

# RAZINA UVJERLJIVOSTI U ZAKLJUČCIMA SUSTAVNIH PREGLEDNIH ČLANAKA O NEUROPATSKOJ BOLI OBJAVLJENIH U RAZDOBLJU 2015. - 2018. GODINE

---

Dujmić, Andria

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:361735>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-02**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andria Dujmić**

**Razina uvjerljivosti u zaključcima sustavnih preglednih članaka o neuropatskoj  
boli objavljenih u razdoblju 2015. – 2018. godine**

**Diplomski rad**

**Akademska godina: 2019./2020.**

**Mentorica:**

**prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andria Dujmić**

**Razina uvjerljivosti u zaključcima sustavnih preglednih članaka o neuropatskoj  
boli objavljenih u razdoblju 2015. -2018. godine**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentorica:**

**prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

1. UVOD .....	1
1.1 Bol .....	2
1.1.1. Neuropatska bol .....	2
1.2 Hijerarhija dokaza .....	3
1.3 Razina uvjerljivosti zaključaka sustavnih pregleda .....	5
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	7
3. MATERIJAL I METODE .....	9
3.1 Kriteriji uključenja .....	10
3.2 Kriteriji isključenja .....	10
3.3 Izvori podataka .....	11
3.4 Glavni ulazni podatci .....	11
3.5 Statistička analiza .....	11
4. REZULTATI .....	12
5. RASPRAVA .....	87
6. ZAKLJUČCI .....	91
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	93
8. SAŽETAK .....	100
9. SUMMARY .....	102
10. Dodatak 1. ....	104
11. ŽIVOTOPIS .....	108

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Liviji Puljak na strpljenju i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojim prijateljima, mom Mariju i mojoj obitelji na potpori tijekom studiranja. Veliko hvala mojoj Svjetlani, a beskrajno hvala mojim roditeljima i sestri na bezuvjetnoj ljubavi.

## **1. UVOD**

## 1.1 Bol

Bol je, prema definiciji Međunarodnog udruženja za istraživanje boli, neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u kontekstu takvog oštećenja [1]. Bol je univerzalno ljudsko iskustvo nužno za zaštitu organizma od oštećenja, fiziološki simptom koji upozorava na to da će nastati ili su nastali patofiziološki procesi koji mogu oštetiti organ, odnosno organizam [2].

Bol je subjektivna. Ne postoji fiziološki, slikovni ili laboratorijski test koji može prepoznati ili izmjeriti bol. Stoga se smatra da je bol ono što pacijent kaže da jest [3].

Akutna i kronična bol su različiti klinički entiteti. Akutnu bol izaziva specifična bolest ili ozljeda [4]. Pojavljuje se brzo, može biti jaka, ali traje relativno kratko. Obično traje kraće od 3 do 6 mjeseci [5]. Kronična bol može se opisati kao trajna ili ponavljajuća bol koja traje duže od uobičajenog tijeka akutne bolesti ili zacjeljivanja ozljeda, duže od 3 do 6 mjeseci, a koja nepovoljno utječe na blagostanje pojedinca [6].

S neurobiološke perspektive bol se može podijeliti u tri skupine. Nociceptivna bol služi kao zaštitni mehanizam te predstavlja osjećaj povezan s otkrivanjem potencijalno štetnih podražaja koji oštećuju tkivo. Upalna bol povezana je s oštećenjem tkiva i infiltracijom imunoloških stanica. Ona može promicati popravak uzrokujući preosjetljivost sve dok ne dođe do zarastanja. Patološka bol je bolesno stanje uzrokovano oštećenjem živčanog sustava (neuropatska) ili njegovom abnormalnom funkcijom (disfunkcionalna) [7].

### 1.1.1. Neuropatska bol

Neuropatska je bol neugodan osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava [8]. Prema lokalizaciji oštećenja ili bolesti klasificira se kao centralna ili periferna [9]. Procjenjuje se da 7–10% opće populacije pati od neuropatske boli [10]. Bol se javlja spontano, osobito u mirovanju, a doživljava kao pečenje, žarenje, sijevasuća ili oštra ubodna bol. Remeti san, izaziva tjeskobu i potištenost te smanjuje kvalitetu života bolesnika [11].

Prema procjenama, 15-50% bolesnika s neuropatskom boli pate od alodinije i hiperalgezije. Alodinija je bol koja nastaje zbog podražaja koji obično ne izaziva bol, dok se hiperalgezijom smatra pretjerana reakcija na štetni podražaj [12]. Česti primjeri neuropatske boli jesu bolna dijabetička polineuropatija, postherpetička neuralgija, trigeminalna neuralgija,

radikalna bol, bol nakon moždanog udara, bol zbog ozljede leđne moždine te poslijeoperacijska bol [13].

Liječenje neuropatske boli može biti zahtjevno jer je terapija vrlo individualizirana i svaki je pacijent jedinstven [14]. Tri su skupine lijekova dobile snažne preporuke za primjenu kao terapija prvog reda: triciklički antidepresivi, posebno amitriptilin; inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs) kao što je duloksetin; i ligandi alfa-2-delta podjedinice kalcijevog kanala, gabapentin i pregabalin. Tramadol, slab opioid, preporučuje se u većini smjernica za drugolinijsko liječenje neuropatske boli. Lijekovi koji se preporučuju kao linija trećeg i četvrtog reda obično uključuju snažne opioide i antiepileptičke lijekove [14]. Topički lidokain lijek je izbora kod bolesnika s mehaničkom alodinijom [15].

## 1.2 Hijerarhija dokaza

U medicini postoji mnogo vrsta dokaza o sigurnosti i učinkovitosti terapija, međutim nisu svi jednako vrijedni niti im jednako vjerujemo [16]. Liječnici uvijek nastoje svoje odluke temeljiti na najboljim raspoloživim dokazima [17]. Zdravstveni radnici bi trebali integrirati osobnu kliničku stručnost s najboljim dostupnim kliničkim dokazima. Bez trenutno postojećih najboljih dokaza, praksa može brzo zastarjeti, na štetu pacijenata [18]. Medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence-based medicine*) je savjesna, kritična i razumna upotreba najboljih dokaza u donošenju odluka o skrbi o pojedinim pacijentima [19]. Hijerarhije dokaza važan su i utjecajan alat za ocjenu dokaza u medicini [20].

Prema svojoj dokaznoj snazi, počevši od najlošijeg prema najboljem, razine dokaza u medicini dijelimo na:

- Osobno mišljenje – preporuka autoriteta
- Laboratorijsko istraživanje
- Opservacijsko istraživanje na ljudima
- Randomizirano kontrolirano istraživanje
- Sustavni pregled.

Najpouzdanijim izvorom dokaza na piramidi svih vrsta dokaza smatra se sustavni pregled [16]. Sustavni pregledi sekundarna su istraživanja osmišljena na način da sintetiziraju podatke iz različitih studija i daju zaključke o učinkovitosti, djelotvornosti ili valjanosti terapije te na taj način pomažu stručnjacima da najbolje dokaze primjene prilikom skrbi o



pacijentu [21]. Svrha je sustavnog pregleda da na usko definirano istraživačko pitanje odgovori prikupljanjem i objedinjavanjem svih dokaza koji odgovaraju unaprijed određenim kriterijima [22].

Metodologija izrade sustavnog pregleda sastoji se od postavljanja hipoteze, odnosno jasno definiranog kliničkog pitanja, prikupljanja podataka na temelju unaprijed određenih kriterija uključenja i isključenja, analize podataka i donošenje zaključka [23]. Dobro izrađen sustavni pregled tako može ubrzati prijenos znanstveno utemeljenih spoznaja u kliničku praksu. S obzirom na to da postoji mnogo istraživanja različite kvalitete, autori sustavnih pregleda osim što daju detaljan sažetak svih dostupnih primarnih istraživanja, procjenjuju kvalitetu postojećih istraživanja. Na temelju rezultata nekog sustavnog pregleda može se procijeniti jesu li dokazi o nekom području dostatni ili su potrebna daljnja istraživanja. Kao temelj liječenja u medicini utemeljenoj na dokazima smatraju se visokokvalitetni sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa [24].

Osobito kvalitetnima smatraju se Cochraneovi sustavni pregledi. Cochrane je međunarodna neprofitna organizacija koja se bavi izradom i diseminacijom visoko-kvalitetnih sustavnih pregleda. Svi sustavni pregledi koji se objavljuju u sklopu Cochranea izrađuju se po strogo određenoj metodologiji i objavljuju se u Cochraneovoj knjižnici (engl. *Cochrane Library*) [25]. Hrvatski Cochrane osnovan je u Splitu 2008. godine [26].

Randomizirano kontrolirano istraživanje je pokus koji ima za cilj smanjiti izvore pristranosti prilikom ispitivanja učinkovitosti intervencija. Objektivnost se postiže randomizacijom, odnosno nasumičnim razvrstavanjem ispitanika u pokusne skupine metodom slučajnog odabira. Kada postoji kontrolna skupina, pokus je kontroliran. Kontrolna skupina može primati placebo (tvar ili postupak neutralnog djelovanja) ili neku vrstu aktivne terapije, ili ništa. Da bi se zadržala objektivnost istraživanja idealno bi bilo uspoređivati slične ispitanike, odnosno najbolje bi bilo da se skupine razlikuju jedino po intervenciji koju primaju. Prilikom razvrstavanja potrebno je prikriti način razvrstavanja (engl. *allocation concealment*) kako se ne bi moglo utjecati u koju će skupinu koji ispitanik pripasti. U svrhu eliminiranja pristranosti potrebno je provesti zasljepljivanje (engl. *blinding; masking*) tako da ni ispitanici, ni istraživači, kao ni osobe koje analiziraju podatke ne znaju kojoj skupini pripada koji ispitanik [16, 27].

Istraživanja u kojima promatramo ispitanike nazivaju se opažajna ili opservacijska istraživanja. Opservacijsko istraživanje je potpuno suprotno od kliničkog pokusa kao što je randomizirano kontrolirano istraživanje jer se promatraju ciljane skupine ljudi, a da se pri tom

ne provode nikakve intervencije i ne razvrstavaju osobe u terapijske i kontrolne skupine. Koriste se za stvaranje hipoteza koje će se provjeriti u kliničkim pokusima, za dobivanje informacija o korištenju lijekova te za prikupljanje naznaka o mogućim koristima i rizicima nekog postupka [16].

Za dokazivanje brojnih hipoteza i proučavanje mehanizama nužno je provesti laboratorijsko istraživanje na molekulama, stanicama i različitim vrstama organizama. Međutim, kad su u pitanju dokazi koji se mogu koristiti u kliničkoj praksi, nikakvi podatci dobiveni u laboratoriju ne mogu zamijeniti klinički pokus u kojem se na propisan način ispituje učinkovitost i sigurnost terapija na ljudima [16].

Najniže mjesto na hijerarhijskoj ljestvici dokaza zauzima osobno mišljenje, odnosno preporuka autoriteta čije se izjave najčešće temelje na „bogatim iskustvima“ ili „brojnim zadovoljnim pacijentima“. Riječ je o subjektivnom mišljenju neke osobe koja može, ali ne mora nužno imati medicinsko obrazovanje, a znanost se ne smije temeljiti na nečijem osobnom mišljenju nego se iskustva obrazovanih stručnjaka moraju kombinirati s najboljim dostupnim znanstvenim dokazima [16].

### **1.3 Razina uvjerenosti zaključaka sustavnih pregleda**

Sustavni pregledi pretražuju, ocjenjuju i uspoređuju sve relevantne empirijske dokaze kako bi se dobila potpuna interpretacija rezultata istraživanja. Nude jasan i sveobuhvatan pregled dostupnih dokaza o određenoj temi. Osim toga, sustavni pregledi pomažu u prepoznavanju nedostataka dokaza u određenom području [28]. Medicina zahtijeva vrlo dobro i suvremeno kliničko znanje pomoću kojeg se kliničari mogu izboriti s različitim izazovima. Međutim, liječnik ne može ovisiti o rezultatu jednog ispitivanja za donošenje odluka u kliničkoj praksi. Rješenje ove dileme su sustavni pregledi koji daju precizan sažetak teme [29]. Nekoliko istraživačkih grupa analiziralo je razinu uvjerenosti zaključaka Cochraneovih sustavnih pregleda. Područja istraživanja obuhvaćala su pedijatrijsku gastroenterologiju [30], neonatalne teme [31], prehranu [32], ginekološke karcinome [33] i palijativnu skrb kod karcinoma [34]. Istraživanja sustavnih pregleda iz određenog područja koja obuhvaćaju i Cochraneove i ostale sustavne preglede, vrlo su rijetka.

S obzirom da neuropatska bol vrlo skromno reagira na postojeće intervencije za liječenje boli, važno je istraživati nove modalitete u liječenju neuropatske boli te provoditi sustavne preglede o intervencijama u liječenju neuropatske boli. Sustavni pregledi o

intervencijama za neuropatsku bol mogu imati uvjerljive ili neuvjerljive zaključke za djelotvornost i/ili sigurnost. Ukoliko sustavni pregled nema uvjerljive zaključke, autori bi trebali jasno navesti razloge neuvjerljivosti.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja bio je analizirati učestalost uvjerljivosti zaključaka sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa o intervencijama za liječenje neuropatske boli objavljenih u razdoblju 2015.-2018. godine te razloge nedostatka uvjerljivosti.

