ibuprofen, diklofenak, arthrotec, celekoksib, naproksen, rofekoksib) i placebo za liječenje osteoartritisa
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 18 godina koji imaju primarni ili sekundarni osteoartritis uključujući aksijalni i periferni kostur
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Bol (u mirovanju, pri kretanju). Mjeri se uz pomoć standardiziranih i potvrđenih instrumenata kao što su WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) i HAQ (Health Assessment Questionnaire), funkcionalnih procjena (vrijeme potrebno za 50 koraka, WOMAC, HAQ)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Ukupni broj odustajanja zbog nuspojava Ukupan broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu Gastrointestinalne nuspojave (ukupan broj odustajanja i broj koji je prijavio gastrointestinalnu nuspojavu)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Bradley 1991b</i> : ukupno 61 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala paracetamol. ukupno 62 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.1 ukupno 61 ispitanika u skupini (NSAID) i 30 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1 ukupno 61 ispitanika u skupini (NSAID) i 32 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.2 <i>Golden 2004</i> : ukupno 158 ispitanika u skupini (NSAID) i 145 u skupini koja je primala paracetamol; ukupno 148 ispitanika u skupini (paracetamol) i 155 u skupini koja je primala placebo ukupno 161 ispitanika u skupini (NSAID) i 148 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 1.10 ukupno 145 ispitanika u skupini (paracetamol) i 149 u skupini koja je primala placebo; Analysis 2.14 <i>Williams 1993</i> : ukupno 75 ispitanika u skupini (NSAID) i 73 u skupini koja je primala paracetamol. ukupno 90 ispitanika u skupini (NSAID) i 88 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 1.11 <i>Pincus 2001</i> : ukupno 112 ispitanika u skupini (NSAID) i 115 u skupini koja je primala paracetamol. ukupno 195 ispitanika u skupini (NSAID) i 205 u skupini koja je primala

	<p>paracetamol; Analysis 1.10, 1.11  ukupno 106 ispitanika u skupini (NSAID) i 112 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.2  <i>Pincus a 2004</i>: ukupno 43 181 ispitanika u skupini (NSAID) i 171 u skupini koja je primala paracetamol;  ukupno 350 ispitanika u skupini (NSAID) i 300 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 1.10  ukupno 300 ispitanika u skupini (paracetamol) i 289 u skupini koja je primala placebo  ukupno 171 ispitanika u skupini (paracetamol) i 172 u skupini koja je primala placebo; Analysis 2.16  <i>Pincus b 2004</i>: ukupno 189 ispitanika u skupini (NSAID) i 185 u skupini koja je primala paracetamol;  ukupno 373 ispitanika u skupini (NSAID) i 331 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 1.10, 1.11  ukupno 331 ispitanika u skupini (paracetamol) i 237 273 u skupini koja je primala placebo  ukupno 185 ispitanika u skupini (paracetamol) i 182 u skupini koja je primala placebo; Analysis 2.21  <i>Geba 2002c</i>: ukupno 97 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol  ukupno 97 ispitanika u skupini (NSAID) i 32 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1  <i>Schnitzer 2005a</i>: ukupno 523 ispitanika u skupini (NSAID) i 269 u skupini koja je primala paracetamol  ukupno 514 ispitanika u skupini (NSAID) i 264 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 1.12  ukupno 527 ispitanika u skupini (NSAID) i 269 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.8  ukupno 519 ispitanika u skupini (NSAID) i 264 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.10  ukupno 256 ispitanika u skupini (NSAID) i 264 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 4.1  ukupno 259 ispitanika u skupini (NSAID) i 269 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 4.2  ukupno 254 ispitanika u skupini (NSAID) i 264 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 4.5  ukupno 523 ispitanika u skupini (NSAID) i 90 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1  <i>Case 2003</i>: ukupno 25 ispitanika u skupini (NSAID) i 29 u skupini koja je primala paracetamol;  ukupno 29 ispitanika u skupini (paracetamol) i 28 u skupini koja je primala placebo</p>
--	--

	<p><i>Amadio 1983</i>: ukupno 22 ispitanika u skupini (paracetamol) i 22 u skupini koja je primala placebo ukupno 25 ispitanika u skupini (paracetamol) i 25 u skupini koja je primala placebo; Analysis 2.5</p> <p><i>Shen 2004</i>: ukupno 10 ispitanika u skupini (paracetamol) i 10 u skupini koja je primala placebo ukupno 10 ispitanika u skupini (NSAID) i 10 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.1</p> <p><i>Miceli-Richard 2004</i> : ukupno 405 ispitanika u skupini (paracetamol) i 374 u skupini koja je primala placebo ukupno 401 ispitanika u skupini (paracetamol) i 373 u skupini koja je primala placebo; Analysis 2.16</p> <p><i>Zoppi 1995</i> : ukupno 30 ispitanika u skupini (paracetamol) i 30 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Bradley 1991a</i>: ukupno 62 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.2 ukupno 61 ispitanika u skupini (NSAID) i 30 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1 ukupno 62 ispitanika u skupini (NSAID) i 31 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.2</p> <p><i>Boureau 2004</i>: ukupno 111 ispitanika u skupini (NSAID) i 111 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.8 ukupno 108 ispitanika u skupini (NSAID) i 109 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 3.10</p> <p><i>Geba 2002b</i>: ukupno 95 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol: Analysis 3.8 ukupno 95 ispitanika u skupini (NSAID) i 31 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1</p> <p><i>Geba 2002a</i>: ukupno 96 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 4.1 ukupno 96 ispitanika u skupini (NSAID) i 31 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1</p> <p><i>Schnitzer 2005b</i>: ukupno 259 ispitanika u skupini (NSAID) i 90 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1</p> <p><i>Schnitzer 2005c</i>: ukupno 527 ispitanika u skupini (NSAID) i 89 u skupini koja je primala paracetamol; Analysis 5.1</p>
<p><b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b></p>	<p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (bol pri mirovanju) MD= -0.20 [95% CI -0.36 do -0.03] (P= 0,018)</p> <p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (HAQ bol) MD= -0.26 [95% CI -0.45 do -0.07] (P= 0,0082)</p>

	<p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (bol pri kretanju) MD= 0.04 [95% CI -0.20, 0.28] (P= 0,72)</p> <p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (WOMAC bol) MD= -0.24 [95% CI -0.38 do -0.09] (P= 0,0012)</p> <p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (ukupna bol, više doza) MD= -0.25 [95% CI -0.33 do -0.17] (P &lt; 0.00001)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol kao odgovor, dihotomno) RR= 8.00 [95% CI 2.08 do 30.73] (P= 0,0025)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol pri kretanju, dihotomno) RR= 3.75 [95% CI 1.48 do 9.52] (P= 0,0054)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (WOMAC bol) MD= 0.03 [95% CI -0.49 do 0.55 ] (P= 0,92)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol pri mirovanju) MD= -0.17 [95% CI -0.39 do 0.06] (P= 0,16)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol pri pasivnom gibanju) MD= -0.10 [95% CI -0.33 do 0.12] (P= 0,37)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol kao odgovor) MD= -0.11 [95% CI -0.22 do -0.01] (P =0,035)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol po danu) MD= -0.29 [95% CI -0.52 do -0.06] (P= 0,015)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (bol po noći) MD= -0.28 [95% CI -0.51, -0.05] (P= 0,016)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (MDHAQ VAS bol) MD= -0.18 [95% CI -0.33 do -0.03] (P= 0,017)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (ukupna bol, više doza) MD= -0.13 [95% CI -0.22 do -0.04] (P= 0,0048)</p>
--	--

	<p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (bol u mirovanju) MD= -0.19 [95% CI -0.35 do -0.03] (P= 0,021)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (HAQ bol) MD= -0.22 [95% CI -0.77 do 0.33](P= 0,43)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (bol pri kretanju) MD= -0.03 [95% CI -0.27, 0.21] (P= 0,81)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (WOMAC bol) MD= -0.37 [95% CI -0.50 do -0.24] (P &lt; 0.00001)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (ukupna bol, više doza) MD= -0.31 [95% CI -0.40, -0.21] (P &lt; 0.00001)</p> <p>NSAIDS (ibuprofen 1200 mg, arthrotec, rofecoxib 12.5 mg, naproxen) vs Acetaminophen (WOMAC bol) MD=-0.31 [95% -0.48 do -0.13 ] (P= 0,00054)</p>
<p><b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b></p>	<p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu) RR= 1.01 [95% CI 0.92 do 1.11] (P= 0,82)</p> <p>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diklofenak, arthrotec, celecoxib, naproxen) vs Acetaminofen (broj povlačenja zbog toksičnosti) RR= 0.79 [95% CI 0.59 do 1.05] (P= 0,099)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (toksičnost, broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu) RR= 1.02 [95% CI 0.89 do 1.17] (P= 0,78)</p> <p>Acetaminophen vs Placebo (broj povlačenja zbog toksičnosti) RR= 1.24 [95% CI 0.87 do 1.77] (P= 0,22)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (toksičnost, broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu) RR= 1.02 [95% CI 0.92 do 1.14](P= 0,69)</p>

