

Autor(id):

Küsimus: Kas kõikidel enneaegsetel vastsündinutel kasutada invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi või mitte valu ennetamiseks.

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

PIPP skoor (erinevus algtaseme ja kannatorke perioodi vahel); ≤ 34n PMA; Paratsetamool vs steriilne vesi

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{a,b}	puudub	36	36	-	MD 1.4 kõrgem (0.45 madalam to 3.25 kõrgem)	⊕⊕○○ Madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	----	----	---	---	------------------------------	------------

BPSN skoor (enne ja peale kannatorget); ajajised ja peaaegu ajajised; paratsetamooli suposiit vs platseebo

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^c	suur ^a	puudub	62	61	-	MD 2 kõrgem (1.56 kõrgem to 2.44 kõrgem)	⊕⊕○○ Madal ^{a,c}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	----	----	---	--	------------------------------	------------

PIPP skoor (silmakontrolli esimese 45 sekundi jooksul); <32n PMA; paratsetamool (oral) vs 24% sucrose (oral)

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub	41	40	-	MD 3.9 kõrgem (2.9 kõrgem to 4.88 kõrgem)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^a	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	---	-------------------------------	------------

48h jooksul manustatud morfiini üldkogus (µg/kg) postop; vanus kuni 1a; paratsetamool vs morfiin

1 ¹	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väga suur ^d	suur ^a	puudub	33	38	-	MD 157 µg/kg madalam (27 madalam to 288 madalam)	⊕○○○ Väga madal ^{a,d}	OLULINE
----------------	--------------------------	-------	-------	------------------------	-------------------	--------	----	----	---	--	-----------------------------------	---------

PIPP/PIPP-R skoor protseduuri ajal; opioid (fentanüül/morfiin) vs platseebo

3 ²	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^e	väike	väike	puudub	100	99	-	MD 2.58 madalam (3.12 madalam to 2.03 madalam)	⊕⊕⊕○ Mõõdukas ^e	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	-----	----	---	--	-------------------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

PIPP/PIPP-R skoor kuni 30min peale protseduuri; opioid (morfiin/fentanüül) vs platseebo

2 ²	juhuslikustatud uuringud	väike	suur ^f	väike	väga suur ^{a,g}	puudub	62	61	-	MD 0.14 kõrgem (0.17 madalam to 0.45 kõrgem)	⊕○○○ Väga madal ^{a,f,g}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------------------	-------	--------------------------	--------	----	----	---	--	-------------------------------------	------------

NIPS skoor protseduuri ajal; opioid (fentanüül/remifentanüül) vs platseebo

2 ²	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	suur ^h	suur ^a	puudub	52	50	-	MD 1.97 madalam (2.46 madalam to 1.48 madalam)	⊕⊕○○ Madal ^{a,h}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------------------	--------	----	----	---	--	------------------------------	------------

CRIES skoor protseduuri ajal; fentanüül vs p/o magusad vedelikud

1 ²	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^f	väike	väike	suur ^a	puudub	50	50	-	MD 0.32 kõrgem (1.13 madalam to 1.77 kõrgem)	⊕○○○○ Väga madal ^{a,j}	OLULINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	--	------------------------------------	---------

Apnoe episoodid peale protseduuri; opioid (morfiin/remifentanüül/fentanüül) vs platseebo

3 ²	juhuslikustatud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	suur ^a	puudub	10/100 (10.0%)	3/99 (3.0%)	suhteline risk (RR) 3.15 (1.08 to 9.16)	65 rohkem / 1,000 (2 rohkem to 247 rohkem)	⊕⊕○○ Madal ^{b,j}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	-------------	---	---	------------------------------	------------

PIPP/PIPP-R skoor protseduuri ajal; fentanüül vs ketamiin^k

2 ²	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^f	väike	väike	suur ^a	puudub	64	60	-	MD 0.29 madalam (1.58 madalam to 1.01 kõrgem)	⊕○○○○ Väga madal ^{a,j}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	---	------------------------------------	------------