Hipoteze istraživanja su:

1. Većina sustavnih pregleda o neuropatskoj boli objavljenih u istraživanom razdoblju nema uvjerljive zaključke o djelotvornosti i sigurnosti.
2. Neuvjerljivi zaključci češće se odnose na sigurnost nego na djelotvornost.
3. Najčešći razlog neuvjerljivosti zaključaka sustavnih pregleda o neuropatskoj boli je niska metodološka kvaliteta provedenih kliničkih pokusa.
4. Većina zaključaka iz sažetka sustavnog pregleda podudara se sa zaključcima na kraju rasprave sustavnog pregleda.
5. Nema razlike u učestalosti uvjerljivosti zaključaka između sustavnih pregleda provedenih prema Cochrane metodologiji i ostalih sustavnih pregleda.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

Uzorak je dobiven pretraživanjem elektroničkih baza podataka, a predstavlja skup sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa čiji su ispitanici liječeni zbog neuropatske boli.

### **3.1 Kriteriji uključenja**

Analizirani su svi sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa, sa i bez meta-analize, koji su istraživali djelotvornost i sigurnost intervencija za liječenje akutne i kronične neuropatske boli u razdoblju od ožujka 2015. do srpnja 2018. godine, a koji su naslovu ili sažetku opisani kao “meta-analiza” ili “sustavni pregled” ili koji navode da je pretraživana barem jedna biomedicinska bibliografska baza podataka.

Sustavni pregledi uključeni su bez obzira na to je li neuropatska bol bila akutna ili kronična, jezik publikacije i dob sudionika. U slučaju obnovljenog sustavnog pregleda, analizirano je samo najnovije izdanje.

Ukoliko je neuropatska bol bila udružena s nociceptivnom komponentom (npr. neuropatska bol udružena s malignom bolešću), sustavni pregled je analiziran samo ako je ishod povezan s neuropatskom boli. Uključene su sve intervencije za liječenje neuropatske boli te sve korištene mjere ishoda u intervencijskim istraživanjima.

### **3.2 Kriteriji isključenja**

Isključeni su svi sustavni pregledi sa i bez meta-analize koji su objavljeni isključivo kao sažetci, koji ne uključuju randomizirane kontrolirane studije, sustavni pregledi o dijagnostičkoj točnosti, prognozi, prevenciji, epidemiologiji ili ekonomskoj isplativosti intervencija za liječenje neuropatske boli te smjernice.

Isključeni su sustavni pregledi sa i bez meta-analize koji su uz neuropatsku bol uključivali i stanja koja nisu neuropatska bol. Bol u bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti, bol udružena s multiplom sklerozom te bol u ramenu nakon preboljenog moždanog udara nisu uključeni, osim ako je točno određeno postojanje komponente neuropatske boli.

Stanja kao što su lumbalna bol bez radikularne boli, fibromialgija, regionalni bolni sindrom tipa 1, atipična bol u licu i sl. nisu uključeni jer ne zadovoljavaju kriterije za neuropatsku bol prema definiciji Posebne radne skupine o neuropatskoj boli. U određivanju kriterija uključenja i isključena indikacija koje predstavljaju neuropatsku bol korišteni su kriteriji Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP).

### **3.3 Izvori podataka**

Kako bi se pronašli svi sustavni pregledi i meta-analize randomiziranih kontroliranih studija o neuropatskoj boli, definirana je sveobuhvatna strategija pretraživanja. Pretražene su elektroničke baze podataka PsycINFO (engl. Psychological Information Database), MEDLINE (engl. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), CINAHL (engl. Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Cochraneova baza sustavnih pregleda (engl. Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR), DARE (engl. Database of Abstracts of Reviews of Effects), bez postavljanja jezičnog ograničenja. Pretraživanje se vršilo kombiniranjem ključnih riječi za neuropatsku bol i sustavni pregled/meta-analizu (Dodatak 1.). Kako bi se omogućila sveobuhvatnost pretrage te kako se ne bi propustili analizirati sustavni pregledi koji su istraživali neuropatsku bol zajedno s drugim ishodima, u pretraživanju su korištene specifične ključne riječi za neuropatsku bol.

### **3.4 Glavni ulazni podatci**

Iz uključenih sustavnih pregleda prikupljeni su sljedeći podatci: broj uključenih randomiziranih kontroliranih pokusa, uvjerljivost zaključka (uvjerljiv ili neuvjerljiv – odnosno je li potrebno još istraživanja), ukupan broj ispitanika i istraživani ishodi koji su prikazani u rezultatima. Za svaki sustavni pregled analizirano je jesu li zaključci uvjerljivi ili ne. Ako su uvjerljivi, to znači da su autori sustavnog pregleda naveli da je jedna intervencija bolja od druge ili je jedna intervencija slična drugoj po pitanju djelotvornosti i sigurnosti. Ukoliko nisu uvjerljivi, zaključuje se da je potrebno još istraživanja. Ako su podatci bili neuvjerljivi, analiziran je razlog koji su autori sustavnog pregleda naveli kao obrazloženje za neuvjerljivost podataka (primjerice, kvaliteta uključenih pokusa nije prikladna ili nema dovoljno podataka iz ispitivanja, premalen broj ispitanika, itd.). Uspoređena je podudarnost zaključaka iz znanstvenog sažetka i zaključci koji se nalaze na kraju rasprave u sustavnom pregledu. Svi dobiveni rezultati su uspoređeni između Cochraneovih i ne-Cochraneovih sustavnih pregleda.

### **3.5 Statistička analiza**

Podatci su uneseni u računalnu tablicu, a rezultati su prikazani opisnom statistikom, kao frekvencije i postotci. Statistička analiza provedena je korištenjem računalnog programa Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, SAD).



#### **4. REZULTATI**

Pretraživanjem elektroničkih baza podataka nađeno je 1412 zapisa, od kojih je 1286 isključeno nakon faze probira naslova i sažetaka, a 126 cjelovitih tekstova ostavljeno je za drugu fazu probira. Nakon isključivanja 48 sustavnih pregleda koji nisu odgovarali kriterijima uključenja, u istraživanje je uključeno 78 sustavnih pregleda (Tablica 1). Četiri sustavna pregleda; Wiffen PJ, 2015 [35], Wiffen PJ, 2016 [36], Warendorf J, 2017 [37], Johnson MI, 2015 [38] nisu uključila niti jedan randomizirani kontrolirani pokus („prazni“ sustavni pregledi).

Analizom 74 sustavna pregleda s uključenim randomiziranim kontroliranim pokusima, nađeno je 18 (24%) sustavnih pregleda s uvjerljivim zaključcima. Autori preostalih 56 (76%) sustavnih pregleda zaključili su da rezultati nisu uvjerljivi za djelotvornost i/ili sigurnost. Od toga je u 28 sustavnih pregleda (50%) zaključeno da podatci za djelotvornost i sigurnost nisu uvjerljivi, a za 24 (43%) sustavna pregleda je pokazano da podatci za djelotvornost nisu uvjerljivi, dok za sigurnost nije bilo zaključka. Uvjerljive zaključke za djelotvornost, a neuvjerljive za sigurnost imala su 3 (5%) sustavna pregleda. Jedan sustavni pregled pokazao je neuvjerljive podatke za djelotvornost, a uvjerljive za sigurnost. U tablicama 2-57 prikazani su svi sustavni pregledi s neuvjerljivim zaključcima, kao i razlozi njihove neuvjerljivosti.

Medijan broja uključenih kliničkih pokusa u 56 sustavnih pregleda koji su pokazali neuvjerljive rezultate bio je 7,5 (raspon 1-229). Medijan ispitanika koji su sudjelovali u istraživanjima 56 sustavnih pregleda s neuvjerljivim zaključcima je bio 586,5 (raspon 40-16 721). U Cochraneovim sustavnim pregledima medijan broja uključenih pokusa bio je 6 (raspon 1-22), a medijan ispitanika 438 (raspon 40-4807). U ne-Cochraneovim sustavnim pregledima medijan ispitanika je bio 701 (raspon: 58-16 721), a medijan uključenih pokusa je bio 8 (2-229). Medijan broja uključenih kliničkih pokusa u 18 sustavnih pregleda sa uvjerljivim zaključcima iznosio je 10,5 (raspon 5-59), a medijan ispitanika uključenih u kliničke pokuse bio je 1111 (raspon 142-5919).

Najčešći razlozi neuvjerljivosti su:

- Mali broj randomiziranih kontroliranih pokusa
- Niska kvaliteta dokaza
- Mali broj ispitanika
- Heterogenost istraživanja (različite intervencije, ispitanici, duljine trajanja liječenja, itd.)
- Visok rizik pristranosti

U tablici 58. prikazani su razlozi neuvjerljivosti i učestalost njihovog ponavljanja.

Usporedbom zaključaka autora sustavnih pregleda navedenih u sažetku sustavnog pregleda sa zaključcima na kraju rasprave sustavnog pregleda, nađena su 2 (2,6%) sustavna pregleda s nepodudarnim zaključcima za djelotvornost; Wang S-L, 2017 [39] i Zheng C, 2015 [40]. Ti sustavni pregledi bili su ne-Cochraneovi i u oba je zaključak o djelotvornosti bio uvjerljiv u sažetku, a neuvjerljiv u zaključku na kraju rasprave (Tablica 1).

Nadalje je uspoređena učestalost uvjerljivih zaključaka sustavnih pregleda provedenih prema Cochraneovoj metodologiji i ostalih sustavnih pregleda. Od ukupno 24 Cochraneova sustavna pregleda s uključenim randomiziranim pokusima, njih 22 (92%) imalo je neuvjerljive zaključke za djelotvornost i/ili sigurnost. Sustavni pregledi koji su objavljeni izvan Cochranea imali su 34 od 50 (68%) neuvjerljivih zaključaka za djelotvornost i/ili sigurnost.

Tablica 1. Sustavni pregledi iz područja neuropatske boli objavljeni u razdoblju 2015.-2018. godine

Red ni broj	Prvi autor i godina objave	Vrsta neuropatske boli	Istraživana intervencija	Uvjerljivost zaključka sažetka o djelotvornosti	Uvjerljivost zaključka sažetka o sigurnosti	Uvjerljivost zaključka sustavnog pregleda o djelotvornosti	Uvjerljivost zaključka sustavnog pregleda o sigurnosti
1.	Alviar MJM, 2016 [41]	Fantomska bol udova	Farmakološka intervencija: botulinum toksin-A; opioidi (morfij); Antagonisti receptora NMDA (memantin, deksmetorfan, ketamin, ketamin + kalcitonin); Antikonvulzivi (gabapentin); antidepresivi( amitriptilin)	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
2.	Andreae MH, 2015 [42]	Kronična bolna neuropatija	Udisanje kanabisa	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
3.	Batsford S, 2017 [43]	Fantomska bol udova	Nefarmakološka konzervativna terapija: oblaganje udova elektromagnetskom zaštitom, program postupnih motoričkih prikaza; Zrcalna terapija, hipnoza	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
4.	Bekhet AH, 2017 [44]	Sindrom karpalnog tunela	Laserska terapija niskog intenziteta	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka

			(LLLT)				
5.	Bhatia A, 2015 [45]	Periferna neuropatska bol povezana s traumom i kompresijom	Perineuralni steroidi: metilprednizolon, triamcinolon	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
6.	Bhatia A, 2016 [46]	Lumbosakralna radikularna bol zbog hernijacije intervertebralnog diska	Transforaminalne epiduralne injekcije steroida: metilprednizolon, triamcinolon, betametazon + lokalni anestetik (lidokain, bupivakain)	Uvjerljiva	Neuvjerljiva	Uvjerljiva	Neuvjerljiva
7.	Brookes ME, 2017 [47]	Različita neuropatska stanja boli: AIDS refraktorska bol, kronična nemaligna i jaka kronična bol (ne spominje se etiologija)	Monoterapija zikonotidom	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
8.	Burger M, 2017 [48]	Sindrom karpalnog tunela	Laserska terapija niskog intenziteta (LLLT)	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
9.	Čakici N, 2016 [49]	Dijabetička periferna neuropatija	Sve vrste liječenja: $\alpha$ -lipoična kiselina, botulinum toksin-A, monokromatska infracrvena energija, oksikodon s kontroliranim oslobađanjem, gabapentin, enakarbil, neurotrofni peptid ORG 2766; klonidin gel; magnetni ulošci za stopala; transkutana	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka

			električna stimulacija živca, Lipo-PGE, EMLA krema i ISDN topički sprej, Refleksologija stopala; 300 mg ARI Ponalrestat ICI 128436; gabapentin enakarbil 2400 mg i pregabalin; QR-333 topikalno; mikronutrijenti; neurotrofni peptid ORG 2766; stimulacija fotona 870 nm; kirurška dekompresija				
10.	Caliandro P, 2016 [50]	Ulnarna neuropatija u laktu	Konzervativno (pružanje informacija i vježbe klizanja živca, pružanje informacija i noćna udlaga, ubrizgavanje kortikosteroida) i kirurško liječenje: (jednostavna dekompresija, medijalna epikondilektomija, submuskularna transpozicija, endoskopska dekompresija)	Neuvjerljiva za najbolje liječenje, uvjerljiva za jednostavno dekompresiju nasuprot dekompresiji s transpozicijom	Uvjerljiva za dekompresiju u s transpozicijom nasuprot jednostavnoj dekompresiji i endoskopskom postupku	Neuvjerljiva za najbolje liječenje, uvjerljiva za jednostavnu dekompresiju nasuprot dekompresiji s transpozicijom	Uvjerljiva za dekompresiju s transpozicijom nasuprot jednostavnoj dekompresiji i endoskopskom postupku
11.	Chan YC, 2017 [51]	Dijabetička amiotrofija	Imunoterapija: metilprednizolon	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka

12.	Chen BL, 2018 [52]	Radikularna bol zbog hernijacije lumbalnog diska	Kirurško liječenje: ablacija ozonom, discektomija, laminektomija, minimalno invazivna operacija, kemonukleoliza, perkutana dekompresija diska, dekompresija diska plazmom, nukleoplastika	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
13.	Chen PC, 2015 [53]	Sindrom karpalnog tunela	Lokalne injekcije kortikosteroida: ultrazvučno vođena injekcija - pristup u ravnini (Ulnar-I), izvan ravnine (Ulnar-O); proksimalna injekcija (PI); distalna injekcija (DI)	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
14.	Chou R, 2015 [54]	Radikularna bol u donjem dijelu leđa ili spinalna stenoza	Epiduralne injekcije kortikosteroida i lokalnog anestetika: transforaminalni, interlaminarni, kaudalni pristup	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
15.	Chu SH, 2014 [55]	Kemoterapijom inducirana periferna neuropatija	Triciklički antidepresivi (amitriptilin i nortriptilin); SNRI - inhibitor ponovne pohrane serotonina-norepinefrina	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka

			(venlafaksin, duloksetin); antikonvulzivi (gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin)				
16.	Cooper TE, 2017 [56]	Bolna dijabetička neuropatija	Morfij u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
17.	Derry S, 2015 c [57]	Radikalna bol u donjem dijelu leđa	Milnacipran u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
18.	Derry S, 2016 [58]	Postherpetička neuralgija, složeni regionalni bolni sindrom, kronična postoperativna bol	Fentanil u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
19.	Derry S, 2017 [59]	Postherpetična neuralgija, bolna HIV-neuropatija, periferna dijabetička neuropatija	Topikalni kapsaicin (8%)	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Neuvjerljiva
20.	Duehmke RM, 2017 [60]	Neuropatska bol povezana s malignom bolešću ili njenim liječenjem, postherpetična neuralgija, periferna dijabetička neuropatija,	Tramadol u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
21.	Eccleston C, 2015 [61]	Bol zbog ozljede leđne moždine, sindrom pečenja u ustima	Standardno kognitivno bihevioralno liječenja, tjedna grupna psihoterapija	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Nema zaključka
22.	Enthoven WT, 2016 [62]	Križobolja	Bilo koja vrsta NSAID-a	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
23.	Fernandez	Radikalna bol zbog	Kirurška	Neuvjerljiva	Nema	Neuvjerljiva	Nema



	M, 2015 [63]	hernijacije lumbalnog diska, spondilolisteza, lumbalna spinalna stenoza	intervencija: mikrodiscektomija, otvorena discektomija, perkutana dekompresija diska, fluoroskopski vođena perkutana dekompresija diska, dekompresivna laminektomija, posteriorno-lateralna fuzija, djelomična ili potpuna laminektomija, medijalna facetektomija, discektomija, uklanjanje osteofita, hipertrofično uklanjanje ili fuzija.		zaključka		zaključka
24.	Fernandez M, 2015 (1) [64]	Lumbosakralna radikularna bol	Strukturirana vježba	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
25.	Finnerup NB, 2015 [65]	55% sudionika s dijabetičnom bolnom polineuropatijom ili postherpetičkom neuralgijom i drugim neuropatskim bolnim stanjima	TCA i SNRI antidepresivi: amitriptilin, duloksetin, venlafaksin; Antiepileptici: pregabalin, gabapentin, gabapentin ER / enacarbil, topiramet, zonisamid i	Uvjerljivo za TCA, SNRI, pregabalin, gabapentin i gabapentin ER / enacarbil, lidokainski flaster, kapsaicinski flaster i tramadol, jake	Uvjerljivo za lidokainski flaster, opioide i TCA	Uvjerljivo za TCA, pregabalin, gabapentin i lidokainski flaster, gabapentin ER / enacarbil, duloksetin i venlafaksin,	Uvjerljivo za lidokainski flaster, jake opioide, kapsaicinski flaster i kanabinoide

			okskarbazepin / karbamazepin; Opioidi: tramadol, tapentadol, oksikodon, morfij; Oromukozni kanabinoidi: sativex; Lokalni lidokain; Flasteri s visokom koncentracijom kapsaicina; Botulin toksin tip A; SSRI antidepressivi; kapsaicin krema; NMDA antagonisti; $\Delta$ -9-tetrahidrokanabinol; meksiletin; kombinirana terapija	opioide (posebno oksikodon i morfij) i BTX-A. Neuvjerljivo za kanabinoide, tapentadol, kombinacije lijekova i nekoliko drugih antiepileptika, antidepressive i topikalne lijekove		jake opioide, kapsaicinski flaster Neuvjerljivo za kanabinoide	
26.	Gallagher HC, 2015 [66]	Bolna dijabetička neuropatija, postherpetična neuralgija, neuropatska bol poslije ozljede leđne moždine, neuropatska bol povezana s malignom bolešću, neuropatija povezana s HIV-om , bol poslije moždanog udara	Venlafaksin u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Nema zaključka
27.	Gao F, 2016 [67]	Bol poslije ozljede leđne moždine	Ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
28.	Gaskell H, 2016 [68]	Bolna dijabetička neuropatija, postherpetična neuralgija	Oksikodon u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva

29.	Gibson W, 2017 [69]	Bol poslije ozljede leđne moždine, postherpetična neuralgija, sindrom karpalnog tunela, dijabetička periferna neuropatija, križobolja, fantomska bol u udovima, cervikalna radikulopatija	TENS	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
30.	Grider JS, 2016 [70]	Kronična bol u kralježnici: sindrom neuspješnog operacijskog liječenja kralježnice (FBSS)	Postavljanje stimulatora leđne moždine (cervikalno, torakalno ili lumbalno); tradicionalna stimulacija ili visokofrekventna stimulacija	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
31.	Guan J, 2016 [71]	Neuropatska bol povezana s malignom bolešću	Antikonvulzivi: gabapentin, lamotrigin, levetiracetam; antidepresivi: amitriptilin, duloksetin	Uvjerljiva Neuvjerljiva za specifične adjuvanse u kombiniranoj farmakoterapiji	Nema zaključka	Uvjerljiva Neuvjerljiva za specifične adjuvanse u kombiniranoj farmakoterapiji	Nema zaključka
32.	Guo JR, 2017 [72]	Lumbosakralna radikularna bol	Različiti lijekovi: infliksimab, adalimumab, kortikosteroid, etanerecept, metilprednizolon, glukokortikoid, prednizon, metilprednizolon + bupivakain, butorfanol +	Uvjerljivo za intravenski i subkutani anti-TNF- $\alpha$ , Uvjerljivo za epiduralni steroid	Nema zaključka	Uvjerljivo za intravenski i subkutani anti-TNF- $\alpha$ , Uvjerljivo za epiduralni steroid	Nema zaključka

			metilprednizolon, piroksikam, bupivakain, lidokain + betametazon, ksilokain + betameton, lidokain + steroid, metilprednizolon + deksametazon, NSAID-i, lidokain				
33.	Hossain SM, 2016 [73]	Bolna dijabetička neuropatija	Duloksetin	Uvjerljiva za placebo Neuvjerljiva za pregabalin i amitriprilin	Neuvjerljiva	Uvjerljiva za placebo Neuvjerljiva za pregabalin i amitriprilin	Neuvjerljiva
34.	Hu K, 2016 [74]	Bilateralni sindrom karpalnog tunela	Endoskopsko oslobađanje karpalnog tunela	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva
35.	Ji M, 2015 [75]	Lumbosakralna radikularna bol	Akupunktura	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
36.	Jiang DQ, 2015 [76]	Dijabetička periferna neuropatija	Lipoična kiselina, prostaglandin E1 i metilkobalamin (L + P + M)	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
37.	Jiang DQ, 2016 [77]	Dijabetička periferna neuropatija	Kombinacija prostaglandina E1 i lipoične kiseline	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
38.	Johnson MI, 2015 [38]	Fantomska bol nakon amputacije kod odraslih	TENS	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
39.	Ju ZY, 2017 [78]	Periferna neuropatska bol: dijabetička periferna neuropatija, kemoterapijom inducirana periferna neuropatija	Ručna akupunktura	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
40.	Lakhan SE,	Bolna dijabetička neuropatija	Botulinum toksin-A	Neuvjerljiva	Nema	Neuvjerljiva	Nema

	2015 [79]				zaključka		zaključka
41.	Li S, 2015 [80]	Periferna neuropatska bol	acetil-L-karnitin	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
42.	Li ZJ, 2016 [81]	Sindrom karpalnog tunela	Laserska terapija niskog intenziteta (LLLT)	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
43.	Manchikant i L, 2016 [82]	Lumbalna i spinalna stenoza	Epiduralne injekcije kortikosteroida (otopina natrijevog klorida ili bupivakaina) ili epiduralne injekcije kortikosteroida + lokalnog anestetika	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
44.	Mc Nicol ED, 2017 [83]	Postherpetična neuralgija i razni neuropatski bolni sindromi	Metadon u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Neuvjeljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
45.	Mehta S, 2015 [84]	Neuropatska bol poslije ozljede leđne moždine	Antidepresivi: amitriptilin, trazadon, duloksetin	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
46.	Meng H, 2017 [85]	Centralna neuropatska bol zbog: multiple skleroze, avulzijske ozljede brahijalnog pleksusa; periferna neuropatska bol: dijabetička neuropatija, višestruka etiologija periferne neuropatske boli	Selektivni kanabinoidi (dronabinol, nabilon, nabiksimol)	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
47.	Moore RA, 2015 a [86]	Križobolja s neuropatskom komponentom i postherpetična neuralgija	NSAID-a u bilo kojoj dozi, oralno	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
48.	Moore RA, 2015 b [87]	Bolna dijabetička neuropatija, postherpetična neuralgija, ozljeda leđne moždine, bol povezana s	Amitriptilin u bilo kojoj dozi, na bilo koji drugi način, osim topikalnog	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka

		malignom bolešću, bolna neuropatija povezana s HIV-om, bol poslije moždanog udara					
49.	Morra ME, 2016 [88]	Trigeminalna neuralgija	Botulinum toksin-A	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Nema zaključka
50.	Mucke M, 2018 [89]	Različita neuropatska bolna stanja	Lijekovi na bazi kanabisa: oromukozni sprej s biljno izvedenom kombinacijom tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD); sintetički kanabinoid nabilon; inhalirani biljni kanabis; biljni derivat THC-a (dronabinol)	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
51.	Mulla SM, 2015 [90]	Centralna bol nakon moždanog udara	Antikonvulzivi, antidepresivi, opioidni antagonisti, ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija, akupunktura	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Uvjerljiva za tricikličke antidepresiv; za druge nema zaključka
52.	Othman R, 2018 [91]	Fantomska bol poslije amputacije donjih udova	Blokiranje elektromagnetskog polja, ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija, zrcalna terapija, kombinirani trening progresivnog	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka

			opuštanja mišića, mentalne slike i fantomska vježba				
53.	Pang B, 2016 [92]	Dijabetička periferna neuropatija	Kineski biljni lijek Huangqi Guizhi Wuwu dekocija (HOGWEED), ili HOGWEED plus mecobalamin	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
54.	Petzke F, 2016 [93]	Centralni neuropatski bolni sindromi: multipla skleroza Periferni neuropatski bolni sindromi: dijabetička polineuropatija, neuropatska bol poslije ozljede leđne moždine, oštećenja pleksusa; s HIV-om povezana neuropatija; posttraumatska ili poslijeoperacijska neuropatska bol; centralno-periferni neuropatski bolni sindrom	Kanabinoidi: sprej na bazi biljaka THC / CBD; sintetički kanabinoid (nabilon, dronabinol); ljekovita konoplja	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
55.	Rankin IA, 2017 [94]	Sindrom karpalnog kanala	Laserska terapija niskog intenziteta (LLLT)	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
56.	Rasmussen-Barr E, 2016 [95]	Lumbosakralna radikularna bol	NSAID	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
57.	Robinson CC, 2017 [96]	Dijabetička periferna neuropatija	Monokromatska infracrvena fototerapija	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
58.	Salah S, 2016 [97]	Postherpetična neuralgija	Oralni lijekovi: gabapentin, pregabalin, TCA, tramadol, divalproex	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva

			natrij, opiodi				
59.	Shackleton T, 2016 [98]	Trigeminalna i postherpetična neuralgija	Botulinum toksin	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Uvjerljiva
60.	Shi Y, 2016 [99]	Različita neuropatska bolna stanja: postherpetička neuralgija, kronična lumbalna radikularna bol, cervikogena glavobolja, lumbosakralna radikularna bol, kronična cervikalna radikularna bol	Pulsna radiofrekvencija	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva
61.	Sridharan K, 2017 [100]	Refraktorna trigeminalna neuralgija	Liječenje lijekovima: lidokain, botulinum toksin A, lamotrigin, proparakain, sumatriptan, kalcitonin; Liječenje radiofrekvencijom: pulsna radiofrekvencija, kombinacija pulsne i kontinuirane radiofrekvencije, pulsna radiofrekvencija visokog napona	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
62.	Stannard C, 2016 [101]	Kronična bol u donjem dijelu leđa	Hidromorfon u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
63.	van Nooten F, 2017 [102]	Dijabetička periferna neuropatija	Kapsaicin 179 mg flaster; oralni lijekovi: pregabalin, duloksetin, gabapentin, amitriptilin	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva



64.	Wang J, 2016 [103]	Postherpetična neuralgija	Gabapentin	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva
65.	Wang S-L, 2017 [39]	Akutna kontrola boli kod herpetične neuralgije	Pregabalin	Uvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
66.	Wang X-S, 2014 [104]	Radikalna bol kod hernijacije lumbalnog diskaa	Interlaminarna minimalno invazivna discektomija	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
67.	Warendorf J, 2017 [37]	Kronična idiopatska aksonska polineuropatija	Bilo koja terapija lijekovima	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
68.	Wiffen PJ, 2015 [35]	Kronična neuropatska bol	Buprenorfin u bilo kojoj dozi, na bilo koji način	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
69.	Wiffen PJ, 2016 [36]	Kronična neuropatska bol	Paracetamol (acetaminofen) s ili bez kodeina ili dihidrokodeina	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Nema zaključka
70.	Wiffen PJ, 2017 [105]	Postherpetična neuralgija, bolna dijabetička neuropatija, bol nakon ozljede leđne moždine, fantomska bol u udovima, neuropatska bol povezana s malignom bolešću, HIV-om, ozljedom živca; kompleksni regionalni bolni sindrom, radikalna bol u nogama	Gabapentin	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Nema zaključka
71.	Wrzosek A, 2015 [106]	Bolna herpetična neuropatija	Klonidin topikalno	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
72.	Zhai J, 2015 [107]	Križobolja, bol u donjim ekstremitetima	Epiduralne injekcije lokalnog anestetika s ili bez steroida	Uvjerljiva	Nema zaključka	Uvjerljiva	Nema zaključka
73.	Zhang M, 2018 [108]	Postherpetična neuralgija	Gabapentin	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva
74.	Zheng C, 2015 [40]	Dijabetička periferna neuropatija	Breviskapin i mekobalamin	Uvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva

75.	Zhou M, 2017 [109]	Bolna dijabetička periferna neuropatija; neuropatska bol zbog radikulopatije; periferna neuropatska bol mješovitog podrijetla	Okskarbazepin	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva	Neuvjerljiva
76.	Zhu L, 2015 [110]	Cervikalna radikulopatija	Jumtong granule ili jingtong granule s uobičajenim analgetik (manitol, deksametazon, ibuprofen, kodein u obliku tableta)	Neuvjerljiva	Nema zaključka	Neuvjerljiva	Nema zaključka
77.	Zhu L, 2015 a [111]	Degenerativna cervikalna radikulopatija	Manipulacija vratne kralježnice: rotacija, rotacija-trakcija, trakcija s fiksnom točkom	Uvjerljiva	Neuvjerljiva	Uvjerljiva	Neuvjerljiva
78.	Zuo D, 2015 [112]	Sindrom karpalnog tunela	Endoskopsko oslobađanje karpalnog tunela (ECTR)	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva	Uvjerljiva

Kartice: TENS=transkutana električna stimulacija živca, ECTR=endoskopsko oslobađanje karpalnog tunela, LLLT (engl. *Low-level laser (therapy)*) = laserska terapija niskog intenziteta, NSAID (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug*) = nesteroidni protuupalni lijekovi, SNRI (engl. *Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*) = inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina, TCA (engl. *Tricyclic antidepressants*) = triciklički antidepresivi, THC=Tetrahidrokanabinol, CBD=Kanabidiol, PI=proksimalna injekcija, DI=distalna injekcija,

Tablica 2. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Alviar MJM, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje boli Poboljšanje funkcije Raspoloženje San Kvaliteta života Zadovoljstvo
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Istraživanja s malim brojem ispitanika Kratko trajanje istraživanja Nepotpuni podaci o isključenju iz analize (moguća sustavna pogreška osipanja) Većina pokusa ustrojena ukrižano (engl. „ <i>cross-over</i> “) – moguć prijenos učinka u drugu fazu liječenja
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Istraživanja s malim brojem ispitanika Kratko trajanje istraživanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	14
Ukupan broj uključenih ispitanika	269
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 3. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Andreae MH, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mali broj RCT-ova Mali broj ispitanika Rizik pristranosti: visok rizik sustavne pogreške izvedbe i opažanja
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji Povljačenje ispitanika zbog štetnih događaja
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Mali broj RCT-ova Mali broj ispitanika Rizik pristranosti: visok rizik sustavne pogreške izvedbe i opažanja Nedovoljno trajanje praćenja da bi se procijenili štetni učinci (2 tjedna)
Broj uključenih kliničkih pokusa	5
Ukupan broj uključenih ispitanika	178
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 4. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Batsford S, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje boli Poboljšanje fizičke i psihološke funkcije Društveno funkcioniranje
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak visokokvalitetnih dokaza Mali broj uključenih pokusa Mala veličina uzorka Nedostatak dugoročnih ishoda Nedostatno prijavljivanje ishoda (društveno funkcioniranje)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatak visokokvalitetnih dokaza Nedostatno prijavljivanje ishoda (samo jedan pokus izvijestio o štetnim učincima)
Broj uključenih kliničkih pokusa	5
Ukupan broj uključenih ispitanika	135
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 5. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Bekhet AH, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Poboljšanje čvrstoće stiska Poboljšanje funkcionalnog statusa Smanjenje boli Motorička elektrodijagnostička procjena
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Mali broj RCT-ova Heterogenost uključenih ispitanika Heterogenost intervencija (različite tehnike primjene lasera, različite doze laserske energije)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nije istraživano
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	8
Ukupan broj uključenih ispitanika	473 pacijenta 631 ručni zglob
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 6. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Bhatia A, 2015

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	RCT-ovi uključeni u ovaj pregled bili su heterogeni Visok rizik pristranosti u 3/5 uključenih RCTova Niska kvaliteta dokaza Mali broj ispitanika Nedostatno prijavljivanje ishoda (anksioznost, depresija, kvaliteta života, zadovoljstvo ispitanika)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti Nedostatno prijavljivanje ishoda (štetni učinci)
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	
Broj uključenih kliničkih pokusa	5
Ukupan broj uključenih ispitanika	353
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 7. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Bhatia A, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjeren
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerenim rezultatima	/
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	/
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjeren
Ishodi o sigurnosti s neuvjerenim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Nedostatan prijavljivanje ishoda: Samo su dva ispitivanja u ovom pregledu izvijestila o proceduralnim štetnim učincima perineuralnih steroida
Broj uključenih kliničkih pokusa	8
Ukupan broj uključenih ispitanika	771
Cochraneov sustavni pregled	Ne



Tablica 8. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Brookes ME, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mali broj uključenih RCT-ova Metodološki nedostaci
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	/
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	3
Ukupan broj uključenih ispitanika	586
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 9. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Burger M, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Bol Ozbiljnost simptoma Funkcija ruku Čvrstoća stiska
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Heterogenost intervencija (različite vrste lasera i primjenjene doze)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	/
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	9
Ukupan broj uključenih ispitanika	614
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 10. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Caliandro P, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva za najbolji način liječenja, uvjerljiva za jednostavnu dekompresiju nasuprot dekompresiji s transpozicijom
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Klinički značajno poboljšanje simptoma Poboljšanje funkcije Promjena neurološkog oštećenja Neurofiziološki pokazatelji i promjer živca Kvaliteta života
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatno prijavljivanje ishoda (kvaliteta života, slikovne metode procjene ulnarnog živca) Nedostatak usporedbe intervencija (kirurško i konzervativno liječenje) Metodološke slabosti (rizik pristranosti): promatrač u jednom pokusu nije bio zaslijepljen, neadekvatno stvaranje randomizacijskog slijeda i nejasna metoda prikrivanja razvrstavanja u jednom pokusu, nejasna metoda prikrivanja razvrstavanja u dva pokusa Svi pokusi bez jasno definirane hipoteze
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Uvjerljivo za dekompresiju s transpozicijom nasuprot jednostavnoj dekompresiji i endoskopskom postupku Nema zaključka za ostale intervencije
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatno prijavljivanje ishoda: Nisu sva istraživanja mjerila štetne događaje
Broj uključenih kliničkih pokusa	9
Ukupan broj uključenih ispitanika	587
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 11. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Chan YC, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Vrijeme do poboljšanja neuropatije Promjena invalidnosti Promjena simptoma neuropatije Smanjenje boli Promjena mišićnog akcijskog potencijala za živce donjih udova, najmanje dvanaest tjedana nakon početka liječenja
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak dokaza: Uključen samo 1 RCT koji nije u potpunosti objavljen (samo kao sažetak) Niska kvaliteta dokaza Visok rizik pristranosti selektivnog prijavljivanja
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatak dokaza
Broj uključenih kliničkih pokusa	1
Ukupan broj uključenih ispitanika	75
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 12. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Chen BL, 2018

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Poboljšanje fizičkih funkcija Smanjenje neuropatske boli Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Rizik pristranosti: Samo pet RCT-a prijavilo prikrivanje razvrstavanja (moguća sustavna pogreška odabira) Pacijenti nisu mogli biti zaslijepljeni zbog usporedbe kirurške s nekirurškom skupinom (moguća sustavna pogreška izvedbe) Samo 3 RCT-a zaslijepila osobe koje procjenjuju ishode (rizik sustavne pogreške opažanja)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Niska kvaliteta dokaza
Broj uključenih kliničkih pokusa	19
Ukupan broj uključenih ispitanika	2272
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 13. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Chu SH, 2014

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje kemoterapijom inducirane periferne neuropatije
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mnoga istaživanja nisu prijavila zasljepljivanje osoba koje procjenjuju ishode (rizik sustavne pogreške opažanja) Mali broj ispitanika U nekoliko istraživanja (ne u svim) dopušteno je dodatno liječenje boli (uključujući opioide i nesteroidne protuupalne lijekove) Samo jedno istraživanje koristilo je objektivnu procjenu neuropatije
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Većina uključenih RCT-ova nije prijavila štetne učinke
Broj uključenih kliničkih pokusa	10
Ukupan broj uključenih ispitanika	985
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 14. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Cooper TE, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan Bilo koji ishod povezan s boli (poboljšanje umjerene boli)
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedovoljan broj dokaza Svih pet uključenih pokusa imalo je visok rizik pristranosti u barem jednoj domeni Loše izvještavanje o korisnim ishodima boli učinilo je kvalitetu dokaza niskim do vrlo niskim
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave Ozbiljni štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nuspojave se nisu doslano prijavljivale Ograničen broj sudionika Ograničen broj štetnih događaja
Broj uključenih kliničkih pokusa	5
Ukupan broj uključenih ispitanika	236
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 15. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Derry S, 2015 c

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Nedostatak dokaza: Uključen samo 1 RCT Dokazi nisu bili primjenjivi u kliničkoj praksi
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska kvaliteta dokaza Nedostatak dokaza: Uključen samo 1 RCT Dokazi nisu bili primjenjivi u kliničkoj praksi
Broj uključenih kliničkih pokusa	1
Ukupan broj uključenih ispitanika	40
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*), PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)



Tablica 16. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Derry S, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak dokaza: samo jedan uključeni pokus Istraživanje je u velikoj mjeri nedovoljno snažno, posebno za randomiziranu, dvostruko slijepu fazu povlačenja i ne određuje korištenu metodu imputacije za povlačenje ispitanika iz istraživanja Nedostatan prijavljivanje ishoda: Ne izvještava o najkorisnijem ishodu iz dvostruke slijepe faze, o broju sudionika koji su održavali terapijsku učinkovitost i bili u stanju uzimati lijekove
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	1
Ukupan broj uključenih ispitanika	163
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 17. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Derry S, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	/
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	/
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka u sažetku za sigurnost Neuvjerljiva iz sustavnog pregleda
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Ozbiljni štetni događaji Smrt
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Pregledana istraživanja nisu pružile informacije o dugoročnoj djelotvornosti i sigurnosti kod opetovanih primjena
Broj uključenih kliničkih pokusa	8
Ukupan broj uključenih ispitanika	2488
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 18. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Duehmke RM, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Vrlo niska kvaliteta dokaza Nema dovoljno podataka odgovarajuće kvalitete koji bi pružili uvjerljive dokaze Pet od šest uključenih pokusa imalo je barem visok rizik pristranosti u barem jednoj domeni Mala veličine uzorka Kratko trajanje pokusa (četiri do šest tjedana, što je nedovoljno za dugotrajno bolno stanje)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska kvaliteta dokaza
Broj uključenih kliničkih pokusa	6
Ukupan broj uključenih ispitanika	438
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratice: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 19. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Eccleston C,2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Iskustvo boli Raspoloženje Invalidnost Kvaliteta života
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak dokaza: Samo dva prihvatljiva pokusa Niska kvaliteta dokaza Istraživanja s malim brojem ispitanika Visok rizik pristranosti Nedostatno prijavljivanje ishoda u jednom od dva uključena pokusa
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Neželjeni događaji i povlačenje ispitanika zbog nuspojava
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatak dokaza Niti jedno istraživanje nije prijavilo štetne događaje
Broj uključenih kliničkih pokusa	2
Ukupan broj uključenih ispitanika	105
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 20. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Enthoven WT, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Intenzitet boli Invalidnost
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Tri uključena RCT-a imala su visok rizik pristranosti U ostalih deset RCT prisutni metodološki nedostaci, poput nejasnog opisa postupka randomizacije, visokih povlačenje ispitanika i niske ili nejasne sukladnosti u pokusnim skupinama
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Kratko razdoblje praćenja Istraživanja s malim brojem ispitanika
Broj uključenih kliničkih pokusa	13
Ukupan broj uključenih ispitanika	4807
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 21. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Fernandez M, 2015