	<p>NSAID (ibuprofen 1200 mg,arthrotec, rofecoxib 25 mg, naproxen) vs Acetaminophen (broj povlačenja zbog toksičnosti) RR= 0.94 [95% CI 0.68 do 1.30] (P= 0,71)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg, arthrotec, rofecoxib 12.5 mg, naproxen) vs Acetaminophen (toksičnost, broj pacijenata koji je prijavio bilo koju nuspojavu) RR= 1.04 [95% CI 0.93 do 1.17 ] (P= 0,44)</p> <p>NSAID (ibuprofen 1200 mg, arthrotec, rofecoxib 12.5 mg, naproxen) vs Acetaminophen (broj povlačenja zbog toksičnosti) RR= 0.89 [95% CI 0.62 do 1.26 ] (P= 0,51)</p> <p>NSAID vs Acetaminophen (gastrointestinalne nuspojave) RR= 1.11 [95% CI 0.94 do 1.31 ] (P= 0,23)</p> <p>NSAID vs Acetaminophen (povlačenja zbog gastrointestinalnih nuspojava) RR= 1.11 [95% CI 0.94 do 1.31 ] (P= 0,23) RR= 2.00 [95% CI 1.05 do 3.81 ] (P= 0,034)</p>
--	--

Kratice: *risk ratio* (omjer rizika), MD= *mean difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 34. Obilježja sustavnog pregleda Wegman et al. 2004. (72)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, Embase, and the Cochrane Database; 2011.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti nesteroidnih protuupalnih lijekova u usporedbi s acetaminofenom za liječenje osteoartritisa
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji boluju od osteoartritisa koljena ili kuka. Nema drugih detalja
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ukupna promjena boli ili stupnja invalidnosti
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Pincus et al: ukupno 227 ispitanika Williams et al: ukupno 178 ispitanika Bradley et al: ukupno 184 ispitanika  Naveden je samo ukupan broj pacijenata u studiji; nije naveden broj pacijenata u pojedinoj skupini unutar studije
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	NSAID vs. Acetaminofen (bol općenito i bol u mirovanju) kroz 4 – 6 tjedana SMD (ibuprofen 1200 mg/danu)=0,33 (95% CI 0,15 do 0,51) (P= 0,89) SMD (ibuprofen 2400 mg/danu)=0,33 (95% CI 0,15 do 0,50) (P= 0,90)  NSAID vs. Acetaminofen (bol pri kretanju) kroz 4 – 6 tjedana SMD (ibuprofen 1200 mg/danu)=0.18 (95% CI –0.06 do 0.42) (P= 0,73) SMD (ibuprofen 2400 mg/danu)=0.24 (95% CI 0.00 do 0.48) (P= 0,36)

Kratice: SMD=*standardized mean difference*, 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti



Tablica 35. Obilježja sustavnog pregleda Zhang et al. 2004. (73)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, Embase, Scientific Citation Index, CINAHL, Cochrane Library, and conference abstracts in the past 2 years from the British Society for Rheumatology, the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology, and the Osteoarthritis Research Society International; 1966. – srpnja 2003.
<b>Cilj istraživanja</b>	Procjena najboljih dostupnih dokaza za djelotvornost paracetamola u liječenju osteoartritisa
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji boluju od osteoartritisa
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Redukcija boli od početne vrijednosti
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio nuspojave (glavobolja, mučnina, vrtoglavica i gastrointestinalne tegobe)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<p><i>Amadio 1983</i>: ukupno 25 ispitanika u skupini (paracetamol 4000 mg) i 25 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Zoppi 1995</i>: ukupno 30 ispitanika u skupini (paracetamol 3000 mg) i 30 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Case 2003</i>: ukupno 25 ispitanika u skupini (dikofenak 150 mg) i 29 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p>2. dio ukupno 29 ispitanika u skupini (paracetamol 4000 mg) i 28 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Bradley 1991</i>: ukupno 62 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p>2. dio ukupno 61 ispitanika u skupini (NSAID) i 61 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p><i>Geba 2002</i>: ukupno 96 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p>2. dio ukupno 95 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p>3. dio ukupno 97 ispitanika u skupini (NSAID) i 94 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p><i>March 1994</i>: ukupno 15 ispitanika u skupini (NSAID) i 15 u skupini koja je primala paracetamol 2000 mg</p> <p><i>Pincus 2001</i>: ukupno 112 ispitanika u skupini (NSAID) i 115 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p><i>Pincus 2003</i>: ukupno 178 ispitanika u skupini (NSAID) i 168 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p>2. dio ukupno 168 ispitanika u skupini (paracetamol 4000 mg) i 169 u skupini koja je primala placebo</p> <p><i>Shen 2003</i>: ukupno 10 ispitanika u skupini (NSAID) i 10 u skupini koja je primala paracetamol 4000 mg</p> <p><i>Williams 1993</i>: ukupno 73 ispitanika u skupini (NSAID) i 75 u skupini</p>

	koja je primala paracetamol 2600 mg
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Slika 1. prikazuje veličinu učinka (engl. effect size, ES) za smanjenje boli s paracetamolom u odnosu na placebo, i s NSAID-om u odnosu na paracetamol. Jedna studija je pokazala da paracetamol nije bolji od placeba, a druga da je paracetamol znatno bolji od placeba. ES= 0,21 (95% CI 0.02 do 0,41), p = 0,02.</p> <p>Neke studije su pokazale da je NSAID bolji od paracetamola dok su druge pokazale da postoji jednako ublažavanje boli za NSAID i paracetamol. ES= 0,20 (95% CI 0.10 do 0.30), p = 0,000 (NSAID je učinkovitiji od paracetamola za ublažavanje bolova u osteoartritisu)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p>NSAID vs paracetamol RR = 1,35 (95% CI 1.05 do 1,75) (NSAID je pokazao učestalije gastrointestinalne tegobe nego paracetamol)</p>

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.8. Analgezija kod križobolje

Dva sustavna pregleda su analizirala djelotvornost paracetamola i/ili ibuprofena u liječenju križobolje. To su Davies et al. 2008. (74) i Roelofs et al. 2008. (75) Ishode za sigurnost je obradio samo Davies et al. 2008. (74) (Tablice 36 i 37).

Sustavni pregled od Davies et al. 2008. (74) uključio je općenito mala istraživanja s niskom metodološkom kvalitetom. Nijedna studija nije pokazala statistički značajnu razliku koja ide u korist paracetamola. Nema dovoljno dokaza kojim bi se procijenila učinkovitost i sigurnost primjene paracetamola u liječenju križobolje.

Sustavni pregled od Roelofs et al. 2008. (75) je pokazao da su NSAID-i učinkoviti u kratkotrajnom simptomatskom ublažavanju boli kod križobolje. Postoji umjereno jak dokaz da su NSAID-i jednako učinkoviti kao paracetamol iako su rezultati visoko kvalitetne studije (Hickey 1982) pokazali da su NSAID učinkovitiji. Manji broj nuspojava se javlja uz primjenu paracetamola.

Tablica 36. Obilježja sustavnog pregleda Davies et al. 2008. (74)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline, Embase i CINAHL databases; kolovoz 2007.
<b>Cilj istraživanja</b>	Procjena djelotvornosti paracetamola u liječenju boli i invalidnosti u pacijenata s nespecifičnom križoboljom
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 16 godina koji imaju nespecifičnu križobolju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Bol i stupanj invalidnosti nakon tretmana koji se mjeri uz pomoć ljestvice (npr. Roland-Morrisov upitnik onesposobljenosti) ili kroz druge funkcionalne ishode kao što su sposobost za rad, pokretljivost i obavljanje svakodnevnih aktivnosti
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nisu analizirani ishodi za sigurnost
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Milgrom et al. 1993</i> : ukupno 24 ispitanika u skupini (paracetamol) i 22 u skupini bez tretmana <i>Hickey et al. 1982</i> : ukupno 12 ispitanika u skupini (paracetamol) i 16 u skupini koja je primala diflunisal <i>Stein et al. 1996</i> : ukupno 19 ispitanika u skupini (paracetamol) i 20 u skupini koja je primala amitriptilin <i>Hackett et al. 1988</i> : ukupno 20 ispitanika u skupini (paracetamol) i 20 u skupini koja je bila izložena elektroakupunkturi <i>Wiesel et al. 1980</i> : ukupno 120 ispitanika <i>Nadler et al. 2002</i> : ukupno 371 ispitanik
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	<i>Milgrom et al. 1993</i> : ukupno 24 ispitanika koja su primala paracetamol i 24 ispitanika koja su primala ibuprofen
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Tablica 3: <i>Milgrom et al.</i> uspoređuju ispitanike koji su uzimali paracetamol i ispitanike koji nisu bili podvrgnuti liječenju. Studija je pokazala da nema značajne razlike u liječenju boli u leđima. Liječenje paracetamolom je odgodilo oporavak: RR (za oporavak)= 0,66 (95% CI 0,44 - 1,01)  Nije pronađena značajna razlika između paracetamola i ibuprofena u liječenju boli: RR (za oporavak)= 0.81 (95% CI 0.51 - 1.29) Hickey paracetamol vs diflunisal: RR= 0,80 (95% CI 0,24 – 2,71) nakon 4 tjedna RR= 0.89 (95% 0,18-4,51) nakon 2 tjedna  <i>Tablica 4</i> : Elektroakupunktura pruža veće smanjenje boli od paracetamola nakon 6 tjedana: RR= 1.0 (95% CI 0.2 – 2.3)

