

# Sustavni pregled i meta-analiza kliničkih pokusa metodama komplementarne i alternativne medicine u liječenju generaliziranoga anksioznoga poremećaja

---

**Barić, Hrvoje**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:706081>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Barić**

**Sustavni pregled i meta-analiza  
kliničkih pokusa metodama  
komplementarne i alternativne  
medicine u liječenju generaliziranoga  
anksioznoga poremećaja**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Barić**

**Sustavni pregled i meta-analiza  
kliničkih pokusa metodama  
komplementarne i alternativne  
medicine u liječenju generaliziranoga  
anksioznoga poremećaja**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2018.

Doktorska disertacija je izrađena u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentori: Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja

Prof. dr.sc. Veljko Đorđević

## ZAHVALE

Osobi koja je godinama nesebično odvajala vrijeme i trud svaki puta kada bih naišao na problem ili imao pitanje – znanstveno, stručno, kliničko ili životno, **prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji, dr. med.**, koji je me je upoznao s metodologijom znanstvenog rada u kliničkoj medicini, ukazao na važnost sustavnih pregleda, a zatim aktivno sudjelovao u izradi disertacije od prve ideje do konačne izvedbe;

Komentoru, **prof. dr. sc. Veljku Đorđeviću, dr. med.**, koji je spremno prihvatio ulogu stručnog savjetnika i svojim primjedbama i kritičkim osvrtom doprinio kvalitetnoj provedbi istraživanja;

**Roditeljima, Ivanu i Slavi Barić**, mojim smjerokazima od najranijih dana;

**Obitelji, supruzi Jeleni, sinu Viktoru i kćerki Sofiji**, koji uvijek imaju strpljenja i najveća su mi podrška u medicini i izvan nje;

**prof. dr. sc. Jelki Petrak** (Središnja medicinska knjižnica), **prof. dr. sc. Mirjani-Kujundžić Tiljak dr. med.** (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) te **prof. dr. sc. Marijani Braš, dr. med.** (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) na vrijednim komentarima pri izradi disertacije;

Prijateljima i kolegama, **Lidiji i Ivanu**.

## SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1 Definicije .....	1
1.2 Etiologija i patofiziologija generaliziranoga anksioznoga poremećaja .....	2
1.3 Epidemiologija generaliziranoga anksioznoga poremećaja .....	5
1.4 Klinička slika .....	7
1.5 Dijagnoza .....	8
1.5.1 Dijagnostički kriteriji .....	8
1.5.2 Dijagnostička obrada .....	10
1.6 Liječenje .....	11
1.6.1 Farmakoterapija .....	11
1.6.2 Psihoterapija .....	12
1.6.3 Ostalo .....	13
1.7 Svrha rada.....	13
2. HIPOTEZA .....	15
3. CILJEVI .....	16
4. METODE .....	17
4.1 Kriteriji za uključivanje.....	17
4.2 Ishodi .....	17
4.3 Izvori informacija i pretraživanje literature .....	18
4.4 Odabir studija i ekstrakcija podataka .....	18
4.5 Procjena rizika sustavne greške (kvaliteta studija) .....	19
4.6 Sinteza podataka (meta-analiza) .....	19
4.7 Vrednovanje dokaza .....	21
5. REZULTATI .....	26
5.1 Uključene studije .....	26
5.2 Karakteristike i kvaliteta studija (rizik sustavne greške) .....	28
5.3 Djelotvornost .....	35
5.4 Sigurnost.....	54
5.5 Trend pojavljivanja randomiziranih kliničkih pokusa .....	56
6. RASPRAVA .....	58

7. ZAKLJUČAK.....	62
8. SAŽETAK.....	63
9. SUMMARY .....	64
10. LITERATURA.....	65
11. ŽIVOTOPIS.....	76

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ADIS - intervju za anksiozne poremećaje (engl. *Anxiety Disorder Interview Schedule*)

APA - Američko psihijatrijsko udruženje (engl. *American Psychiatric Association*)

BAI - Beck-ov inventar anksioznosti (engl. *Beck Anxiety Inventory*)

KAM - komplementarna i alternativna medicina (engl. *Complementary and Alternative Medicine*)

KBT - kognitivno-bihevioralna terapija (engl. *cognitive-behavioral therapy*)

CCMD - Kineska klasifikacija mentalnih poremećaja (engl. *Chinese Classification of Mental Disorders*)

CGI - globalni klinički utisak (engl. *Clinical Global Impression*)

CI - interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

DSM - Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EEG - elektroencefalografija

EKG - elektrokardiografija

fMRI - funkcionalna magnetska rezonancija (engl. *functional Magnetic Resonance Imaging*)

GAP - generalizirani anksiozni poremećaj (engl. *Generalized Anxiety Disorder*)