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli Smanjenje invalidnosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak dokaza visoke kvalitete Heterogenost između pokusa (različnost intervencije i metodologije) Heterogenost mjera ishoda Trajanje, intenzitet, učestalost i vrsta vježbanja nisu jasno definirani u uključenim ispitivanjima Malen broj uključenih pokusa
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave nisu proučavane
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	12
Ukupan broj uključenih ispitanika	1933
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 22. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Finnerup NB, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerljivo za TCA, SNRI, pregabalin, gabapentin i gabapentin ER / enacarbil, lidokainske flastere, kapsaicinske flastere i tramadol, jake opioide (posebno oksikodon i morfij) i Botulinum toksin-A Neuvjerljivo za kanabinoide, tapentadol, kombinacije lijekova i nekoliko drugih antiepileptika, antidepresiva i topičkih lijekova
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza za flastere lidokaina Ograničena učinkovitost ispitivanih intervencija Veliki placebo odgovori Neadekvatni dijagnostički kriteriji Heterogenost ispitanika (loše fenotipsko profiliranje)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Uvjerljivo za lidokainske flastere, opioide i TCA
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Ozbiljne nuspojave Učestale nuspojave (10% incidencija) Broj ispitanika koji se povukao zbog nuspojava
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Ograničena učinkovitost ispitivanih intervencija Veliki placebo odgovori Neadekvatni dijagnostički kriteriji Heterogenost ispitanika (loše fenotipsko profiliranje)
Broj uključenih kliničkih pokusa	229
Ukupan broj uključenih ispitanika	16721
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: SNRI (engl. *Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*) =inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina, TCA (engl. *Tricyclic antidepressants*) = triciklički antidepresivi

Tablica 23. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Gallagher HC, 2015

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan PGIC jako poboljšan
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Malo uvjerljivih dokaza Ukupna kvaliteta izvještavanja bila je prosječna do loša Visok rizik od pristranosti na temelju veličine pokusa Veliki placebo odgovor Pet od šest pokusa bilo je kratkog trajanja Četiri pokusa ustrojena ukrižano (engl. „ <i>cross-over</i> “)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Sudionici koji imaju bilo koji štetni učinak Sudionici koji imaju bilo koji ozbiljan štetni učinak Povlačenja zbog štetnih učinaka Specifični štetni učinci, posebno somnolencija i vrtoglavica
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Ukupna kvaliteta izvještavanja bila je prosječna do loša Visok rizik od pristranosti na temelju broja sudionika Pet od šest pokusa bilo je kratkog trajanja Četiri pokusa ustrojena ukrižano (engl. „ <i>cross-over</i> “) Kratko trajanje istraživanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	6
Ukupan broj uključenih ispitanika	460
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)



Tablica 24. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Gao F, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mali broj dostupnih pokusa Svi uključeni pokusi imali su mali broj ispitanika, s ukupnim brojem manjim od 100
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Štetni ishodi nisu prijavljeni u uključenim pokusima
Broj uključenih kliničkih pokusa	6
Ukupan broj uključenih ispitanika	127
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 25. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Gibson W, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli Ispitanikova globalna procjena promjene Kvaliteta života povezana sa zdravljem Upotreba analgetika
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Vrlo niska kvaliteta dokaza Mali broj uključenih RCT-ova Mali broj ispitanika Nedostatak podataka za ishode: kvaliteta života povezana sa zdravljem, upotreba analgetika i PGIC
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Incidencija/ vrsta nuspojava
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost-	Većina uključenih RCT-ova nije prijavila nuspojave
Broj uključenih kliničkih pokusa	15
Ukupan broj uključenih ispitanika	728
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*), PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 26. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Guan J, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerenost Neuvjerljiva za specifične adjuvanse u kombiniranoj farmakoterapiji
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Ograničeni dokazi Heterogenost kliničkih pokusa (razlike u intervencijama i ispitanicima – u izvoru neuropatske boli) Kratko razdoblje ispitivanja
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Učestalost nuspojava Povlačenje ispitanika zbog nuspojava
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Dugotrajna učinkovitost i sigurnost antikonvulziva i antidepresiva u kombiniranoj farmakoterapiji ostaju nepoznata zbog kratkih razdoblja ispitivanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	8
Ukupan broj uključenih ispitanika	1359
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 27. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Hossain SM, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerljiva u usporedbi s placebom Neuvjerljiva u usporedbi s pregabalinom i amitriprilinom
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Heterogenost pokusa Kratko trajanje (5-12 tjedana)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave Povlačenje ispitanika zbog nuspojava
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Heterogenost pokusa uključenih u ovaj pregled
Broj uključenih kliničkih pokusa	8
Ukupan broj uključenih ispitanika	3395
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 28. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Ji M, 2015

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Učinkovitost (udio pacijenata koji su se klinički simptomi potpuno ili djelomično poboljšali) Intenzitet boli Prag boli Povlačenje ispitanika
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Niska metodološka kvaliteta - visoki rizik pristranosti Klinička heterogenost
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska metodološka kvaliteta - visoki rizik pristranosti Klinička heterogenost
Broj uključenih kliničkih pokusa	12
Ukupan broj uključenih ispitanika	1842
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 29. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Jiang DQ, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Klinička učinkovitost Brzina živčane provodljivosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska metodološka kvaliteta uključenih pokusa Mala veličina uzorka u pojedinim pokusima Nedostatno prijavljivanje ishoda: istraživanja objavljenja kao sažetci nisu sadržavali podatke koji bi se mogli analizirati Pristranost u publiciranju
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska metodološka kvaliteta uključenih pokusa
Broj uključenih kliničkih pokusa	18
Ukupan broj uključenih ispitanika	1410
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 30. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Jiang DQ, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Poboljšanje simptoma i brzine živčane provodljivosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska metodološka kvaliteta uključenih pokusa Mala veličina uzorka u pojedinim pokusima Pristranost u publiciranju
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska metodološka kvaliteta uključenih pokusa
Broj uključenih kliničkih pokusa	31
Ukupan broj uključenih ispitanika	2676
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 31. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Ju ZY, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ispitanikov izvještaj o intenzitetu boli Ispitanikov izvještaj o ublažavanju boli Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Ograničen broj raspoloživih podataka Mali broj uključenih RCT-ova s Nekvalitetni dokazi ograničene primjene Nedostatno prijavljivanje klinički značajnih ishoda
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Sudionici koji doživjeli bilo koji štetni događaj
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostaje dokaz o sigurnosnim parametrima akupunkture koji bi omogućili sveobuhvatniju procjenu koristi i štete.
Broj uključenih kliničkih pokusa	6
Ukupan broj uključenih ispitanika	462
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)



Tablica 32. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Lakhon SE, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Vizualno-analogni ljestvica za mjerenje boli (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> )
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Malen broj uključenih pokusa Malen broj uključenih ispitanika
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Malen broj uključenih pokusa Malen broj uključenih ispitanika
Broj uključenih kliničkih pokusa	2
Ukupan broj uključenih ispitanika	58
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 33. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Li S, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Kratko razdoblje ispitivanja Mali broj uključenih RCT-ova Rezultati VAS-a subjektivan ishod na koji mogu utjecati i ispitanici i liječnici Mali broj ispitanika Ograničenje etničke pripadnosti Potencijalna komercijalna pristranost
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Kratko razdoblje ispitivanja Mali broj uključenih RCT-ova Mali broj ispitanika Ograničenje etničke pripadnosti Potencijalna komercijalna pristranost
Broj uključenih kliničkih pokusa	4
Ukupan broj uključenih ispitanika	523
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*), VAS=Vizualno-analogni ljestvica za mjerenje boli (engl. *Visual analog scale*)

Tablica 34. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Li ZJ, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Stisak ruke Vizualno-analogni ljestvica za mjerenje boli (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> ) Senzorni živčani akcijski potencijal
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Heterogenost intervencija i vremena procjene ishoda
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Sigurnost nije istraživana
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	7
Ukupan broj uključenih ispitanika	270 zglobova u grupi lasera i 261 zglob u kontrolnoj skupini
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 35. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Mc Nicol ED, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50%
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Nedostatak kvalitetnih dokaza Ograničeni dokazi (mali broj ispitanika)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Vrlo niska kvaliteta dokaza o sigurnosti
Broj uključenih kliničkih pokusa	3
Ukupan broj uključenih ispitanika	105
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 36. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Mehta S, 2015

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Ograničen broj RCT-ova Nizak broj sudionika u svakom istraživanju (osim Cardenas et al.) Sudionici s depresivnim simptomima
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Ograničen broj RCT-ova Nizak broj sudionika u svakom istraživanju (osim Cardenas et al.)
Broj uključenih kliničkih pokusa	4
Ukupan broj uključenih ispitanika	188
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 37. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Meng H, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Tjelesna invalidnost Psihološka onesposobljenost San Smanjenje neuropatske boli Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Umjerena kvaliteta dokaza Heterogenost intervencija (Varijacija u količini THC-a i CBD-a) Doza i maksimalna dnevna ograničenja su se razlikovala u RCT-ovima Dijagnoza neuropatske boli je bila klinička i druga sredstva dijagnoze nisu se koristila dosljedno Učinak selektivnih kanabinoida na tjelesnu invalidnost, psihološku onesposobljenost, san i kvalitetu života povezanu sa zdravljem nije ocjenjivan strogo
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Nedostaje informacija o štetnim učincima.
Broj uključenih kliničkih pokusa	11
Ukupan broj uključenih ispitanika	1219
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 38. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Moore RA, 2015 a

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan PGIC jako poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Samo dva RCT-a, od kojih je samo jedan koristio dostupnu intervenciju, a 16 sudionika u tom pokusu ispunilo je kriterije uključivanja Nedostatno prijavljivanje klinički značajnih ishoda
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska kvaliteta dokaza Samo dva RCT-a, od kojih je samo jedan koristio dostupnu intervenciju, a 16 sudionika u tom pokusu ispunilo je kriterije uključivanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	2
Ukupan broj uključenih ispitanika	251
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*), PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 39. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Moore RA, 2015 b

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Uključeni pokusi imali su nedostatke (dizajn ili izvještavanje uključivali su značajke za koje se zna da su povezane s potencijalnom pristranošću prema aktivnom liječenju nad placebom)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Usporedba između aktivnih terapija nije moguća s obzirom na postojeće znanje, s općenito neadekvatnim ispitivanjima i izvještavanjem
Broj uključenih kliničkih pokusa	17
Ukupan broj uključenih ispitanika	1342
Cochraneov sustavni pregled	Da



Tablica 40. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Morra ME, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mali broj RCT-ova Mali broj sudionika
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Mali broj RCT-ova Mali broj sudionika
Broj uključenih kliničkih pokusa	4
Ukupan broj uključenih ispitanika	178
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 41. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Mucke M, 2018

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan PGIC jako poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Devet od šesnaest pokusa bilo je pod visokim rizikom od pristranosti zbog malog broja ispitanika Ukupna cjelovitost i primjenjivost dokaza bila je loša Korisnost dostupnih dokaza bila je ograničena jer je kvaliteta izvješćivanja po trenutnim standardima bila loša Primjenjivost dokaza na rutinsku kliničku praksu bila je ograničena (sva uključena istraživanja isključila su osobe s poremećajem ovisnosti i značajnim komorbiditetima)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaj
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Ukupna cjelovitost i primjenjivost dokaza bila je loša Korisnost dostupnih dokaza bila je ograničena jer je kvaliteta izvješćivanja po trenutnim standardima bila loša
Broj uključenih kliničkih pokusa	16
Ukupan broj uključenih ispitanika	1750
Cochraneov sustavni pregled	Da

PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 42. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Othman R, 2018

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Intenzitet boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Dostupna literatura nije dovoljna (malen broj ispitanika) Nedovoljna kvaliteta dostupne literature Samo jedan pokus ocijenjen da ima nizak rizik pristranosti
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	4
Ukupan broj uključenih ispitanika	204
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 43. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Pang B, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Poboljšanje simptoma i brzine živčane provodljivosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	RCT-ovi vrlo niske kvalitete u pogledu dizajna, izvještavanja i metodologije Pacijenti i istraživači nisu bili zaslijepljeni, što može utjecati na subjektivne ishode Intervencija nije bila standardizirana Liječenje kineskom medicinom nije uspoređeno s odobrenim lijekom za dijabetičku perifernu neuropatiju Rizik sustavne pogreške osipanja najasan
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedovoljno prijavljivanje ishoda (nuspojave nisu spomenute u 12 pokusa) Kratko vrijeme praćenja ishoda (nuspojave, uključujući smrtni ishod) Većina istraživanja bila su loše kvalitete
Broj uključenih kliničkih pokusa	16
Ukupan broj uključenih ispitanika	1173
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 44. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Petzke F, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 50% Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Kratko vrijeme praćenja ishoda (4–12 tjedana)
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Ozbiljni štetni događaji
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Kratko vrijeme praćenja ishoda (4–12 tjedana)
Broj uključenih kliničkih pokusa	15
Ukupan broj uključenih ispitanika	1619
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 45. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Rankin IA, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Vizualno-analoga ljestvica za mjerenje boli (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> ) Snaga stiska prsta
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Nedovoljan broj dokaza Rizik od pristranosti varirao je u pokusima, ali općenito je velik u većini domena Svi su pokusi imali mali broj ispitanika U svim je usporedbama postojala nedosljednost
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nije bilo dovoljno dokaza za procjenu štetnih događaja Samo je jedno ispitivanje prijavilo štetne događaje
Broj uključenih kliničkih pokusa	22
Ukupan broj uključenih ispitanika	1143
Cochraneov sustavni pregled	Da

Tablica 46. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Rasmussen-Barr E, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Kratkotrajno smanjenje boli PGIC mnogo ili vrlo poboljšan PGIC jako poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Mali broj ispitanika Nepotpuno izvještavanje o ishodima Nedosljedni rezultati Nepreciznost Visoki rizik pristranosti u uključenim ispitivanjima (osim Herrmann 2009.)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Vrlo niska metodološka kvaliteta Nedovoljno prijavljivanje štetnih ishoda Mala veličina ispitivanja Kratko trajanje ispitivanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	10
Ukupan broj uključenih ispitanika	1651
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratika: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 47. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Robinson CC, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Poboljšanjem taktilne osjetljivosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Sigurnost nije istraživana
Broj uključenih kliničkih pokusa	6
Ukupan broj uključenih ispitanika	304
Cochraneov sustavni pregled	Ne



Tablica 48. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Salah S, 2016

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Intenzitet boli Smanjenje boli $\geq 50\%$
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Šest RCT-ova imalo nejasan rizik pristranosti, 4 RCT-a pod visokim rizikom pristranosti, a samo 1 RCT je imao nizak rizik pristranosti Heterogenost intervencija i ishoda
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatak dugoročnih istraživanja za procjenu potencijalnih nuspojava
Broj uključenih kliničkih pokusa	11
Ukupan broj uključenih ispitanika H	1793
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 49. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Sridharan K, 2017

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje neuropatske boli
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Mali broj pokusa uključenih u meta-analizu i slaba snaga dokaza
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Heterogenst nuspojava
Broj uključenih kliničkih pokusa	13
Ukupan broj uključenih ispitanika	553
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 50. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Stannard C, 2016

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli ili PGIC poboljšani za 30% Ublažavanje boli ili PGIC poboljšani za 50%
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Vrlo niska kvaliteta dokaza Samo jedno istraživanje s malim brojem ispitanika Dokazi ograničeni na jednu vrstu neuropatske boli Nedostatak klinički važnih ishoda
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci Povlačenje ispitanika zbog štetnih učinaka
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Samo jedno istraživanje s malim brojem ispitanika Nedostatak klinički važnih ishoda
Broj uključenih kliničkih pokusa	1
Ukupan broj uključenih ispitanika	94
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratice: PGIC = ispitanikova globalna procjena promjene (engl. *Patient Global Impression of Change*).