	<p>Pronađena je statistički značajna razlika između paracetamola i toplih obloga, ali ishod nije pružio podatke iz kojih se može izračunati.</p> <p>Nema studije koja je objavila statističku razliku u korist paracetamola.</p>
--	--

Kratice: RR= *relative risk* (relativni rizik), 95% CI = 95% -tni interval pouzdanosti

Tablica 37. Obilježja sustavnog pregleda Roelofs et al. 2008. (75)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (od 1966. do lipnja 2007.) and EMBASE (od 1988. do lipnja 2007.) databases and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane library 2007, Issue 2); 30. lipnja 2007.
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza djelotvornosti nesteroidnih protuupalnih lijekova i inhibitora ciklooksigenaze-2 u liječenju križobolje i procjena koji je NSAID najučinkovitiji
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 18 godina koji liječe križobolju sa ili bez išijasa
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Intenzitet boli koji je mjereno vizualno analognom ljestvicom (VAS)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave (udio pacijenata koji su prijavili nuspojave)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Evans 1980</i> : ukupno 30 ispitanika u skupini (NSAID) i 30 u skupini koja je primala paracetamol <i>Nadler 2002</i> : ukupno 106 ispitanika u skupini (NSAID) i 113 u skupini koja je primala paracetamol <i>Wiesel 1980</i> : ukupno 15 ispitanika u skupini (NSAID) i 15 u skupini koja je primala paracetamol <i>Hickey 1982</i> : ukupno 16 ispitanika u skupini (NSAID) i 14 u skupini koja je primala paracetamol
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	NSAID versus paracetamol (intenzitet boli na različitim ljestvicama kroz 3 tjedna) MD= -0.21 [95% CI -0.43 do 0.02] (P= 0,071)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	NSAID versus paracetamol (udio pacijenata koji je prijavio nuspojave kroz 3 tjedna) RR= 1.76 [95% CI 1.12 do 2.76] (P= 0,014)

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), MD= *mean difference* (srednja razlika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.9. Analgezija kod fibromijalgije

Sustavni pregled od Choy et al. 2011. (76) je analizirao djelotvornost ibuprofena za ublažavanje boli kod fibromijalgije. Meta-analiza je pokazala da nema dokaza o statistički značajnoj razlici bilo koje mjere ishoda između ibuprofena i placeba. Prisutan je nedostatak prikladnih podataka za uključivanje te je studija loše kvalitete (Tablica 38).

Tablica 38. Obilježja sustavnog pregleda Choy et al. 2011. (76)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Library, Medline i EMBASE; 28. veljače 2008.
<b>Cilj istraživanja</b>	Usporedba djelotvornosti različitih farmakoloških tretmana za fibromialgiju
<b>Pacijenti</b>	Kriteriji uključenja nemaju ograničenja za pacijente. U uključenim studijama je prosjek godina ispitanika bio od 31. – 51. godine koji imaju fibromialgiju
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Smanjenje boli (procijenjeno je uz pomoć 11 točaka numeričke ljestvice [NRS] ili VAS). Udio pacijenata sa smanjenjem boli većoj od 30% na NRS ljestvici
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nema ishoda za sigurnost
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Russell et al (1991) Ibuprofen 600 mg QDS: ukupno 78 ispitanika
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen 600 mg/d: Absolute Mean Reduction in Pain from Random Effects MTC (95% CrI) RR=1.36 (-0.30-3.03) Weighted Mean Difference from Random Effects MTC (95% CrI) versus Placebo RR=0.30 (-1.27-1.88) Weighted Mean Difference from Random Effect Meta-Analyses of Head-to-Head Trials (95% CI) versus Placebo RR=0.30 (-1.23-1.83)

Kratice: MTC= *mixed treatment comparison*, 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.10. Analgezija kod prehlade

Dva sustavna pregleda su analizirala djelotvornost i nuspojave paracetamola i/ili ibuprofena za ublažavanje boli tijekom prehlade: Choi et al. 2013. (77) i Pierce et al. 2010. (78) (Tablice 39 i 40). Sustavni pregled od Choi et al. 2013. (77) je analizirao djelotvornost i sigurnost primjene paracetamola za ublažavanje boli za vrijeme prehlade. Nema statistički značajne razlike između NSAID-a i paracetamola kod ublažavanja simptoma. Prijavljeno je manje gastrointestinalnih nuspojava kod primjene paracetamola nego kod primjene NSAID-a. Sustavni pregled od Pierce et al. 2010. (78) je pokazao bolju djelotvornost ibuprofena u odnosu na paracetamol za liječenje boli i groznica u odraslih i djece. Meta-analiza je pokazala da navedeni lijekovi imaju jednak sigurnosni profil.

Tablica 39. Obilježja sustavnog pregleda Choi et al. 2013. (77)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (PubMed), Cochrane, EMBASE, CINAHL, Kbase, KoreaMed, National Assembly Library i Riss4u; lipanj 2012.
<b>Cilj istraživanja</b>	ocijeniti i usporediti djelotvornost i sigurnost acetaminofena i NSAID-a u ublažavanju simptoma prehlade
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti koji boluju od prehlade, ali nema drugih detalja
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Ublažavanje boli u ispitanika (nisu navedeni detalji o ishodu i načinu mjerenja)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Sve nuspojave
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	Moore et al. 2002 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 2815 ispitanika (NSAID 1882, acetaminofen 933) Phadke et al. 1985 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 27 ispitanika (NSAID 13, acetaminofen 14) Ugazio et al. 1993 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 100 ispitanika (NSAID 50, acetaminofen 50) Graham et al. 1990 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 42 ispitanika (NSAID 28, acetaminofen 14)
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	Moore et al. 2002 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 2815 ispitanika (NSAID 1882 (od čega ibuprofen 940), acetaminofen 933) Graham et al. 1990 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 42 ispitanika (NSAID (od čega ibuprofen 13) 28, acetaminofen 14) Phadke et al. 1985 (NSAID vs. Acetaminofen): ukupno 27 ispitanika (NSAID=ibuprofen) 13, acetaminofen 14)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) vs. Acetaminofen: učinak analgetika i ublažavanje boli u ispitanika Risk ratio RR= 1.00 (95%CI 0.96 do 1.05) (P=0,89)
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) vs. acetaminofen: nuspojave. Ukupni štetni učinci RR=1.14 (95%CI 0.93 do 1.40) (P=0,22)

Kratice: RR= *relative risk* (relativni rizik), 95% CI = 95% -tni interval pouzdanosti

Tablica 40. Obilježja sustavnog pregleda Pierce et al. 2010. (78)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	PubMed/ MEDLINE (kroz kolovoz 2009) and EMBASE (kroz siječanj 2008)
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza analgetičkog i antipiretičkog djelovanja i sigurnosti ibuprofena u odnosu na acetaminofen u djece i odraslih.
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti stariji od 15 godina
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Bol se mjeri vizualno analognom ljestvicom (VAS)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Udio ispitanika koji je iskusio barem jednu nuspojavu
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<p><i>Bjornsson (2003)</i>: ukupno 72 ispitanika  <i>Kamondetdecha (2008)</i>: ukupno 210 ispitanika  <i>Ventafriidda (1990)</i>: ukupno 31 ispitanika  <i>Mehlich (1995)</i>: ukupno 239 ispitanika  <i>Boureau (1999)</i>: ukupno 113 ispitanika  <i>Lala (2000)</i>: ukupno 113 ispitanika  <i>Schachtel (1996)</i>: ukupno 455 ispitanika  <i>Chopra (2009)</i>: ukupno 90 ispitanika  <i>Livshits (2009)</i>: ukupno 120 ispitanika</p> <p><i>Owen (1997)</i>: ukupno 90 ispitanika  <i>Forbes (1990)</i>: ukupno 43 ispitanika  <i>Radack (1987)</i>: nije navedeno  <i>Rees (2002)</i>: ukupno 104 ispitanika  <i>Boureau (2004)</i>: ukupno 222 ispitanika  <i>Packman (2000)</i>: ukupno 154 ispitanika  <i>Schachtel (1988)</i>: ukupno 120 ispitanika  <i>Schachtel (1989)</i>: ukupno 111 ispitanika  <i>Milsom (1984)</i>: ukupno 8 ispitanika  <i>Krishna (1995)</i>: ukupno 16 ispitanika  <i>Daniels (2009)</i>: ukupno 321 ispitanika  <i>Mehlich (1990)</i>: ukupno 697 ispitanika  <i>Dippel (2003)</i>: ukupno 75 ispitanika  <i>Moore (1999)</i>: nije navedeno  <i>Pearce (1983)</i>: ukupno 49 ispitanika  <i>Olson (2001)</i>: ukupno 172 ispitanika  <i>Rio (2004)</i>: ukupno 56 ispitanika  <i>Hersh (2000)</i>: ukupno 210 ispitanika  <i>Cooper (1989)</i>: ukupno 184 ispitanika  <i>Furey (1993)</i>: nije navedeno</p> <p>Naveden je samo ukupan broj pacijenata u studiji; nije naveden broj pacijenata u pojedinoj skupini unutar studije</p>



<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	Ibuprofen vs acetaminofen kod odraslih (standardna srednja razlika, figure 1) Ukupna procjena je 0,69 (95% CI 0,57 do 0,81) što pokazuje da je bol manja kod primjene ibuprofena nego kod acetaminofena nakon 2 sata doziranja.
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Omjer vjerojatnosti za udio odraslih ispitanika koji je iskusio barem jednu nuspojavu iznosi 1,12 (95% CI 1,00 do 1,25). Razlika nije bila statistički značajna.