Apnoe episoodid protseduuri ajal; fentanüül vs ketamiin^k

2 ²	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^f	väike	väike	suur ^a	puudub	8/64 (12.5%)	2/60 (3.3%)	suhteline risk (RR) 3.27 (0.85 to 12.58)	76 rohkem / 1,000 (5 vähem to 386 rohkem)	⊕○○○○ Väga madal ^{a,j}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	--------------	-------------	--	--	------------------------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Mehaanilise ventilatsiooni kestus; opioid vs platseebo

7 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	väike	väike	väike	puudub	628	631	-	MD 0.23 päeva rohkem (0.38 vähem to 0.83 rohkem)	 Mõõdukas ^m	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-----	-----	---	--	--	------------

Suremus (mehaanilist ventilatsiooni vajajatel); opioid vs platseebo

5 ³	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^o	puudub	67/594 (11.3%)	60/595 (10.1%)	suhteline risk (RR) 1.12 (0.80 to 1.55)	12 rohkem / 1,000 (20 vähem to 55 rohkem)	 Mõõdukas ^b	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	----------------	----------------	---	--	--	------------

Kognitiivne areng 18-24k vanuses (mehaanilist ventilatsiooni vajajatel, 22-34PMA); fentanüül vs platseebo

1 ³	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^m	puudub	4/64 (6.3%)	2/67 (3.0%)	suhteline risk (RR) 2.00 (0.39 to 10.29)	30 rohkem / 1,000 (18 vähem to 277 rohkem)	 Madal ^h	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	-------------	-------------	--	---	---	------------

PIPP skoor 12-48h peale infusiooni (mehaanilist ventilatsiooni vajajatel); opioid vs platseebo

3 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ^o	suur ^o	väike	suur ^{a,b}	puudub	483	480	-	MD 0.98 madalam (1.35 madalam to 0.61 madalam)	 Väga madal ^{a,b,o,p}	
----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	---------------------	--------	-----	-----	---	--	--	--

IVH (kõik astmed); opioid vs platseebo

8 ³	juhuslikustatud uuringud	suur ^m	väike	väike	väike	puudub	72/255 (28.2%)	88/260 (33.8%)	suhteline risk (RR) 0.84 (0.65 to 1.09)	54 vähem / 1,000 (118 vähem to 30 rohkem)	 Mõõdukas ^m	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	----------------	----------------	---	--	--	------------

NIPS skoor protseduuri ajal; ketamiin vs magus vedelik (platseebo)^a

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	suur ^r	väike	väike	väga suur ^s	puudub	75	70	-	MD 0.95 madalam (1.32 madalam to 0.58 madalam)	⊕○○○ Väga madal ^s	OLULINE

PIPP-R skoor protseduuri ajal; ketamiin vs fentanüül^k

1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^r	väike	väike	suur ^m	puudub	60	64	-	MD 0.98 kõrgem (0.75 kõrgem to 1.2 kõrgem)	⊕○○○ Väga madal ^{m,r}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	----	----	---	--	-----------------------------------	------------

Apnoe episoodid protseduuri ajal; ketamiin vs fentanüül^k

1 ⁴	juhuslikustatud uuringud	väga suur ^r	väike	väike	suur ^m	puudub	2/60 (3.3%)	8/64 (12.5%)	suhteline risk (RR) 0.31 (0.08 to 1.18)	86 vähem / 1,000 (115 vähem to 22 rohkem)	⊕○○○ Väga madal ^{m,r}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	------------------------	-------	-------	-------------------	--------	-------------	--------------	---	--	-----------------------------------	------------

Suremus (mehaanilist ventilatsiooni vajavad enneaegsed); fentanüül vs platseebo

2 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{a,b}	puudub	11/91 (12.1%)	16/95 (16.8%)	suhteline risk (RR) 0.72 (0.36 to 1.44)	47 vähem / 1,000 (108 vähem to 74 rohkem)	⊕⊕○○ Madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	---------------	---------------	---	--	------------------------------	------------