Tablica 51. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Wang S-L, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerenost za zaključak iz sažetka Neuvjerljiva za sustavni pregled
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Smanjenje boli za 30% Smanjenje boli za 50% Poboljšanje kvalitete spavanja
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Ograničen broj RCT-ova Kratko trajanje istraživanja (8 do 13 tjedana) Heterogenost intervencija (doziranje i interval primjene pregabalina razlikovali su se između istraživanja, višestruki analgetski pristupi međusobno su se razlikovali) Heterogenost ishoda
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti, premda sažetak kaže "Cilj: Ova meta-analiza imala je za cilj ilustrirati učinkovitost i sigurnost pregabalina za liječenje boli u bolesnika s postherpetičkom neuragijom."
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	/
Broj uključenih kliničkih pokusa	7
Ukupan broj uključenih ispitanika	2192
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratice: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 52. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Wang X-S, 2014

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli Broj dana provedenih u bolnici Gubitak krvi tijekom operacije
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Niska kvaliteta dokaza Klinička heterogenost Pristranost objavljivanja (samo engleske publikacije obuhvaćene)
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Niska kvaliteta dokaza Klinička heterogenost Pristranost objavljivanja (samo engleske publikacije obuhvaćene)
Broj uključenih kliničkih pokusa	11
Ukupan broj uključenih ispitanika	1012
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 53. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Wrzosek A, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC mnogo ili vrlo poboljšan PGIC jako poboljšan
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Uključena su samo dva RCT-a Istraživanja uključena u pregled bile su podložna potencijalnim pristranostima Nijedno istraživanje nije zadovoljilo trenutne standarde istraživanja liječenja kronične boli Jedno istraživanje je klasificirano kao niske kvalitete, a drugo kao istraživanje umjerene kvalitete
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Mali broj sudionika Kratko trajanje istraživanja
Broj uključenih kliničkih pokusa	2
Ukupan broj uključenih ispitanika	344
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)

Tablica 54. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Zheng C, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerljiva za zaključak iz sažetka Neuvjerljiva za sustavni pregled
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Brzina živčane provodljivosti
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Mali broj uključenih istraživanja Heterogenost mjera ishoda (brzina provođenja živaca) među pokusima Metodološki nedostaci Metoda korištena za randomizaciju nije objašnjena Nije jasno je li postojalo prikrivanje razvrstavanja Metoda zasljepljivanja nije opisana Nije jasno je li izvršena analiza s namjerom liječenja (engl. <i>intention-to-treat</i> ) Pacijenti nisu praćeni nakon intervencija
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni učinci
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Mali broj uključenih istraživanja Metodološki nedostaci Metoda korištena za razvrstavanje nije objašnjena Nije jasno je li postojalo prikrivanje razvrstavanja Metoda zasljepljivanja nije opisana Nije jasno je li izvršena analiza s namjerom liječenja (engl. <i>intention-to-treat</i> ) Pacijenti nisu praćeni nakon intervencija
Broj uključenih kliničkih pokusa	17
Ukupan broj uključenih ispitanika	1398
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 55. Detaljni prikaz rezultata o uvjerenosti zaključaka za sustavni pregled Zhou M, 2017

Uvjerenost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje boli za 30% Ublažavanje boli za 50% PGIC
Razlozi neuvjerenosti za djelotvornost	Vrlo niska kvaliteta dokaza Heterogenost istraživanja Mali broj uključenih istraživanja Pristranost publiciranja Mali broj sudionika Heterogenost ishoda
Uvjerenost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nuspojave i ozbiljni štetni učinci Povlačenje ispitanika zbog štetnih učinaka
Razlozi neuvjerenosti za sigurnost	Mali broj sudionika Niska stopa događaja Dostupni podaci nisu bili dovoljni za procjenu rijetkih štetnih učinaka
Broj uključenih kliničkih pokusa	5
Ukupan broj uključenih ispitanika	862
Cochraneov sustavni pregled	Da

Kratica: PGIC=pacijentov globalni utisak o promjeni (engl. *Patient Global Impression of Change*)



Tablica 56. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Zhu L, 2015

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Neuvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	Ublažavanje neuropatske boli Invalidnost
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	Metodološki nedostaci Visok rizik pristranosti Nema podataka o prikriivanju razvrstavanja Nijedno istraživanje nije opisalo dvostruko slijepu metodu Ishodi koje je izvijestio pacijent, mogli bi imati određenu subjektivnost Pristranost publiciranja moguća Nedostaju važni ishodi (invalidnost i kvaliteta života) Kratkoročni i dugoročni učinak nepoznat zbog izostanka praćenja Ograničen broj RCT-ova Niska kvaliteta istraživanja
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Nema zaključka
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Nema ishoda o sigurnosti
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Metodološki nedostaci Potencijalni rizik pristranosti Kratkoročni i dugoročni učinak nepoznat zbog izostanka praćenja Nisu sva istraživanja prijavila štetne ishode
Broj uključenih kliničkih pokusa	4
Ukupan broj uključenih ispitanika	400
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Kratica: RCT=randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*)

Tablica 57. Detaljni prikaz rezultata o uvjerljivosti zaključaka za sustavni pregled Zhu L, 2015 a

Uvjerljivost zaključka iz sažetka za djelotvornost	Uvjerljiva
Ishodi o djelotvornosti s neuvjerljivim rezultatima	/
Razlozi neuvjerljivosti za djelotvornost	/
Uvjerljivost zaključka iz sažetka za sigurnost	Neuvjerljiva
Ishodi o sigurnosti s neuvjerljivim rezultatima	Štetni događaji
Razlozi neuvjerljivosti za sigurnost	Nedostatak izvještaja o štetnim događajima Jedno istraživanje spomenulo je sigurnost manipulacije vratnom kralježnicom U ostalim istraživanjima nisu spomenuti štetni događaji
Broj uključenih kliničkih pokusa	3
Ukupan broj uključenih ispitanika	502
Cochraneov sustavni pregled	Ne

Tablica 58. Razlozi neuvjerljivosti i učestalost njihovog pojavljivanja

<b>Redni broj</b>	<b>Razlozi neuvjerljivosti</b>	<b>Učestalost pojavljivanja</b>
1.	Mali broj randomiziranih kontroliranih pokusa	28
2.	Niska kvaliteta dokaza	27
3.	Mali broj ispitanika	20
4.	Heterogenost istraživanja	17
5.	Visok rizik pristranosti	16
6.	Nedostatno prijavljivanje ishoda	11
7.	Metodološki nedostaci	9
8.	Kratko trajanje pokusa	8
9.	Pristranost u publiciranju	5
10.	Sustavna pogreška osipanja	3
11.	Pokusi ustrojeni ukrižano (engl. „ <i>cross-over</i> “)	2
12.	Dokazi nisu primjenjivi u kliničkoj praksi	2
13.	Veliki placebo odgovori	2
14.	Nedostatak visokokvalitetnih dokaza	2
15.	Nedostatak dugoročnih ishoda	2
16.	Loša kvaliteta izvještavanja	2
17.	Ograničeni dokazi	2
18.	Nedostatak usporedbi intervencija	1
19.	Neadekvatni dijagnostički kriteriji	1
20.	Komercijalna pristranost	1
21.	Ograničenje etičke pripadnosti	1
22.	Loša ukupna cjelovitost i primjenjivost dokaza	1

## **5. RASPRAVA**

Ovim istraživanjem potvrđeno je da većina analiziranih sustavnih pregleda ima neuvjerljive zaključke. Posljedično, iz zaključaka tih sustavnih pregleda ne mogu se dobiti jasni odgovori na postavljena klinička pitanja. Od ukupno 74 analizirana sustavna pregleda koja su uključila randomizirane kontrolirane pokuse, 18 sustavnih pregleda imalo je uvjerljive zaključke. U preostalih 56 sustavnih pregleda autori su zaključili da rezultati nisu uvjerljivi za djelotvornost i/ili sigurnost.

Epidemiološka istraživanja pokazuju da mnogi pacijenti koji pate od neuropatske boli ne primaju odgovarajuće liječenje za svoju bol [113]. Međunarodno udruženje za istraživanje boli (IASP) kao jedno od glavnih zdravstvenih problema smatra ublažavanje neuropatske boli [114].

Sustavni pregledi sa uvjerljivim zaključcima o djelotvornosti i sigurnosti trebali bi biti neizostavni dio kliničke prakse. Uvjerljivost rezultata u sustavnim pregledima od iznimne je važnosti kliničarima kako bi uštedjeli vrijeme koje bi u suprotnom utrošili na analiziranje pojedinačnih studija. Autori sustavnih pregleda s neuvjerljivim zaključcima trebali bi jasno navesti razloge njihove neuvjerljivosti.

Ovakva istraživanja ukazuju na potrebu za provođenjem novih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda za određene intervencije. Prilikom analize obuhvaćenih sustavnih pregleda pronađeni su razlozi zbog kojih autori dokaze smatraju neuvjerljivima. Kao jedni od najčešćih razloga neuvjerljivosti koji se navode u analiziranim sustavnim pregledima, jesu mali broj uključenih kontroliranih pokusa, niska kvaliteta dokaza i mali broj ispitanika. Također, na uvjerljivost zaključaka uključenih studija utjecali su heterogenost istraživanja i nedostatno prijavljivanje ishoda. Na temelju toga se preporučuje provesti kliničke pokuse s odgovarajućim brojem uključenih ispitanika, koji će se temeljiti na statističkim izračunima o potrebnoj veličini uzorka. Nadalje, nužna je odgovarajuća priprema budućih randomiziranih kontroliranih istraživanja na način da se u ustroju istraživanja koriste preporučeni ključni ishodi (engl. *core outcome set*, COS) i ključne mjere ishoda (engl. *core outcome measures*, COM).

COS je dogovoreni skup ishoda koji se preporučuje koristiti za mjerenje i izvještavanje u određenom kliničkom području. Prema inicijativi COMET (engl. *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*), COS je minimalni skup ishoda koji bi se trebali koristiti u svim kliničkim pokusima koji ispituju određeno kliničko stanje [115]. Kad bi se u kliničkim pokusima dosljedno koristili COS, znanstvena zajednica bi dobila veću količinu podataka koja bi bila iskoristiva za sinteze dokaza jer u protivnom brojni pokusi mjere iste

stvari na drugačiji način. Osim toga, istraživači bi uz COS trebali koristiti i dogovorene COM, također zbog dosljednosti, kako bi bile moguće meta-analize temeljem podataka iz što većeg broja pokusa. Ranija istraživanja pokazuju kako se u područjima ispitivanja boli nedovoljno koriste preporučeni COS i COMs [116-120].

Nadalje, također je vrlo važno objavljivanje svih rezultata, i provjera informacija koje su autori naveli prilikom registracije pokusa kako bi se utvrdilo postoje li možda ishodi koji su mjereni, a nisu opisani u znanstvenim radovima, odnosno javno dostupnim rezultatima [121].

Kao jedan od najčešćih nedostataka metodologije sustavnog pregleda navodi se otklon zbog pristranosti objavljivanja, do kojeg dolazi zbog veće vjerojatnosti da se objave ona istraživanja koja imaju pozitivne, nego negativne rezultate [122]. Mnogobrojna metodološka istraživanja analiziraju razliku između Cochraneovih sustavnih pregleda i sustavnih pregleda objavljenih izvan Cochranea. Utvrđeno je da sustavni pregledi objavljeni izvan Cochranea češće imaju pozitivne rezultate, što može ukazivati na pristranost u objavljivanju [25].

U ovom istraživanju, usporedbom zaključaka sustavnih pregleda provedenih prema Cochraneovoj metodologiji i ostalih sustavnih pregleda, pokazano je da je od ukupno 24 Cochraneova sustavna pregleda, njih 22 (92%) imalo neuvjerljive zaključke za djelotvornost i/ili sigurnost. Sustavni pregledi objavljeni izvan Cochranea imali su 68% neuvjerljivih zaključaka za djelotvornost/ili sigurnost. Prilikom analize sustavnih pregleda o liječenju poslijeoperacijske boli u djece [123], 19 od 45 (42%) sustavnih pregleda pokazalo je uvjerljive dokaze o učinkovitosti. Ukupan broj Cochraneovih sustavnih pregleda je 10 i pokazali su veću metodološku kvalitetu od ne-Cochrane sustavnih pregleda.