Kratice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### **4.2.11. Analiza analgetskog djelovanja u različitim modelima boli**

Sustavni pregled od Craen et al. 1996. (79) je uspoređivao razliku analgetskog odgovora između paracetamola i kombinacije paracetamola s kodeinom u različitim modelima boli, uključujući postoperativnu bol (21 istraživanje), postpartalnu bol (1 istraživanje), bol uzrokovanu osteoartritisom (1 istraživanje) i eksperimentalno uzrokovanu bol (1 istraživanje). Razlika je bila mala, ali ipak statistički značajna. Kodein je povećao učinak analgezije za 5%. U višestrukom doziranju je prijavljen veći broj nuspojava kod primjene kombinacije paracetamola i kodeina. Autori su za većinu uključenih istraživanja procijenili da su dobre ili vrlo dobre metodološke kvalitete (Tablica 41).

Tri studije su analizirale liječenje akutne boli. Edwards et al. 2000. (80) je analizirao ASK i paracetamol, Jones et al. 2015. (81) paracetamol, a Moore et al. 2014. (82) različite formulacije ibuprofena (Tablice 42-44).

Sustavni pregled od Edwards et al. 2000. (80) je pokazao da je ASK djelotvorna za akutnu bol umjerenog do snažnog intenziteta (nakon loma ili neke druge traume, postoperativna i postporođajna bol). Pojedinačna doza od 600/650 mg je pokazala značajne nuspojave kao što su pospanost te iritacije želuca. Jednake doze ASK i paracetamola su pokazala slična djelovanja pa se u doziranju za liječenje boli malo razlikuju.

Sustavni pregled od Jones et al. 2015. (81) je analizirao analgeziju akutnih ozljeda mekog tkiva. Kvaliteta dokaza je bila niska ili vrlo niska, a pokazao je da nema statistički značajne razlike u djelotvornosti NSAID-a i drugih oralnih analgetika. Više nuspojava je bilo u skupini koja je primala NSAID nego u skupini s paracetamolom.

Sustavni pregled od Moore et al. 2014. (82) je pokazao da je brzodjelujući ibuprofen djelotvorniji i dovodi do brže analgezije za razliku od standardnog ibuprofena. Proučavao je akutnu bol (postoperativnu ili nakon vađenja umnjaka). Nije bila viša stopa bolesnika koja je prijavljivala nuspojave.

Tablica 41. Obilježja sustavnog pregleda Craen et al. 1996. (79)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Medline (1964-95), International Pharmaceutical Abstracts (1965-91), and Biosis(1970-91) i Embase (1983-95)
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza sigurnosti kombinacije paracetamola i kodeina u usporedbi sa samim paracetamolom i procjena aditivnog analgetskog djelovanja kodeina u kombinaciji sa paracetamolom.
<b>Pacijenti</b>	Operirane osobe sa srednjom do jakom boli.
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Sumarna razlika u intenzitetu boli (SPID)
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio bilo kakvu nuspojavu
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	24 studije
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<i>Tablica 1:</i> rezultati analize su pokazali da je kombinacija paracetamola i kodeina značajno djelotvornija od samog paracetamola u sve četiri mjere djelotvornosti.
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<i>Tablica 2:</i> 15 studija je pokazalo da nema značajne razlike između kombinacije paracetamola i kodeina i samog paracetamola. 3 (multidose) studije su pokazale porast prijavljivanja nuspojava pri primjeni kombinacije paracetamola i kodeina.

Tablica 42. Obilježja sustavnog pregleda Edwards et al. 2000. (80)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	MEDLINE (1966.- svibnja 1998), EMBASE (1980.- siječnja 1998), <i>The Cochrane Library</i> (Issue 1,1998), and the Oxford Pain Relief Database (1950 do 1994)
<b>Cilj istraživanja</b>	Kvantitativna procjena analgetskog učinka i nuspojava jedne doze aspirina za akutnu bol umjerenog do snažnog intenziteta
<b>Pacijenti</b>	Odrasli pacijenti koji imaju akutnu bol umjerenog do snažnog intenziteta
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Za studije su korištene 100 mm vizualno analogne ljestvice (VAS). Bol koja je barem umjerenog intenziteta se izjednačava sa rezultatom od 30 mm ili više. Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR), SPID tijekom četiri do šest sati ili dovoljan broj podataka koji će omogućiti njihovo izračunavanje
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Negativni učinak primjene aspirina
<b>ASK: studije i pacijenti</b>	<i>Nelson 1994a</i> : ukupno 41 ispitanika u skupini (Aspirin 500 mg) i 65 u skupini koja je primala placebo. <i>Seymour 1992</i> : ukupno 37 ispitanika u skupini (Aspirin 500 mg) i 70 u skupini koja je primala placebo.  64 studije su analizirale ublažavanje boli kod primjene Aspirina 600 ili 650 mg vs. Placebo  <i>Forbes 1990a</i> : ukupno 71 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 75 u skupini koja je primala placebo. <i>Herrmann 1980a</i> : ukupno 50 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 50 u skupini koja je primala placebo <i>Herrmann 1980b</i> : ukupno 40 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 42 u skupini koja je primala placebo <i>Herrmann 1980c</i> : ukupno 37 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 38 u skupini koja je primala placebo <i>Herrmann 1980d</i> : ukupno 39 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 38 u skupini koja je primala placebo <i>Lehnert 1980</i> : ukupno 45 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 42 u skupini koja je primala placebo <i>Seymour 1992</i> : ukupno 75 ispitanika u skupini (Aspirin 1000 mg) i 37 u skupini koja je primala placebo  <i>Holland 1988</i> : ukupno 40 ispitanika u skupini (Aspirin 1200 mg) i 40 u skupini koja je primala placebo <i>London 1983b</i> : ukupno 40 ispitanika u skupini (Aspirin 1200 mg) i 39 u skupini koja je primala placebo <i>Seymour 1986</i> : ukupno 60 ispitanika u skupini (Aspirin 1200 mg) i 30 u

	<p>skupini koja je primala placebo</p> <p>72 studije (nije navedeno koje) za razne nuspojave: ukupno 2619 ispitanika u skupini (sve doze aspirina) i 2660 u skupini koja je primala placebo</p>
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Pacijenti kojima se olakšala bol više od 50%:</p> <p>Aspirin 500 mg vs. placebo RR= 1.28 [95% CI 0.82 do 2.00] (P= 0,27)</p> <p>Aspirin 600 ili 650 mg vs. Placebo RR= 2.49 [95% CI 2.25 do 2.76] (P&lt; 0,00001)</p> <p>Aspirin 1000 mg vs. Placebo RR= 2.57 [95% CI 1.98 do 3.33] (P&lt; 0,00001)</p> <p>Aspirin 1200 mg vs. Placebo RR= 2.86 [95% CI 1.95 do 4.20] (P&lt; 0,00001)</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	<p>Najčešće prijavljene nuspojave su: vrtoglavica, pospanost, iritacija želuca, mučnina i povraćanje. Sve nuspojave su bile blage ili umjerene težine.</p> <p>RR= 1.3 (95% CI 0.9 do 1.5)</p>