GAD-7 - Upitnik 7 stavaka za GAP (engl. *Generalized Anxiety Disorder 7-item Questionnaire*)

HAM-A - Hamilton-ova skala anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*)

ICD - Međunarodna klasifikacija bolesti (engl. *International Classification of Diseases*)

MADD - miješani anksiozno-depresivni sindrom (engl. *Mixed Anxiety-Depressive Disorder*)

NCCAM - Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicinu (engl. *National Center for Complementary and Alternative Medicine*)

NICE - Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost skrbi (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*)

NIH - Američki nacionalni instituti za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

OKP - opsesivno-kompulzivni poremećaj (engl. *Obsessive-Compulsive Disorder*)

OR - omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*)

PP/A - panični poremećaj sa ili bez agorafobije (engl. *Panic Disorder/Agoraphobia*)

PTSP - post-traumatski stresni poremećaj (engl. *Post-Traumatic Stress Disorder*)

RKP - randomizirani klinički pokus (engl. *Randomized Controlled Trial*)

RR – relativni rizik (engl. *Relative Risk*)

SAP - socijalni anksiozni poremećaj (engl. *Social Anxiety Disorder*)

SNRI - inhibitori ponovne pohrane serotonina-norepinefrina (engl. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*)

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Definicije

Skupinu anksioznih poremećaja karakteriziraju onesposobljujući osjećaji straha, zabrinutosti i fobični odgovori u svakodnevnim situacijama. Glavni tipovi anksioznih poremećaja su generalizirani anksiozni poremećaj (GAP, engl. *Generalized Anxiety Disorder*), panični poremećaj s agorafobijom ili bez nje (PP/A, engl. *Panic Disorder/Agoraphobia*), opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP, engl. *Obsessive-Compulsive Disorder*), socijalni anksiozni poremećaj (SAP, engl. *Social Anxiety Disorder*) i post-traumatski stresni poremećaj (PTSP, engl. *Post-Traumatic Stress Disorder*). Anksiozni poremećaji dijele patogenetsku podlogu koja uključuje međuigru psiholoških i neurobioloških procesa (1).

Komplementarnu medicinu čine nestandardne terapije koje se koriste kao nadopuna standardnim metodama liječenja, a alternativnu medicinu čine nestandardne terapije koje se koriste umjesto standardnih metoda liječenja. Komplementarne i alternativne metode (KAM, engl. *Complementary and Alternative Medicine*) se prema klasifikaciji Nacionalnog centra za komplementarnu i alternativnu medicinu (engl. *National Center for Complementary and Alternative Medicine* - NCCAM) američkih Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) dijele u 5 skupina: 1. prirodni pripravci (npr. dodaci prehrani, biljni pripravci); 2. medicina „uma i tijela“ (npr. meditacija, akupunktura); 3. manipulativni i na tijelu temeljeni postupci (npr. spinalna manipulacija, masaže) 4. potpuni medicinski sustavi (npr. tradicionalna kineska ili ajurvedska medicina); 5. Druge metode KAM-a (npr. terapija svjetlom i sl.) (2, 3). Iako se navedena definicija čini izravnom i jednostavnom, jedan od glavnih problema u opisivanju KAM-a jest formuliranje jasne i sveobuhvatne definicije. Naime, razlozi zbog kojih se neka terapija označava kao KAM puno su širi od kliničkih, medicinskih ili znanstvenih i uključuju političke, sociološke i konceptualne razloge (4). Manjak konsenzusa oko definicije KAM-a raširen je i sveprisutan u literaturi. Primjerice, NCAAM definira KAM kao „skupinu različitih medicinskih i zdravstvenih sustava, praksi i proizvoda koji se trenutno ne smatraju dijelom konvencionalne medicine“. Pri tome se postavlja pitanje prestaje li neka terapija biti dijelom KAM-a zbog same činjenice da joj je



dokazana učinkovitost i neškodljivost i da se koristi u sklopu konvencionalne prakse (5). Načelno postoje tri skupine definicija KAM-a, od kojih svaka ima svojevrstnih manjkavosti: deskriptivne definicije, normativne definicije i stipulativne definicije. Za potrebe ovog rada, korištena je navedena stipulativna definicija KAM-a prema NCAAM-u.