Nekoliko znanstvenih skupina provelo je analizu uvjerljivosti zaključaka Cochraneovih sustavnih pregleda iz različitih znanstvenih područja, kao na primjer iz pedijatrijske gastroenterologije [30], prehrane [32], fizioterapije [124], ginekoloških karcinoma [33]. Tim istraživanjima pokazano je da većina Cochraneovih sustavnih pregleda ima uvjerljive zaključke; 64% sustavnih pregleda iz područja prehrane bila su uvjerljiva, 85% sustavnih pregleda iz području pedijatrijske gastroenterologije pokazalo je uvjerljive zaključke, 5.7% sustavnih pregleda iz područja fizioterapije bila su uvjerljiva, a iz područja ginekoloških karcinoma 64% sustavnih pregleda donijela su uvjerljive zaključke. Nasuprot tome, Cochrane sustavni pregledi o liječenju neuropatske boli uključeni u ovo istraživanje imali su neuvjerljive zaključke. Ispitivanje razloga neuvjerljivosti koje su sami autori naveli ukazuje na činjenicu da u području neuropatske boli mnoge intervencije nisu ispitane

visokokvalitetnim randomiziranim istraživanjima. Nadalje, istraživanja o uvjerljivosti sustavnih pregleda nisu obuhvatili ne-Cochraneove sustavne preglede. Na uvjerljivost određenog sustavnog pregleda utječe broj uključenih kontroliranih pokusa i ukupni broj pacijenata, a većina sustavnih pregleda s neuvjerljivim rezultatima preporučuje provesti nova istraživanja [30, 33].

Sustavni pregledi imaju važnu ulogu u medicini utemeljenoj na dokazima. Cochraneovi sustavni pregledi smatraju se najboljim dokazom na osnovu kojeg bi se trebale donositi odluke o liječenju, no broj ne-Cochraneovih sustavnih pregleda se povećava tako da je od velike važnosti analizirati ne-Cochraneove sustavne preglede [125].

Kako bi se pronašli i analizirali sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa o neuropatskoj boli koji nisu ograničeni samo na Cochraneove sustavne preglede, u ovom istraživanju provedeno je pretraživanje literature temeljem sveobuhvatne strategije pretraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Većina sustavnih pregleda o intervencijama za neuropatsku bol nema uvjerljive rezultate za djelotvornosti i/ili sigurnost. Od 74 sustavna pregleda koja nisu bila prazna, za njih 56 (76%) zaključuje se da nisu uvjerljivi za djelotvornost i/ili sigurnost.

2. Od ukupno 56 sustavnih pregleda s neuvjerljivim zaključcima, za njih 28 (50%) je zaključeno da podatci za djelotvornost i sigurnost nisu uvjerljivi, a za 24 (43%) sustavna pregleda je pokazano da podatci za djelotvornost nisu uvjerljivi, dok za sigurnost nije bilo zaključka. Uvjerljive zaključke za djelotvornost, a neuvjerljive za sigurnost imala su 3 (5%) sustavna pregleda. Jedan sustavni pregled pokazao je neuvjerljive podatke za djelotvornost, a uvjerljive za sigurnost.

3. Kao najčešći razlog neuvjerljivosti navodi se mali broj uključenih randomiziranih kontroliranih istraživanja.

4. Od ukupno 24 Cochraneova sustavna pregleda, njih 22 (92%) je imalo neuvjerljive zaključke za djelotvornost i/ili sigurnost.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. IASP Terminology. [Internet]. Washington: International Association for the Study of Pain. [obnovljeno 14. prosinca 2017.; citirano 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
2. Jukic M, Majeric Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1–4 str.
3. Pain management. Basic Definitions & Clinical Implications. [Internet]. University of Wisconsin School of Medicine. [citirano 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <https://www.uhs.wisc.edu/wellness/pain-management/>
4. Grichnik, K.P. and F.M. Ferrante, The difference between acute and chronic pain. Mt Sinai J Med, 1991. **58**(3):217-20.
5. Conditions A to Z. Acute Pain. [Internet]. Rocklin: American Chronic Pain Association. [citirano 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <https://www.theacpa.org/conditions-treatments/conditions-a-z/acute-pain/>
6. ACPA Resource Guide To Chronic Pain Treatment 2016 Edition. [Internet]. Rocklin: American Chronic Pain Association. [citirano 13. srpnja 2020.] Dostupno na: [https://www.theacpa.org/wp-content/uploads/2018/03/ACPA\\_Resource\\_Guide\\_2018-Final-v2.pdf](https://www.theacpa.org/wp-content/uploads/2018/03/ACPA_Resource_Guide_2018-Final-v2.pdf)
7. Woolf, C.J., What is this thing called pain? J Clin Invest, 2010. **120**(11): 3742-4.
8. Jensen, T.S., i sur., A new definition of neuropathic pain. Pain, 2011. **152**(10): 2204-5.
9. Meacham, K., i sur., Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. Curr Pain Headache Rep, 2017. **21**(6): 28.
10. Colloca, L., i sur., Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: 17002.
11. A. Barada, "Neuropatska bol", *Medicus*, vol.23, br. 2. Liječenje boli, str. 139-143, 2014. [Internet]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/127309>. [Citirano: 13.07.2020.]
12. Jensen, T.S. and N.B. Finnerup, Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. Lancet Neurol, 2014. **13**(9): 924-35.
13. Torrance, N., i sur., The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain, 2006. **7**(4): 281-9.
14. Deng, Y., i sur., Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. BMC Anesthesiol, 2016. **16**: 12.
15. Attal, N., i sur., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol, 2010. **17**(9): 1113-e88.
16. Dokazi u medicini. [Internet]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet [citirano: 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <https://dokaziu medicini.hr>
17. Sackett, D.L. and W.M.C. Rosenberg, On the need for evidence-based medicine. Journal of Public Health, 1995. **17**(3): 330-4.
18. Sackett, D.L., Evidence-based medicine. Semin Perinatol, 1997. **21**(1):3-5.
19. Masic, I., M. Miokovic, and B. Muhamedagic, Evidence based medicine - new approaches and challenges. Acta Inform Med, 2008. **16**(4): 219-25.
20. Blunt, C., Hierarchies of evidence in evidence-based medicine. 2015, The London School of Economics and Political Science (LSE). 176.
21. Hardi, A.C. and S.A. Fowler, Evidence-based medicine and systematic review services at Becker Medical Library. Mo Med, 2014. **111**(5): 416-8.
22. Systematic reviews and meta-analyses: a step-by-step guide [Internet] The university of Edinburgh: Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology [citirano: 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <https://www.ccace.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>.
23. Franic, M., S. Dokuzović, and J. Petrak, Sustavni pregled – podloga medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. Journal of Applied Health Sciences, 2016. **2**: 113-20.

24. Sustavni pregled literature. [Internet]. [Citirano 13. srpnja 2020.]. Dostupno na: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Sustavni\\_pregled\\_literature](https://hr.wikipedia.org/wiki/Sustavni_pregled_literature)
25. Tanjong-Ghohomu, E., P. Tugwell, and V. Welch, Evidence-based medicine and the Cochrane Collaboration. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2009. **67**(2): 198-205.
26. Cochrane Hrvatska [Internet]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet [citirano 13. srpnja. 2020.] Dostupno na: <https://croatia.cochrane.org/hr/o-nama>.
27. Randomized controlled trial. [Internet]. [Citirano 13. srpnja 2020.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Randomized\\_controlled\\_trial](https://en.wikipedia.org/wiki/Randomized_controlled_trial).
28. Cooper, H.M. and L.V. Hedges, *The Handbook of research synthesis*. 1994, New York: Russell Sage Foundation. xvi, 573 str.
29. Abbas, Z., S. Raza, and K. Ejaz, Systematic reviews and their role in evidence-informed health care. *J Pak Med Assoc*, 2008. **58**(10): 561-7.
30. Cohen, S., i sur., Conclusiveness of the Cochrane Reviews in Pediatric-Gastroenterology: a systematic analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013. **25**(2): 252-4.
31. Mandel, D., i sur., Conclusiveness of the Cochrane Neonatal Reviews: a systematic analysis. *Acta Paediatr*, 2006. **95**(10): 1209-12.
32. Cohen, S., i sur., Conclusiveness of the Cochrane reviews in nutrition: a systematic analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2014. **68**(2): 143-5.
33. Yin, S., i sur., Conclusiveness of the Cochrane reviews in gynaecological cancer: A systematic analysis. *J Int Med Res*, 2015. **43**(3): 311-5.
34. Zhang, X., i sur., Conclusiveness of the Cochrane Reviews in Palliative and Supportive Care for Cancer. *Am J Hosp Palliat Care*, 2017. **34**(1): 53-56.
35. Wiffen, P.J., i sur., Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(9): CD011603.
36. Wiffen, P.J., i sur., Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **12**: CD012227.
37. Warendorf, J., i sur., Drug therapy for chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **6**: CD003456.
38. Johnson, M.I., M.R. Mulvey, and A.M. Bagnall, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **8**: CD007264.
39. Wang, S.L., i sur., The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(51): str. e9167.
40. Zheng, C., i sur., Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin: a systematic review and a meta-analysis of Chinese studies. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: str. 680756.
41. Alviar, M.J., T. Hale, and M. Dungca, Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **10**: CD006380.
42. Andraea, M.H., i sur., Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*, 2015. **16**(12): str. 1221-1232.
43. Batsford, S., C.G. Ryan, and D.J. Martin, Non-pharmacological conservative therapy for phantom limb pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Physiother Theory Pract*, 2017. **33**(3): str. 173-183.
44. Bekhet, A.H., i sur., Efficacy of low-level laser therapy in carpal tunnel syndrome management: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2017. **32**(6): str. 1439-1448.
45. Bhatia, A., D. Flamer, and P.S. Shah, Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2015. **62**(6): str. 650-62.

46. Bhatia, A., i sur., Transforaminal Epidural Steroid Injections for Treating Lumbosacral Radicular Pain from Herniated Intervertebral Discs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*, 2016. **122**(3): str. 857-70.
47. Brookes, M.E., S. Eldabe, and A. Batterham, Ziconotide Monotherapy: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Curr Neuropharmacol*, 2017. **15**(2): str. 217-231.
48. Burger, M., i sur., The effectiveness of low-level laser therapy on pain, self-reported hand function, and grip strength compared to placebo or "sham" treatment for adults with carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Physiother Theory Pract*, 2017. **33**(3): str. 184-197.
49. Cakici, N., i sur., Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 2016. **33**(11): str. 1466-1476.
50. Caliandro, P., i sur., Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **11**: CD006839.
51. Chan, Y.C., Y.L. Lo, and E.S. Chan, Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **7**: CD006521.
52. Chen, B.L., i sur., Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2018. **32**(2): str. 146-160.
53. Chen, P.C., i sur., A Bayesian network meta-analysis: Comparing the clinical effectiveness of local corticosteroid injections using different treatment strategies for carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015. **16**: str. 363.
54. Chou, R., i sur., Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(5): str. 373-81.
55. Chu, S.H., i sur., Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*, 2015. **23**(2): str. 513-24.
56. Cooper, T.E., i sur., Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **5**: CD011669.
57. Derry, S., i sur., Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7): CD011789.
58. Derry, S., i sur., Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **10**: CD011605.
59. Derry, S., i sur., Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **1**: CD007393.
60. Duehmke, R.M., i sur., Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **6**: CD003726.
61. Eccleston, C., L. Hearn, and A.C. Williams, Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(10): CD011259.
62. Enthoven, W.T., i sur., Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **2**: CD012087.
63. Fernandez, M., i sur., Surgery or physical activity in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 2016. **25**(11): str. 3495-3512.
64. Fernandez, M., i sur., Advice to Stay Active or Structured Exercise in the Management of Sciatica: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015. **40**(18): str. 1457-66.
65. Finnerup, N.B., i sur., Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(2): str. 162-73.
66. Gallagher, H.C., i sur., Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): CD011091.
67. Gao, F., et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation for pain after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Sci*, 2017. **61**(5): str. 514-522.
68. Gaskell, H., i sur., Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**: CD010692.

69. Gibson, W., B.M. Wand, and N.E. O'Connell, Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **9**: CD011976.
70. Grider, J.S., i sur., Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*, 2016. **19**(1): str. E33-54.
71. Guan, J., S. Tanaka, and K. Kawakami, Anticonvulsants or Antidepressants in Combination Pharmacotherapy for Treatment of Neuropathic Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain*, 2016. **32**(8): str. 719-25.
72. Guo, J.R., i sur., Reply: A Comparison of the Efficacy and Tolerability of the Treatments for Sciatica: A Network Meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2018. **52**(1): str. 99.
73. Hossain, S.M., S.M. Hussain, and A.R. Ekram, Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin J Pain*, 2016. **32**(11): str. 1005-1010.
74. Hu, K., T. Zhang, and W. Xu, Intraindividual comparison between open and endoscopic release in bilateral carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav*, 2016. **6**(3): str. e00439.
75. Ji, M., i sur., The Efficacy of Acupuncture for the Treatment of Sciatica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. **2015**: str. 192808.
76. Jiang, D.Q., i sur., Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Neurosci Lett*, 2015. **594**: str. 23-9.
77. Jiang, D.Q., i sur., Efficacy and safety of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Neurosci*, 2016. **27**: str. 8-16.
78. Ju, Z.Y., i sur., Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **12**: CD012057.
79. Lakhan, S.E., D.N. Velasco, and D. Tepper, Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med*, 2015. **16**(9): str. 1773-80.
80. Li, S., i sur., Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015. **10**(3): str. e0119479.
81. Li, Z.J., i sur., Effectiveness of low-level laser on carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of previously reported randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(31): str. e4424.
82. Manchikanti, L., A.D. Kaye, and J.A. Hirsch, Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis. *Ann Intern Med*, 2016. **164**(9): str. 633.
83. McNicol, E.D., M.C. Ferguson, and R. Schumann, Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **5**: CD012499.
84. Mehta, S., i sur., Antidepressants Are Effective in Decreasing Neuropathic Pain After SCI: A Meta-Analysis. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2015. **21**(2): str. 166-73.
85. Meng, H., i sur., Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*, 2017. **125**(5): str. 1638-1652.
86. Moore, R.A., i sur., Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(10): CD010902.
87. Moore, R.A., i sur., Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7): CD008242.
88. Morra, M.E., i sur., Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*, 2016. **17**(1): str. 63.
89. Mucke, M., i sur., Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. **3**: CD012182.
90. Mulla, S.M., i sur., Management of Central Poststroke Pain: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Stroke*, 2015. **46**(10): str. 2853-60.