Kratice: RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 43. Obilježja sustavnog pregleda Jones et al. 2015. (81)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register (12. rujna 2014), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ( <i>The Cochrane Library</i> , 2014 Issue 8), MEDLINE (PubMed 1966 do 2009; Ovid 2009.- rujna 2014), EMBASE (1980.- rujna 2014), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (1937.- studenog 2012), Allied and Complementary Medicine (AMED) (1985.- studenog 2012), International Pharmaceutical Abstracts (1970.- studenog 2012), the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) (1929.- studenog 2012), and SPORTDiscus (1985.- studenog 2012), metaRegister of Controlled Trials (studen 2012), the World Health Organization International Clinical Trials Registry platform (WHO ICTRP) (studen 2012), and the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America's database (kolovoz 2009)
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza učinka (koristi i štete) nesteroidnih protuupalnih lijekova u usporedbi s drugim oralnim analgeticima za liječenje akutnih ozljeda mekog tkiva
<b>Pacijenti</b>	Pacijenti s akutnom ozljedom mekog tkiva. Nije bilo nikakvih ograničenja na temelju dobi, spola, nacionalne pripadnosti ili studija.
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Primarna mjera ishoda je bila bol. Ne postoji standardna metoda za prikazivanje boli pa su autori bol bilježili uz pomoć kategoričkih ili vizualno analognih ljestvica (VAS) u različitim vremenskim razmacima
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Nuspojave koje su pacijenti iskusili nakon primjene lijeka (gastrointestinalne, kardiovaskularne, neurološke, respiratorne nuspojave, alergijske reakcije itd.)
<b>Paracetamol: studije i pacijenti</b>	<i>Bondarsky 2013</i> : ukupno 30 ispitanika u skupini (paracetamol) i 30 u skupini koja je primala NSAID (adekvatno doziranje oba komparatora) <i>Clark 2007</i> : ukupno 37 ispitanika u skupini (paracetamol) i 35 u skupini koja je primala NSAID (adekvatno doziranje oba komparatora) <i>Man 2004</i> : ukupno 16 ispitanika u skupini (paracetamol) i 23 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje NSAID-a) <i>Woo 2005</i> : ukupno 66 ispitanika u skupini (paracetamol) i 140 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje NSAID-a) <i>Kayali 2007</i> : ukupno 50 ispitanika u skupini (paracetamol) i 50 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje paracetamola) <i>Lyrztis 2011</i> : ukupno 44 ispitanika u skupini (paracetamol) i 42 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje paracetamola) <i>Cukiernik 2007</i> : ukupno 35 ispitanika u skupini (paracetamol) i 41 u skupini koja je primala NSAID (adekvatno doziranje oba komparatora) <i>Dalton 2006</i> : ukupno 104 ispitanika u skupini (paracetamol) i 100 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje oba

	komparatora) <i>Bourne 1980</i> : ukupno 27 ispitanika u skupini (paracetamol) i 28 u skupini koja je primala NSAID (suboptimalno doziranje paracetamola)
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	NSAID vs. Paracetamol (bol unutar 24 sata, VAS: 0 to 100 mm: najgore): MD= 1.50 [95% CI -3.67 do 6.67] (P= 0,57)  NSAID vs. Paracetamol (bol od prvog do trećeg dana, VAS: 0 to 100 mm: najgore): MD= 4.26 [95% CI 0.69 do 7.83] (P= 0,019)  NSAID vs. Paracetamol (malo ili bez boli od prvog do trećeg dana): RR= 1.11 [95% CI 0.56 do 2.21]  NSAID vs. Paracetamol (bol od četvrtog do šestog dana, VAS: 0 to 100 mm: najgore): MD= -0.68 [95% CI -6.09 do 4.73]  NSAID vs. Paracetamol (bol nakon sedmog dana, VAS: 0 to 100 mm: najgore): MD= 1.55 [95% CI -0.33 do 3.43] (P= 0,11)  NSAID vs. Paracetamol (malo ili bez boli nakon sedmog dana): RR= 0.96 [95% CI 0.71 do 1.28]
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	NSAID vs. Paracetamol (gastrointestinalne nuspojave): RR= 1.76 [95% CI 0.99 do 3.14] (P= 0,055)  NSAID vs. Paracetamol (neurološke nuspojave): RR= 1.59 [95% CI 0.46 do 5.53] (P= 0,47)

Kratice: MD= *mean difference* (srednja razlika), RR= *risk ratio* (omjer rizika), 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

Tablica 44. Obilježja sustavnog pregleda Moore et al. 2014. (82)

<b>Pretraženi izvori i datum</b>	Cochrane systematic review of ibuprofen i PubMed; Datum nije naveden
<b>Cilj istraživanja</b>	Analiza dokaza o djelotvornosti i različitim formulacijama ibuprofena za liječenje akutne boli
<b>Pacijenti</b>	771 ispitanika su bili mladi i zdravi volonteri, 131 su bili podvrgnuti vađenju umnjaka, 88 je imalo cističnu fibrozu i 25 ispitanika koji su bili stariji s reumatoidnim artritismom.
<b>Bol: ishodi za djelotvornost</b>	Postotak od maksimalnog ukupnog ublažavanja boli (Total pain relief, TOTPAR) i SPID
<b>Sigurnost: ishodi</b>	Broj pacijenata koji je prijavio barem jednu nuspojavu
<b>Ibuprofen: studije i pacijenti</b>	30 studija: ukupno 1015 ispitanika
<b>Rezultati meta-analiza: djelotvornost ishoda o boli</b>	<p>Brzodjelujući pripravci imaju bolju analgeziju tijekom 6 sati i manju potrebu za dodatnim analgeticima za razliku od standardnih formulacija u neizravnim i izravnim usporedbama.</p> <p>200 mg brzodjelujućeg ibuprofena (broj potreban za liječenje= 2.1 (95% CI 1.9 do 2.4) je bio djelotvorniji od 400 mg standardnog ibuprofena (broj potreban za liječenje= 2,4 (95% CI 2.2 do 2.5), s bržom pojavom analgezije.</p> <p>Brzodjelujući pripravci ibuprofena su pokazali bržu apsorpciju, brže početno smanjenje boli, dobru analgeziju s istom dozom za više pacijenata i vjerojatno dugotrajniju analgeziju</p>
<b>Rezultati meta-analiza: sigurnost</b>	Nije se povećao broj bolesnika koji je prijavljivao nuspojave.

Kratice: 95% CI = 95%-tni interval pouzdanosti

#### 4.2.12. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda

Metodološka kvaliteta sustavnih pregleda bila je ukupno srednja; medijan ukupnih bodova na AMSTAR ljestvici bio je 6 (raspon: 1-11). Većina uključenih sustavnih pregleda (N=20; 47%) bila je visoke kvalitete (AMSTAR ukupni bodovi: 8-11), 16 sustavnih pregleda (37%) bilo je srednje kvalitete (AMSTAR: 4-7), a 7 sustavnih pregleda (16%) bilo je niske kvalitete (AMSTAR: 0-3). Prikaz ocjene metodološke kvalitete po pojedinim domenama AMSTAR ljestvice i ukupni zbroj bodova nalazi se u Tablici 45.



Tablica 45. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>Ahmad 2007</b>	<b>Allen-Bartz 2009</b>	<b>Angelopoulou 2012</b>	<b>Averbuch 2003</b>	<b>Bailey 2013</b>	<b>Bannuru 2015</b>	<b>Barden-Edwards 2004</b>
<b>1. Protokol?</b>	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (nmp)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	0 (ne)	1 (da)	0 (0)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	0 (ne)	1 (da)	0 (no)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>7/11</b>	<b>10/11</b>	<b>6/11</b>	<b>2/11</b>	<b>11/11</b>	<b>8/11</b>	<b>2/11</b>

Tumač bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta; Kratice: nmp = nije moguće procijeniti

Tablica 45, drugi dio

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>Barden 2004 (relat.)</b>	<b>Barden 2004 (single)</b>	<b>Choi 2013</b>	<b>Chou 2013</b>	<b>Choy 2011</b>	<b>Collins 1998</b>	<b>Craen 1996</b>	<b>Davies 2008</b>
<b>1. Protokol?</b>	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (nmp)	1 (da)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>6/11</b>	<b>5/11</b>	<b>7/11</b>	<b>10/11</b>	<b>7/11</b>	<b>2/11</b>	<b>8/11</b>	<b>7/11</b>

Tumač bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta; Kratice: nmp = nije moguće procijeniti

Tablica 45, treći dio

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>DeOliveira 2015</b>	<b>Derry-Wiffen 2015</b>	<b>Deussen 2011</b>	<b>Doleman 2015</b>	<b>Edwards 2000</b>	<b>Edwards 1999</b>	<b>Jones 2015</b>	<b>Lee 2004</b>
<b>1. Protokol?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>9/11</b>	<b>11/11</b>	<b>11/11</b>	<b>10/11</b>	<b>8/11</b>	<b>2/11</b>	<b>11/11</b>	<b>8/11</b>

Tumač bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta; Kratice: nmp = nije moguće procijeniti

Tablica 45, četvrti dio

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>LiWanPo 1998</b>	<b>Lopez 2015</b>	<b>Machado 2015</b>	<b>Marjoribanks 2015</b>	<b>McNicol 2011</b>	<b>Moore 2000</b>	<b>Moore 2014</b>
<b>1. Protokol?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne) ?
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>3/11</b>	<b>10/11</b>	<b>10/11</b>	<b>11/11</b>	<b>7/11</b>	<b>9/11</b>	<b>1/11</b>