Mehaanilise ventilatsiooni kestus (mehaanilist ventilatsiooni vajavad enneaegsed); fentanüül vs platseebo

2 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{a,b}	puudub	54	54	-	MD 0.04 kõrgem (0.63 madalam to 0.71 kõrgem)	⊕⊕○○ Madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	----	----	---	--	------------------------------	------------

Haiglaravi pikkus päevades (mehaanilist ventilatsiooni vajavad enneaegsed); fentanüül vs platseebo

1 ⁵	juhuslikustatud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	väga suur ^{a,b}	puudub			-	MD 4 päeva madalam (7.12 madalam to 15.12 madalam)	⊕○○○ Väga madal ^{a,b,i}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	--------------------------	--------	--	--	---	--	-------------------------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

PVL (mehaanilist ventilatsiooni vajavad enneaegsed); fentanüül vs platseebo

2 ⁵	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{a,b}	puudub	37/91 (40.7%)	30/95 (31.6%)	suhteline risk (RR) 0.68 (0.23 to 2.03)	101 vähem / 1,000 (243 vähem to 325 rohkem)	 Madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	---------------	---------------	---	---	---	------------

GMH-IVH (kõik astmed); (preterm infants on assisted ventilation); paratsetamool vs platseebo; kokku 82 vastsündinut

2 ⁶	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	extremely serious ^{a,b}	puudub			suhteline risk (RR) 0.89 (0.38 to 2.07)	1 vähem / 1,000 (2 vähem to 0 vähem)	 Väga madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	----------------------------------	--------	--	--	---	--	--	------------

GMH-IVH (kõik astmed); (preterm infants on assisted ventilation); opioidid vs platseebo; kokku 469 vastsündinut

7 ⁶	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{b,t}	puudub			suhteline risk (RR) 0.85 (0.65 to 1.12)	1 vähem / 1,000 (1 vähem to 1 vähem)	 Madal ^{b,t}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	--	--	---	--	---	------------

GMH-IVH (kõik astmed); (preterm infants on assisted ventilation); ibuprofeen vs platseebo; kokku 759 vastsündinut

4 ⁶	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^t	puudub			suhteline risk (RR) 0.99 (0.81 to 1.21)	1 vähem / 1,000 (1 vähem to 1 vähem)	 Mõõdukas ^t	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---	--	--	------------

Raske IVH (grade 3-4); (preterm infants on assisted ventilation); paratsetamool vs platseebo; kokku 82 vastsündinut

2 ⁶	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	extremely serious ^{a,b}	puudub			suhteline risk (RR) 1.80 (0.43 to 7.49)	2 vähem / 1,000 (7 vähem to 0 vähem)	 Väga madal ^{a,b}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	----------------------------------	--------	--	--	---	--	--	------------

Raske IVH (grade 3-4); (preterm infants on assisted ventilation); opioidid vs platseebo; kokku 1299 vastsündinut

6 ⁶	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^t	puudub			suhteline risk (RR) 0.98 (0.71 to 1.34)	1 vähem / 1,000 (1 vähem to 1 vähem)	 Madal ^t	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	------------------------	--------	--	--	---	--	---	------------

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	kõikidel enneaegsetel vastsündinutel invasiivsete ja valulike toimingute läbiviimisel farmakoloogilist ravi	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

Suremus; (preterm infants on assisted ventilation); opioidid vs platseebo; kokku 1189 vastsündinut

5 ^a	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	suur ^a	puudub			suhteline risk (RR) 1.12 (0.80 to 1.55)	1 vähem / 1,000 (2 vähem to 1 vähem)	 Mõõdukas ^b	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	---	--	--	------------

GMH-IVH (kõik astmed); (preterm infants on assisted ventilation); morfiin vs midasolaam; kokku 46 vastsündinut