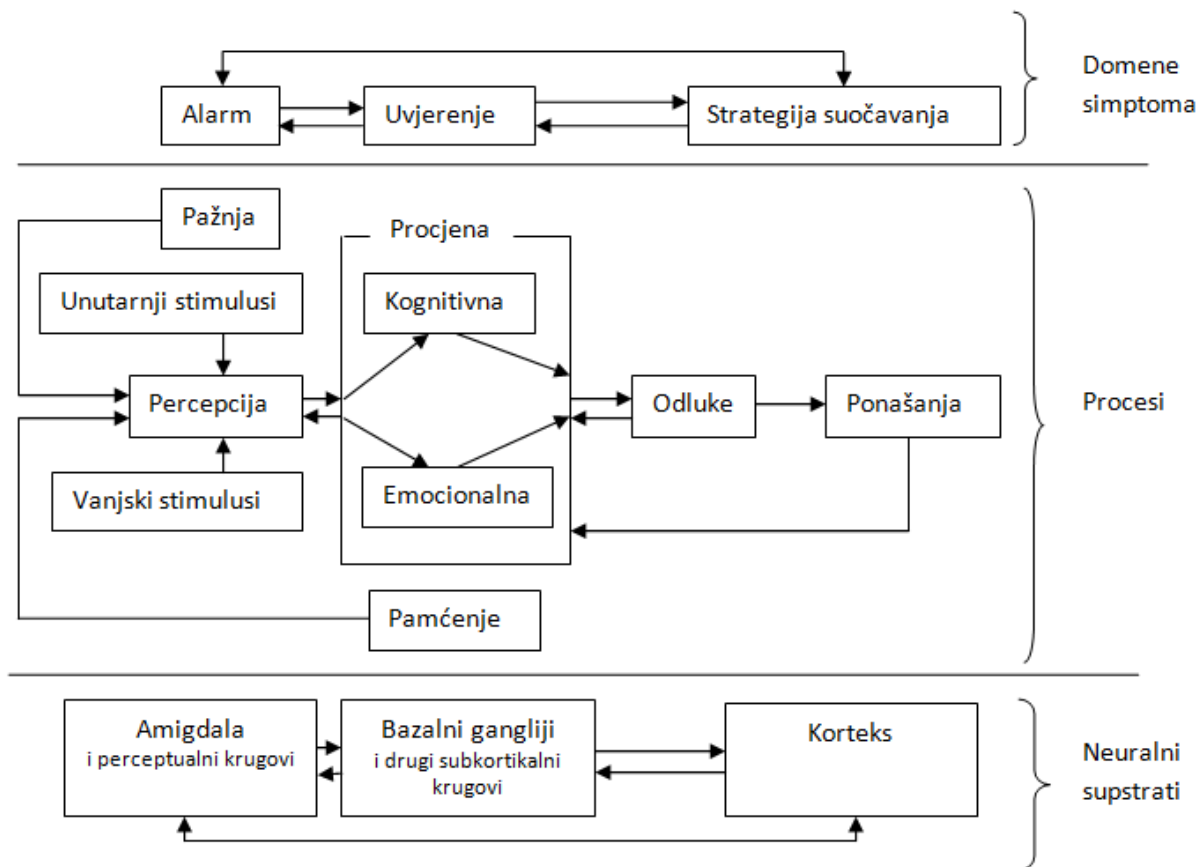
## **1.2. Etiologija i patofiziologija generaliziranog anksioznog poremećaja**

Etiološke i patofiziološke sastavnice anksioznih poremećaja su kognitivne, emocionalne, bihevioralne i somatske (6). Genetički čimbenici značajno doprinose riziku nastanka anksioznih poremećaja. S druge strane, okolišni čimbenici, poput psihičke traume, jednako su važni. Aktualnom ostaje rasprava o udjelu jednih, odnosnih drugih, u etiologiji i patofiziologiji ovih poremećaja (7). Čini se da su neki pojedinci otporniji na stres, koji često može biti „okidač“ GAP-a.

Anksiozni poremećaji su funkcionalni psihijatrijski poremećaji za koje svaka od velikih psiholoških teorija nudi pojašnjenje. Primjerice, prema psihodinamskoj teoriji anksioznost nastaje kao posljedica intrapsihičkog (neurotičnog) konflikta. Prema kognitivno-bihevioralnom shvaćanju, u podlozi poremećaja su kondicionirani (naučeni) obrasci ponašanja. Trenutno važeći kognitivno-bihevioralni model sumira osnovne procese u anksioznosti u „ABC“ shemi, a anksioznost opisuje kao vremensko-prostorni međuodnos alarma (engl. *alarms*), uvjerenja (engl. *beliefs*) i strategija suočavanja (engl. *coping strategies*)(**slika 1**) (1). U tom modelu niz tzv. okidačkih događaja može izazvati osjećaj zabrinjavajuće situacije, evocirati uvjerenja i pokrenuti pridružene strategije suočavanja, koje uključuju i određeni obrazac ponašanja. Svaki od ovih procesa ima neurobiološku podlogu u diskretnoj, ali ne i nezavisnoj, mreži neurona. S vremenom pogrešna „interpretacija“ svakodnevnih situacija kao zabrinjavajućih i opetovano okidanje neurona u spomenutim mrežama i krugovima dovodi do oblikovanja nekog od poremećaja iz anksioznog spektra.