Tumač bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta; Kratice: nmp = nije moguće procijeniti

Tablica 45, peti dio

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>Pierce 2010</b>	<b>Roelofs 2008</b>	<b>Toms 2008</b>	<b>Towheed 2006</b>	<b>Verhagen 2010</b>	<b>Verhagen 2006</b>	<b>Wegman 2004</b>
<b>1. Protokol?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>4/11</b>	<b>10/11</b>	<b>9/11</b>	<b>7/11</b>	<b>2/11</b>	<b>6/11</b>	<b>7/11</b>

Tumač bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta; Kratice: nmp = nije moguće procijeniti

Tablica 45, šesti dio

<b>Domene AMSTAR-a</b>	<b>Weil 2007</b>	<b>Xiaoting 2010</b>	<b>Yoon 2012</b>	<b>Zhang 2004</b>	<b>Zhang 1996</b>	<b>Zhang 1998</b>
<b>1. Protokol?</b>	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>2. Probir /vadenje dva autora?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>3. Pretražene barem dvije baze?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>4. „Siva“ literatura?</b>	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>5. Popis uključenih i isključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>6. Obilježja uključenih studija?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?</b>	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>9. Procjena heterogenosti?</b>	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)	1 (da)
<b>10. Procjena pristranosti u objavljivanju?</b>	0 (ne)	0 (ne)	1 (da)	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)
<b>11. Info, sukobu interesa?</b>	1 (da)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)	0 (ne)
<b>Ukupan broj bodova</b>	<b>10/11</b>	<b>7/11</b>	<b>6/11</b>	<b>8/11</b>	<b>4/11</b>	<b>4/11</b>

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

## 5. RASPRAVA

Analiza sustavnih pregleda koji sadrže meta-analizu, a u kojima je ispitana djelotvornost i sigurnost neopioidnih analgetika koji se nalaze na SZO EML za odrasle osobe pod indikacijom za liječenje „boli i palijativne skrbi“ pokazuje da se u literaturi nalaze 43 takva istraživanja. U njima je analizirano 10 indikacija, a jedan sustavni pregled je analizirao više modela boli. Među 10 indikacija analiziranih u uključenim sustavnim pregledima nalaze se analgezija tijekom umetanja intrauterine kontracepcije, primarna dismenoreja, postporođajna bol, glavobolja, postoperativna bol, postoperativna dentalna bol, osteoartritis, križbolja, fibromijalgija i prehlada.

Preventivno davanje ibuprofena u dozi od 400 do 800 mg se pokazalo nedjelotvornim u studijama koje su ispitivale analgeziju tijekom umetanja intrauterine kontracepcije. Ibuprofen se pokazao djelotvornim kod analgezija u primarnoj dismenoreji, glavobolji, postoperativnoj boli i dentalnoj boli. Nema dokaza kojim bi se potvrdilo povoljno djelovanje u liječenju fibromijalgije. Studije koje su ispitivale bol pri vađenju umnjaka i bol kod prehlada i groznica su pokazale da je ibuprofen učinkovitiji od paracetamola, ali ima više nuspojava.

Paracetamol je u studijama pokazao manju ili nikakvu djelotvornost za analgeziju primarne dismenoreje. Može se koristiti u liječenju dentalne boli te postoperativne boli, iako jedna studija nije dokazala djelotvornost. Nema dokaza za liječenje križbolje i osteoartritisa. Za prehladu je dokazana ista djelotvornost kao kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Nuspojave su blagog intenziteta te se manje javljaju nego kod NSAID-a.

ASK se pokazala djelotvornom kod ublažavanja boli u primarnoj dismenoreji. Djelotvorna je za postporođajnu bol, postoperativnu bol, dentalnu bol i za različite modele boli. Ne smije se koristiti za vrijeme dojenja te može uzrokovati pospanost i iritaciju želuca.

Uvid u analizirane indikacije pokazuje da su sustavni pregledi s meta-analizom uglavnom analizirali akutne vrste boli, dok je analizirano malo indikacija za kroničnu bol s izuzetkom osteoartritisa, primarne dismenoreje i glavobolje. Glavobolja može biti kronična bol, ovisno o svojem trajanju.

Vrste boli pokrivena tim analgeticima na SZO EML mogu se opisati kao nociceptivna i upalna bol, dok je kod nekih bolnih sindroma njihova etiologija nejasna i ne smatraju se neuropatskom boli (83). Stoga je uočljivo da niti jedan od neopioidnih analgetika koji se nalaze na SZO EML za odrasle nije ispitan u sustavnim pregledima s meta-analizom za stanja

koja se smatraju neuropatskim poremećajima. Također niti jedan od uključenih radova nije analizirao ublažavanje boli neopioidnim analgeticima u palijativnoj skrbi.

Istraživanja koja govore o liječenju boli u palijativnoj skrbi većinom govore o opioidnim analgeticima, dok se neopioidni analgetici smatraju adjuvantnim lijekovima za opioidne. Retrospektivno opservacijsko istraživanje od Shinde et al. 2015. pokazuje da se adjuvantni lijekovi kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi često koriste u liječenju boli kod pacijenata s karcinomom. To istraživanje nije dokazalo da adjuvantni neopioidni analgetici poboljšavaju kontrolirati karcinomsku bol u palijativnoj skrbi te da smanjuju dozu opioidnih lijekova (84).

Nabal et al. su 2012. objavili sustavni pregled literature u kojem su analizirali dokaze iz randomiziranih kontroliranih istraživanja u kojima je istražena djelotvornost dodavanja paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova opioidima za ublažavanje kronične karcinomske boli. Uključeno je 12 istraživanja, od kojih 5 pokazuje slabi aditivni učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova, dok su dokazi o aditivnom djelovanju paracetamola opioidima za tu indikaciju nedostadni. Podatci o toksičnosti nisu bili dostatni da bi se mogli donijeti zaključci (85).

Sustavni pregled koji su proveli Paice et al. 2016. kako bi pripremili smjernice Američkog onkološkog društva za liječenje pacijenata koji su preživjeli karcinom i imaju kroničnu karcinomsku bol ne sadrži meta-analizu. Navodi da se sustavni neopioidni analgetici „mogu propisati za ublažavanje kroničnih bolova i/ili poboljšanje funkcije“, međutim ne navode se nikakvi numerički podatci niti veličina efekta. U drugom dijelu tih smjernica navodi se da se neopioidni analgetici mogu davati uz opioide kao adjuvantna terapija (86).

Studije koje se tiču liječenja neuropatske boli većinom preporučuju gabapentin i pregabalin kao prvu liniju liječenja. Kao drugu liniju preporučuju tricikličke antidepressive i inhibitore ponovnog unosa serotonina za umjerenu do jaku bol (87). Jedna studija dodatno preporučuje opioidne analgetike i tramadol kao drugu liniju liječenja, a u određenim kliničkim okolnostima se mogu smatrati za uporabu prvog izbora (88). Cochrane sustavni pregled objavljen 2015. godine pokazao je da su pronađena samo dva randomizirana kontrolirana pokusa koja su ispitala djelotvornost neopioidnih protuupalnih lijekova za liječenje neuropatske boli, u kojima je sudjelovalo svega 251 ispitanika. Ispitanici su imali kroničnu križobolju s neuropatskom komponentom ili postherpetičnu neuralgiju. Međutim, 209 ispitanika je liječeno eksperimentalnim nesteroidnim protuupalnim lijekom koji se uopće još ne nalazi u kliničkoj praksi, a od preostalih 42 ispitanika samo je 16 zaista imalo neuropatsku bol. Autori tog pregleda zaključuju da se radi o trećerazrednim dokazima i dokazima niske



kvalitete, i da nema nikakve naznake da nesteroidni protuupalni lijekovi omogućuju ikakvo ublažavanje boli u tim kliničkim situacijama. Podatci o sigurnosti bili su rijetki pa se sigurnost lijekova nije mogla analizirati. Zaključak je stoga bio da nema dokaza koji bi poduprli, ili opovrgli mogućnost da su oralni nesteroidni protuupalni lijekovi djelotvorni za neuropatska bolna stanja (89). Paracetamol je u sustavnim pregledima o liječenju neuropatske boli opisan kao jedna istražena kombinirana terapija, u kombinaciji s tramadolom, ali ne i kao zasebna terapija pa stoga nema dokaza najviše razine za liječenje neuropatske boli paracetamolom (90).

Zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti paracetamola, ASK i ibuprofena kao zasebnih lijekova za liječenje neuropatske boli i u palijativnoj skrbi, ti se lijekovi ne bi trebali preporučivati za palijativnu skrb i liječenje svih vrsta boli u tako važnom izvoru informacija kao što je Osnovna lista lijekova SZO.

Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines – SZO EML*) opisuje se kao lista koja sadrži lijekove kojima je utvrđena kvaliteta, sigurnost, učinkovitost i isplativost. Definirani su oni lijekovi koji zadovoljavaju prioritetnu potrebu zdravstvene skrbi stanovništva te je važan model za pojedine zemlje. Pokazalo se da uporaba ograničenog broja dobro poznatih i isplativih lijekova može poboljšati zdravstvenu skrb. Model služi za razvoj nacionalnih i institucijskih osnovnih lista stoga je važno da sadrži vjerodostojnije i znanstveno utemeljene preporuke. U literaturi nisu pronađeni radovi koji ispituju utemeljenost prisutnosti pojedinih lijekova na SZO EML pa je stoga ovo istraživanje originalno. Bilo bi dobro kad bi se i drugi istraživači odlučili na propitivanje utemeljenosti pojedinih lijekova koji su uvršteni u SZO EML za odrasle i djecu, i njihovu komparativnu prednost u odnosu na lijekove koji se na listi ne nalaze.

Ograničenja ovog istraživanja odnose se na istraživačku metodologiju i na uključene sustavne preglede. Metodologijom ovog istraživanja dokazi koji su analizirani ograničeni su na sustavne preglede s meta-analizom. U hijerarhiji dokaza u medicini najvišom razinom dokaza smatraju se randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi koji mogu, ali ne moraju imati meta-analizu. Moguće je da su važni relevantni dokazi za ovu temu sažeti u sustavnim pregledima bez meta-analize.

Ograničenja vezana za uključene sustavne preglede u ovo istraživanje odnose se prvenstveno na metodološku kvalitetu dokaza koja je procijenjena uz pomoć AMSTAR ljestvice i koja pokazuje da je ukupna kvaliteta dokaza sustavnih pregleda bila srednje kvalitete. Osnovni

metodološki elementi sustavnih pregleda bili su zadovoljeni u većini uključenih istraživanja. Većina sustavnih pregleda uključenih u ovaj rad je pretražila dvije baze podataka ili više te su dva autora neovisno radila probir naslova/sažetaka i cjelovitih tekstova. Sustavni pregledi većinom nisu pretraživali sivu literaturu niti navodili popis isključenih istraživanja. Izjave o sukobu interesa uglavnom su navođene samo za autore sustavnog istraživanja, dok velika većina sustavnih pregleda nije navela informaciju o mogućim sukobima interesa u uključenim primarnim istraživanjima, što ograničava mogućnost procjene mogućeg rizika od pristranosti vezanog za financiranje primarnih istraživanja. Trideset sedam sustavnih pregleda je imalo procijenjenu znanstvenu kvalitetu uključenih studija gdje je većina navedena u zaključku.

## 6. ZAKLJUČAK

- Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) se nalaze tri neopioidna analgetika (ASK, paracetamol i ibuprofen) za liječenje boli i palijativnu skrb odraslih osoba.
- Sustavnom analizom literature pronađena su 43 sustavna pregleda koja sadrže numeričku analizu (meta-analizu) o djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova za liječenje boli i tim sustavnim pregledima obuhvaćeno je 10 različitih indikacija: analgezija tijekom umetanja intrauterine kontracepcije, primarna dismenoreja, postporođajna bol, glavobolja, postoperativna bol, postoperativna dentalna bol, osteoartritis, križobolja, fibromijalgija i prehlada.
- Svi uključeni sustavni pregledi ispitivali su djelotvornost ASK i/ili paracetamola i/ili ibuprofena, a sigurnost je analizirao 31 sustavni pregled.
- Najveći broj sustavnih pregleda je analizirao paracetamol, a najmanji broj ASK. Samo je 5 sustavnih pregleda uključilo sva tri navedena analgetika u istraživanje.
- U ispitivanoj literaturi nisu pronađeni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti paracetamola, ASK i ibuprofena za liječenje boli u neuropatskoj boli i palijativnoj skrbi. Vrlo malen broj sustavnih pregleda analizirao je kroničnu bol.
- Analiza metodološke kvalitete uključenih istraživanja pokazuje da se radi o dokazima srednje kvalitete.
- Nužno je provesti visoko-kvalitetna sekundarna istraživanja s meta-analizom o djelotvornosti tih lijekova za neuropatsku bol, palijativnu skrb i kroničnu bol kako bi se pojasnilo za koje indikacije su ti lijekovi djelotvorni.
- SZO EML bi trebala precizirati za koje točno indikacije su pojedini od tih lijekova djelotvorni jer je kategorija „liječenje boli i palijativna skrb“ previše široka i nije nužno utemeljena na dokazima za ASK, paracetamol i ibuprofen.

## 7. SAŽETAK

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

**Metode:** Pretražene su četiri baze podataka: MEDLINE, EMBASE, CDSR i DARE. Napravljen je dvostruki neovisni probir naslova/sažetaka i zatim cjelovitih tekstova kako bi se uključili relevantni sustavni pregledi koji sadrže barem jednu meta-analizu vezanu za intenzitet boli i sigurnost lijeka. Procjena metodološke kvalitete sustavnih pregleda je analizirana uz pomoć AMSTAR ljestvice.

**Rezultati:** Uključena su 43 sustavna pregleda koja su objavljena u vremenskom razdoblju od 1996. do 2015. godine. Dokazana je djelotvornost ASK za postporođajnu bol, postoperativnu bol, dentalnu bol i za različite modele boli, ali ne za primarnu dismenoreju. Također je dokazan najveći broj nuspojava uz primjenu ASK kao što je iritacija želuca i pospanost. Za ibuprofen je dokazana djelotvornost u svim studijama osim u studiji koja je analizirala analgeziju tijekom umetanja intrauterine kontracepcije. Za liječenje fibromijalgije nema dovoljno dokaza. Ibuprofen se pokazao djelovornijim od paracetamola, ali će češće izazvati nuspojave. Najveći broj sustavnih pregleda je analizirao paracetamol koji je uglavnom pokazao manju djelotvornost u ispitivanim indikacijama. Za ublažavanje boli tijekom prehlade je ista djelotvornost kao kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, a može se koristiti za liječenje dentalne i postoperativne boli. Nuspojave su blagog intenziteta. Kvaliteta pronađenih dokaza je procijenjena kao srednja.

**Zaključak:** Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti ASK, paracetamola i ibuprofena kao terapije za nociceptivnu i upalnu bol su zadovoljavajuće kvalitete te su pokazali u većini slučajeva opravdanost primjene. Primjena navedenih analgetika kao zasebnih lijekova za liječenje boli u neuropatskoj boli, kroničnoj boli, kao i u palijativnoj skrbi je upitna zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti. Osnovnu listu lijekova SZO trebalo bi revidirati na način da se navedu indikacije za koja stanja su navedeni analgetici dokazano djelotvorni.

## 8. SUMMARY

**Introduction:** Acetylsalicylic acid (ASA), paracetamol and ibuprofen are analgesics listed in the *World Health Organization Model Lists of Essential Medicines* (WHO EML) for relieving pain and palliative care in adults. The aim of this study was to analyse evidence from systematic reviews with meta-analysis on efficacy and safety of those analgesics for pain and palliative care in adults.

**Methods:** Four databases were searched: MEDLINE, EMBASE, CDSR and DARE. Independent duplicate screening of bibliographic records and retrieved full texts was conducted in order to find relevant systematic reviews containing at least one meta-analysis on pain and safety of studied medicines. Methodological quality of included systematic reviews was analysed using the AMSTAR scale.

**Results:** There were 43 systematic reviews included, published from 1996 till 2015. The efficacy of ASA was proven for pain after childbirth, postoperative pain, dental pain and many other different models of pain, but not for primary dysmenorrhea. Moreover, high number of side effects was reported as a result of taking ASA, such as irritation of stomach and insomnia. For ibuprofen, the efficacy was proven in all the included studies except the one analysing analgesia during implantation of intrauterine contraception. For treatment of fibromyalgia there was not enough evidence. Ibuprofen proved to be more efficacious than paracetamol, but it often causes side effects. The highest number of systematic reviews analysed paracetamol which mainly showed lower efficacy in the studied indications. When it comes to treatment of pain during common cold, the efficacy was the same as with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and it can be used for treating dental pain and postoperative pain. The side effects were minor. Quality of evidence from included systematic reviews was moderate

**Conclusion:** Evidence from systematic reviews about efficacy and safety of ASA, paracetamol and ibuprofen as a therapy for nociceptive and inflammatory pain is of satisfactory quality and their use in the majority of analysed indications is justified. The role of these analgesics for managing neuropathic pain, chronic pain, as well as their role in palliative care is unclear due to lack of evidence of efficacy from systematic reviews. The WHO EML should be revised in order to specify the indications for which these analgesics have been proven as effective.

## 9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D. Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. The Anatomy and Physiology of Pain Washington (DC): National Academies Press (US); 1987.
2. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain. Dostupno na: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
3. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. U: Gamulin S, Pezerović Dž. Patofiziološka podloga boli. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 453-471.
4. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nature Neuroscience. 2002;Suppl:1062-1067.
5. Pain management. Pain management tables. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/tables.html?panel=0>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
6. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. U: Francetić I, Vitezić D. Terapijske smjernice kao temelj racionalne primjene lijekova – principi liječenja odabranih kliničkih stanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 470-484.
7. Pain management. Classification of pain. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
8. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139(2):267–284.
9. Pain management. Treatment Planning Principles & Methods. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session4.4.html>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. U: Furst DE, Urlich WU, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 621-643.