91. Othman R., i sur., Non-pharmacological management of phantom limb pain in lower limb amputation: a systematic review. *Physical Therapy Reviews*, 2018. **23**(2): str. 88-98.
92. Pang, B., i sur., Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for treating diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Neural Regen Res*, 2016. **11**(8): str. 1347-58.
93. Petzke, F., E.K. Enax-Krumova, and W. Hauser, [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies]. *Schmerz*, 2016. **30**(1): str. 62-88.
94. Rankin IA., i sur., Low-level laser therapy for carpal tunnel syndrome (Review) *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **8**: CD012765
95. Rasmussen-Barr, E., i sur., Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **10**: CD012382.
96. Robinson, C.C., i sur., Effects of monochromatic infrared phototherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Phys Ther*, 2017. **21**(4): str. 233-243.
97. Salah, S., i sur., Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Oral Medications Compared with Placebo Treatment in the Management of Postherpetic Neuralgia. *J Oral Facial Pain Headache*. **30**(3): str. 255-66.
98. Shackleton, T., i sur., The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016. **122**(1): str. 61-71.
99. Shi, Y. and W. Wu, Treatment of Neuropathic Pain Using Pulsed Radiofrequency: A Meta-analysis. *Pain Physician*, 2016. **19**(7): str. 429-44.
100. Sridharan, K. and G. Sivaramakrishnan, Interventions for Refractory Trigeminal Neuralgia: A Bayesian Mixed Treatment Comparison Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Clin Drug Investig*, 2017. **37**(9): str. 819-831.
101. Stannard, C., i sur., Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5): CD011604.
102. van Nooten, F., i sur., Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*, 2017. **39**(4): str. 787-803 e18.
103. Wang, J. and Y. Zhu, Different doses of gabapentin formulations for postherpetic neuralgia: A systematical review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*, 2017. **28**(1): str. 65-77.
104. Wang, X.S., i sur., A meta-analysis of interlaminar minimally invasive discectomy compared to conventional microdiscectomy for lumbar disk herniation. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014. **127**: str. 149-57.
105. Wiffen, P.J., i sur., Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **6**: CD007938.
106. Wrzosek, A., i sur., Topical clonidine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **8**: CD010967.
107. Zhai, J., i sur., Epidural Injection With or Without Steroid in Managing Chronic Low-Back and Lower Extremity Pain: A Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*, 2017. **24**(3): str. e259-e269.
108. Zhang, M., i sur., A Meta-Analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Gabapentin in the Treatment of Postherpetic Neuralgia from Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: str. 7474207.
109. Zhou, M., i sur., Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **12**: CD007963.
110. Zhu, L., i sur., Jingtong Granule: A Chinese Patent Medicine for Cervical Radiculopathy. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. **2015**: str. 158453.

111. Zhu, L., X. Wei, and S. Wang, Does cervical spine manipulation reduce pain in people with degenerative cervical radiculopathy? A systematic review of the evidence, and a meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2016. **30**(2): str. 145-55.
112. Zuo, D., i sur., Endoscopic versus open carpal tunnel release for idiopathic carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*, 2015. **10**: str. 12.
113. Attal, N. and D. Bouhassira, Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*, 2015. **156 Suppl 1**: str. S104-14.
114. Kamerman, P.R., i sur., World Health Organization essential medicines lists: where are the drugs to treat neuropathic pain? *Pain*, 2015. **156**(5): str. 793-7.
115. Core Outcome Measures in Effectiveness [Internet] Trials Comet Initiative [citirano: 13. srpnja 2020.] Dostupno na: <http://www.comet-initiative.org/>.
116. Krsticevic, M., i sur., Outcome Domains, Outcome Measures, and Characteristics of Randomized Controlled Trials Testing Nonsurgical Interventions for Osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2020. **47**(1): str. 126-131.
117. Puljak, L., S. Dosenovic, and K. Boric, Importance of consistent outcomes in randomized controlled trials and systematic reviews about anesthesiology and pain. *Pain Manag*, 2018. **8**(4): str. 251-253.
118. Boric, K., et al., Authors' lack of awareness and use of core outcome set on postoperative pain in children is hindering comparative effectiveness research. *J Comp Eff Res*, 2018. **7**(5): str. 463-470.
119. Dosenovic, S., i sur., Awareness and acceptability of Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials core outcome set for chronic pain among surveyed neuropathic pain authors. *J Comp Eff Res*, 2019. **8**(9): str. 671-683.
120. Dosenovic, S., i sur., Efficacy and Safety Outcome Domains and Outcome Measures in Systematic Reviews of Neuropathic Pain Conditions. *Clin J Pain*, 2018. **34**(7): str. 674-684.
121. Krsticevic, M., i sur., Selective reporting bias due to discrepancies between registered and published outcomes in osteoarthritis trials. *J Comp Eff Res*, 2019. **8**(15): str. 1265-1273.
122. Begg, C.B. and M. Mazumdar, Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994. **50**(4): str. 1088-101.
123. Boric, K., i sur., Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth*, 2017. **27**(9): str. 893-904.
124. Momosaki, R., i sur., Conclusiveness of Cochrane Reviews in physiotherapy: a systematic search and analytical review. *Int J Rehabil Res*, 2019. **42**(2): str. 97-105.
125. Page, M.J., i sur., Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med*, 2016. **13**(5): str. e1002028.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj istraživanja bio je analizirati učestalost uvjerljivosti zaključaka sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa o intervencijama za liječenje neuropatske boli objavljenih u razdoblju 2015.-2018. godine te razloge nedostatka uvjerljivosti.

**Materijal i metode:** Uzorak je dobiven pretraživanjem elektroničkih baza podataka. Analizirani su svi sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih studija koji su istraživali djelotvornost i sigurnost intervencija za liječenje neuropatske boli u razdoblju od ožujka 2015. do srpnja 2018. godine. Ukoliko su rezultati za djelotvornost i/ili sigurnost obuhvaćenih sustavih pregleda bili neuvjerljivi, detaljno su analizirani razlozi njihove neuvjerljivosti. Među sustavnim pregledima s neuvjerljivim zaključcima, analiziran je broj Cochrane i ne-Cochrane sustavih pregleda te broj uključenih pokusa i ispitanika.

**Rezultati:** Analizom 74 sustavna pregleda s uključenim randomiziranim kontroliranim pokusima, nađeno je 18 (24%) sustavnih pregleda s uvjerljivim zaključcima. Autori preostalih 56 (76%) sustavnih pregleda zaključili su da rezultati nisu uvjerljivi za djelotvornost i/ili sigurnost. Kao najčešći razlog neuvjerljivosti navodi se mali broj uključenih randomiziranih kontroliranih istraživanja. Od ukupno 24 Cochraneova sustavna pregleda, njih 22 (92%) je imalo neuvjerljive zaključke za djelotvornost i/ili sigurnost.

**Zaključak:** Većina sustavnih pregleda o intervencijama za neuropatsku bol nema uvjerljive rezultate za djelotvornosti i/ili sigurnost. Na temelju toga preporuča se provesti nove kliničke pokuse koji će istraživati intervencije za liječenje neuropatske boli.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Conclusiveness of systematic reviews on neuropathic pain published in the period 2015.-2018.

**Objective:** To analyze the of systematic reviews of randomized controlled trials on interventions for the treatment of neuropathic pain published in the period 2015.-2018. and the reasons for the lack of conclusiveness.

**Methods:** The sample was obtained by searching electronic databases. All systematic reviews of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of interventions for the treatment of neuropathic pain in the period from March 2015 to July 2018 were analyzed. If the results for the effectiveness and / or safety of the included systematic reviews were inconclusive, the reasons for their inconclusiveness were analyzed in detail. Among inconclusive systematic reviews, the number of Cochrane and non-Cochrane systematic reviews, the number of trials and subjects included were analyzed.

**Results:** From 74 systematic reviews with included randomized controlled trials, only 18 (24%) were conclusive. The authors of the remaining 56 (76%) systematic reviews indicated that the results were not convincing for efficacy and / or safety. The small number of randomized controlled trials involved was stated as the most common reason for the lack of conclusiveness. Out of a total of 24 Cochrane systematic reviews, 22 (92%) had unconvincing conclusions for efficacy and / or safety.

**Conclusion:** Most systematic reviews of neuropathic pain interventions do not have convincing results for efficacy and / or safety. New clinical trials that will investigate interventions to treat neuropathic pain are needed.

## **10. Dodatak 1.**

## Strategija pretraživanja elektroničke baze podataka MEDLINE preko sučelja Ovid.

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)

- 1 exp Neuralgia/
- 2 Neuropathic pain\$.mp
- 3 (neuropath\$3 adj5 pain\$).mp.
- 4 Neuropath\$3.mp.
- 5 neuralg\$.mp.
- 6 (neurogen\$ adj3 pain\$).mp.
- 7 Neurodyni\$.mp.
- 8 Nerve pain.mp
- 9 pain nerve.mp.
- 10 Diabetic Neuropathies/
- 11 (diabet\$ adj3 neuropath\$3).mp.
- 12 (postherp\$ adj3 neuralg\$).mp.
- 13 (trigemin\$ adj3 neuralg\$).mp.
- 14 ((facial\$ or face) adj3 (pain\$ or neuralg\$)).mp.
- 15 Burning Mouth Syndrome/
- 16 (burning adj3 mouth\$).mp.
- 17 (HIV adj3 neuropath\$3).mp.
- 18 (neuropath\$3 adj3 cancer\$ adj3 pain\$).mp.
- 19 (pain\$ adj3 neuropath\$3 adj3 (post-treatment\$ or post treatment\$ or posttreatment\$ or surg\$ or post-op\$ or postop\$ or post op\$)).mp.
- 20 Phantom limb/
- 21 (phantom adj3 limb\$).mp.
- 22 Polyneuropathies/
- 23 (pain\$ adj3 polyneuropath\$3).mp.
- 24 exp Nerve Compression Syndromes/
- 25 exp Peripheral Nervous System Diseases/
- 26 ((compress\$ or peripher\$) adj3 (Neuropath\$3 or nerv\$)).mp.
- 27 Spinal Cord Injuries/
- 28 (spinal cord adj3 (injury or injuries or injured)).mp.

29 ((post amputation or post-amputation or postamputation) adj3 pain\$).mp.

30 (stroke\$ adj3 pain\$).mp.

31 (idiopathic\$ adj3 (pain\$ or Neuropath\$3)).mp.

32 exp Multiple Sclerosis/

33 multiple sclerosis.mp.

34 Stroke/

35 Radiculopathy/

36 (radiculopath\$ or radicular pain\$).mp.

37 exp Complex regional pain syndromes/

38 (complex adj3 region\$ adj3 pain\$).mp.

39 CRPS.mp.

40 (hand\$ adj3 shoulder\$ adj3 syndrom\$).mp.

41 causalgi\$.mp.

42 pain\$.mp.

43 (4 or 10 or 15 or 16 or 20 or 22 or 24 or 25 or 27 or 28 or 32 or 33 or 34 or 40) and  
42

44 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 11 or 12 or 13 or 14 or 17 or 18 or 19 or 21 or  
23 or 26 or 29 or 30 or 31 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 41

45 43 or 44

46 Hyperalgesi\$.mp.

47 allodynia\$.mp.

48 46 or 47

49 45 or 48

50 (review or review,tutorial or review, academic).pt.

51 (medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.

52 (scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.

53 (psychlit or psychlit).tw,sh.

54 cinahl.tw,sh.

55 ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.

56 (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or  
online database\$).tw,sh.

57 (pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.  
58 (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.  
59 (retraction of publication or retracted publication).pt.  
60 or/51-59  
61 50 and 60  
62 meta-analysis.pt.  
63 meta-analysis.sh.  
64 (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.  
65 (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.  
66 (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.  
67 (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.  
68 (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.  
69 (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.  
70 (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.  
71 (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.  
72 (integrative research review\$ or research integration).tw.  
73 or/62-72  
74 61 or 73  
75 Comment/  
76 Letter/  
77 Editorial/  
78 Guideline/  
79 or/75-78  
80 74 not 79  
81 49 and 80  
82 remove duplicates from 81



## **11. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Andria Dujmić

**Adresa:** Prvih hrvatskih redarstvenika 22, 21 000 Split

**Elektronička pošta:** [andria.dujmic@gmail.com](mailto:andria.dujmic@gmail.com)

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

**Datum i mjesto rođenja:** 2. srpnja 1995.

**Obrazovanje:**

- 2002. – 2010. Osnovna škola „Sućidar“ u Splitu
- 2010. – 2014. IV. opća gimnazija „Marko Marulić“ u Splitu
- 2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**Materinski jezik:** Hrvatski jezik

**Ostali jezici:** Engleski jezik (aktivno)