1 ^a	juhuslikustatud uuringud	väike	väike	väike	väga suur ^{a,1}	puudub			suhteline risk (RR) 0.28 (0.09 to 0.87)	0 vähem / 1,000 (1 vähem to 0 vähem)	 Madal ^{a,1}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	--------------------------	--------	--	--	---	--	---	------------

Raske IVH (grade 3-4); (preterm infants on assisted ventilation); morfiin vs fentanüül kokku 163 vastsündinut

1 ^a	juhuslikustatud uuringud	suur ^a	väike	väike	väga suur ^{a,1}	puudub			suhteline risk (RR) 0.59 (0.18 to 1.95)	1 vähem / 1,000 (2 vähem to 0 vähem)	 Väga madal ^{b,1,u}	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	--------------------------	--------	--	--	---	--	--	------------

PIPP skoor; mediaan PMA 30,9n; IN fentanüül enne vs peale protseduuri^v

4 ⁷	vaatlusuuringud	väga suur ^{a,w}	väike	väike	väga suur ^a	puudub	Keskmine (SD) PIPP-skoor enne ja pärast protseduuri oli vastavalt 5,4 (2,4) ja 4,2 (1,6). Keskmise PIPP-skoori erinevus oli statistiliselt oluline: 1,3 (95% usaldusvahemik 0,07 kuni 2,5; p=0,04).				 Väga madal ^{a,1,w}	KRIITILINE
----------------	-----------------	--------------------------	-------	-------	------------------------	--------	---	--	--	--	--	------------

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

Selgitused

- a. väike valim
- b. suur usaldusvahemik
- c. uuringu populatsioon: pigem ajalised
- d. uuringu populatsioon pole enneaegsed
- e. Keskmine heterogeensus; I2 = 62%
- f. Märkimisväärne heterogeensus; I2 = 85%

- g. Uuringute usaldusvahemikud ei kattu
- h. Keskmise heterogeensus; I2 = 60%
- i. ebaselge uuringu kvaliteet
- j. unclear risk of selection and reporting bias
- k. hemodynamically stable infants with type 1 ROP requiring laser photocoagulation
- l. high risk of performance bias; unclear risk of selection and other biases
- m. unclear selective reporting in the many studies; unclear risk of bias in most domains in some studies
- n. 1 väike uuring
- o. unclear selective reporting in the 3 studies
- p. suur heterogeensus
- q. ajalised vastasündinud kaasatud
- r. unclear risk in several domains
- s. 1 small study; minimally important difference not relevant
- t. Väike sündmuste arv
- u. high or unclear risk of bias in three domains
- v. Thirteen infants received IN fentanyl on 22 occasions.
- w. Pole hinnatud uuringute kvaliteeti

Viited

- 1.Ohlsson, A, Shah, PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns.Cochrane Database Syst Rev; 2020.
- 2.Kinoshita, M, Olsson, E, Borys, F, et al, . Opioids for procedural pain in neonates.Cochrane Database Syst Rev; 2023.
- 3.Bellù, R, Romantsik, O, Nava, C, et al, . Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation.Cochrane Database Syst Rev; 2021.
- 4.Persad, E, Pizarro, AB, Bruschettini, M. Non-opioid analgesics for procedural pain in neonates.Cochrane Database Syst Rev; 2023.
- 5.Sudo, Y, Seki-Nagasawa, J, Kajikawa, D, et al, . Effect of Fentanyl for Preterm Infants on Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis.Neonatology; 2023.
- 6.Stróżyk, A, Paraskevas, T, Romantsik, O, et al, . Pharmacological pain and sedation interventions for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants on assisted ventilation - an overview of systematic reviews.Cochrane Database Syst Rev; 2023.
- 7.Cheng, C, Tabbara, N, Cheng, C, et al, . Intranasal Fentanyl for Procedural Analgesia in Preterm Infants.Front Pain Res (Lausanne); 2022.