11. WHO Cancer. WHO's cancer pain ladder for adults. Dostupno na: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
12. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363–1381.
13. Dental Pharma Handouts. The University of Illinois at Chicago. Dostupno na: <http://www.uic.edu/classes/pcol/pcol331/dentalpharmhandouts2006/lecture51.pdf>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. U: Schumacher MA, Basbaum AI, Way WI. Opioidni analgetici i antagonisti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 531-553.
15. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-120.
16. Pleuvry BJ. Non-opioid analgesics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2005; 6(1):25-29.
17. International Medical College. Nicht-opioide Analgetika I. Dostupno na: <http://www.med-college.hu/de/wiki/artikel.php?id=201&lan=2>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
18. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*. 2004;9(5):571-591.
19. WHO Cancer. WHO Definition of Palliative Care. Dostupno na: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
20. O'Brien T, Kane CM. Pain services and palliative medicine – an integrated approach to pain management in the cancer patient. *British Journal of Pain*. 2014;8(4):163–171.
21. Fine PG, Davis M, RN, Muir C, Schwind D, Haileab B. Bridging the Gap: Pain Medicine and Palliative Care. *Pain Medicine*. 2013;14:1277–1279.
22. Rome RB, Luminais HH, Bourgeois DA, Blais CM, The Role of Palliative Care at the End of Life. *Ochsner Journal*. 2011;11(4):348–352.

23. Wells N, Pasero C, McCaffery M. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Chapter 17 Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
24. WHO (2015). Essential medicines and health products. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/services/essmedicines\\_def/en/](http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/). Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
25. WHO Model Lists of Essential Medicines. Dostupno na: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
26. WHO (2015). The Selection and Use of Essential Medicines. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds\\_committeereports/en/](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/). Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
27. Purgato M, Barbui C. What is the WHO essential medicines list? Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2012;21(4):343-345.
28. Jelcic 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), e111474.
29. Mahmic-Kaknjo M, Marusic A. Analysis of evidence supporting the Federation of Bosnia and Herzegovina reimbursement medicines lists: role of the WHO Essential Medicines List, Cochrane systematic reviews and technology assessment reports. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015;71(7):825-833.
30. Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). Jornal de Pediatria. 2013;89(2):171-178.
31. Mustafa AA, Kowalski SR. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. Libyan Journal of Medicine 2010;5.
32. Kishore SP, Herbstman BJ. Adding a medicine to the WHO model list of essential medicines. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2009;85(3):237-239.



33. WHO Expert Committees. Dostupno na: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/en/](http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/). Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
34. Marušić i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. U: Lukić IK, Sambunjak D. Vrste istraživanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 38-52.
35. Tanjong-Ghogomu E, Tugwell P, Welch V. Evidence-based medicine and the Cochrane Collaboration. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. 2009;67(2):198-205.
36. Tricco AC, Tetzaff J, Pham B, Brehaut J, Moher D. Non-Cochrane vs. Cochrane reviews were twice as likely to have positive conclusion statements: cross-sectional study. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62(4):380-386.
37. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. History. Norwegian Institute of Public Health. Dostupno na: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_methodology/history/](http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/). Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. History. Norwegian Institute of Public Health. Dostupno na: [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/). Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
39. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology. 2007;7:10.
40. Allen RH, Bartz D, Grimes DA, Hubacher D, O'Brien P. Interventions for pain with intrauterine device insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(3) (no pagination)(CD007373).
41. Lopez LM, Bernholc A, Zeng Y, Allen RH, Bartz D, O'Brien PA, et al. Interventions for pain with intrauterine device insertion. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;7:CD007373.
42. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;7:CD001751.

43. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: A systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(7):780-789.
44. Chou D, Abalos E, Gyte GM, Gulmezoglu AM. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD008407.
45. Deussen AR, Ashwood P, Martis R. Analgesia for relief of pain due to uterine cramping/involution after birth. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011;5:CD004908.
46. Derry S, Wiffen Philip J, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;7:CD011474.
47. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Passchier J, Merlijn V, Koes BW. Is any one analgesic superior for episodic tension-type headache? *Journal of Family Practice*. 2006;55(12):1064-1072.
48. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, Lenssinck ML, Passchier J, Kroes BW. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. [Dutch] *Behandeling van spanningshoofdpijn: paracetamol en NSAID's werken: een systematische review*. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2010;154(27):A1924.
49. Yoon YJ, Kim JH, Kim SY, Hwang IH, Kim MR. A Comparison of Efficacy and Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs versus Acetaminophen in the Treatment of Episodic Tension-type Headache: A Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Trial Studies. *Korean Journal of Family Medicine*. 2012;33(5):262-271.
50. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):CD004602.
51. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, McCarthy RJ. Single-dose systemic acetaminophen to prevent postoperative pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Journal of Pain*. 2015;31(1):86-93.
52. Doleman B, Read D, Lund JN, Williams JP. Preventive acetaminophen reduces postoperative opioid consumption, vomiting, and pain scores after surgery: Systematic

- review and meta-analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015;40(6):706-712.
53. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MBD, Farhat T, Schumann R. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;106(6):764-775.
54. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD001547.
55. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4):CD004602.
56. Zhang WY, Li Wan Po A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain - A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1996;21(4):261-282.
57. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ. Oral ibuprofen and diclofenac in post-operative pain: A quantitative systematic review. *European Journal of Pain*. 1998;2(4):285-291.
58. Li Wan Po A, Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;53(5):303-311.
59. Edwards JE, Oldman AD, Smith LA, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, et al. Oral aspirin in postoperative pain: A quantitative systematic review. *Pain*. 1999;81(3):289-297.
60. Averbuch M, Katzper M. Severity of baseline pain and degree of analgesia in the third molar post-extraction dental pain model. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(1):163-167.
61. Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, Van Wijk AJ, et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(3) (no pagination)(CD004487).

62. Angelopoulou MV, Vlachou V, Halazonetis DJ. Pharmacological management of pain during orthodontic treatment: A meta-analysis. *Orthodontics and Craniofacial Research*. 2012;15(2):71-83.
63. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;12:CD004624.
64. Xiaoting L, Yin T, Yangxi C. Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy. A systematic review. *Angle Orthodontist*. 2010;80(5):925-932.
65. Ahmad N, Grad HA, Haas DA, Aronson KJ, Jokovic A, Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesthesia progress*. 1997;44(4):119-126.
66. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *British Dental Journal*. 2004;197(7):407-411.
67. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain*. 2004;107(1-2):86-90.
68. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):46-54.
69. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin C-WC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *British Dental Journal*. 2015;350:h1225.
70. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis. *Arthritis Care and Research*. 2004;51(5):746-754.
71. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD004257.
72. Wegman A, Van Der Windt D, Van Tulder M, Stalman W, De Vries T. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs or Acetaminophen for Osteoarthritis of the Hip or Knee? A

- Systematic Review of Evidence and Guidelines. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(2):344-354.
73. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(8):901-907.
74. Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *European Spine Journal*. 2008;17(11):1423-1430.
75. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, Van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: An updated cochrane review. *Spine*. 2008;33(16):1766-1774.
76. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of the Efficacy of Pharmacological Treatments for Fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;41(3):335-345.
77. Choi IK, Lee HK, Ji YJ, Hwang IH, Kim SY. A Comparison of the Efficacy and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs versus Acetaminophen in Symptom Relief for the Common Cold: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial Studies. *Korean Journal of Family Medicine*. 2013;34(4):241-249.
78. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: A meta-analysis and qualitative review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(3):489-506.
79. De Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, Kessels AGH, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: A systematic review. *British Medical Journal*. 1996;313(7053):321-325.
80. Edwards JE, Oldman A, Smith L, Collins SL, Carroll D, Wiffen PJ, et al. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD002067.
81. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, Miles-Chan JL, Frampton C. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;7:CD007789.

82. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*. 2014;155(1):14-21.
83. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. 2011 International Association for the Study of Pain. Dostupno na: <http://synergyhealthcare.org/wp-content/uploads/2012/08/Neuropathic-pain-2011-IASP-IASP-Definition-update.pdf>. Datum zadnjeg pristupa: 27. kolovoza 2016.
84. Shinde S, Gordon P, Sharma P, Gross J, Davis MP. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? *Support Care Cancer*. 2015;23(3):695-703.
85. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Journal of Palliative Medicine*. 2012;26(4):305-312.
86. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, Constine LS, Cooper A, Glare P, Keefe F, Koyyalagunta L, Levy M, Miaskowski C, Otis-Green S, Sloan P, Bruera E. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016.
87. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2014;19(6):328-335.
88. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-251.

89. Moore AR, Ching-Chi C, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;10: CD010902.
90. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;7:CD008943.