Alarmi (A) su emocije ili psihološke reakcije na okidačku situaciju, osjećaj ili misao. Uvjerenja (B) se stvaraju na temelju prošlih iskustava, osobne i kulturalne povijesti i

informacija primljenih putem organa osjeta. Bolesnici s anksioznošću pogrešno procesiraju informacije o potencijalno opasnim situacijama, pridajući pritom takvim situacijama više pažnje u odnosu na zdrave pojedince. Umjesto precizne i točne interpretacije objektivno neutralnih događaja, anksiozni pojedinci ulaze u misaoni krug koji vodi nesigurnosti i katastrofalnim mislima (8). Na kraju to pokreće strategije suočavanja (C), kao što su specifična ponašanja ili mentalne aktivnosti usmjerene smanjenju napetosti i izbjegavanju opasnosti. Strategije mogu ili ne moraju biti adaptivne, ovisno o efikasnosti smanjivanja ciljne napetosti. S vremenom, takvi obrasci ponašanja postaju kompleksniji i čine kliničku prezentaciju određenog poremećaja iz anksioznog spektra.



**Slika 1.** Shematski prikaz „ABC“ modela anksioznosti. Detaljno su prikazani klinički simptomi, osnovni kognitivno-emocionalni procesi i odgovarajuće neuralne strukture (slika je modificirana prema ref. 1).

Patogenetsku osnovicu anksioznih poremećaja čini međudjelovanje čimbenika nasljeđa, bioloških čimbenika i stresa. Prema kognitivnoj teoriji, poremećaj kognitivnih funkcija zajednički je svim anksioznim poremećajima te je moguće da je upravo on nasljedni čimbenik (1). Pojedinci s GAP-om pogrešno interpretiraju informacije koje potiču strah (1). Analiziraju ih u suviše detalja do mjere da više nisu u mogućnosti objektivno procijeniti događaje. Kako bi se suočili s takvim situacijama, razvijaju strategije suočavanja pomoću kojih u kratkom vremenu događaje ocjenjuju kao „dobre“ ili „loše“, bez intermedijarnih stupnjeva gradacije. S vremenom se obrasci ponašanja i neuralni putovi ustaljuju što rezultira čestim pogrešnim „katastrofalnim“ procjenama situacija koje potiču osjećaj straha (1).

Stres ima važnu ulogu u nastanku poremećaja iz anksioznog spektra. Ključan je u nastanku PTSP-a te je jedan od važnijih etioloških čimbenika u drugim anksioznim poremećajima. Pojedinci s GAP-om često povezuju nastanak poremećaja sa proživljenom naglašenom stresogenom situacijom ili izloženosti kontinuiranom stresoru, a poznata je uloga stresora u indukciji relapsa bolesti. Također, pokazano je kako pojedinačni stresni događaj te kronični anksiozni poremećaj uzrokuju sekundarne strukturne promjene mozga (9, 10).

Biološki čimbenici sve se više prepoznaju kao ključni u nastanku i razvoju anksioznih poremećaja. Poznato je da se anksioznost može razviti u sklopu somatskih bolesti; primjerice, česta je anksioznost u bolesnika s poremećajem rada štitne žlijezde (11). Također, anksioznost je blisko povezana s tendencijom pretjerane i pogrešne interpretacije tjelesnih senzacija – fenomen poznat kao somatosenzorna amplifikacija (12, 13). Ovaj fenomen posebice je zanimljiv u zdravstvenoj anksioznosti studenata medicine. Naime, pokazano je da napredovanjem kroz studij medicine somatosenzorna amplifikacija jenjava, a vjerojatno posljedično kroničnoj izloženosti specifičnom sadržaju tijekom studija medicine koja ima svojevrsan „terapijski učinak“ (6). Posljednjih desetljeća dogodio se pomak u istraživanju biološkog supstrata anksioznosti pa je tako sve veći naglasak na identificiranju moždanih aktivnosti i neurokemijskih promjena u stvarnom vremenu, u odnosu na ranija istraživanja koja su se uglavnom bavila identifikacijom i mjerenjem perifernih metabolita autonomnog živčanog sustava. Promjena u fokusu istraživanja moguća je zahvaljujući razvoju

neuroslikovnih metoda, a anksiozni poremećaji posebice su prikladni za istraživanje novijim tehnologijama, budući da je relativno lako izazvati simptome u oboljelih pojedinaca (14-17). Funkcionalne neuroslikovne studije bolesnika s GAP-om pokazale su povećanu aktivaciju unutar dijelova limbičkog sustava (amigdala), smanjenu aktivaciju u prefrontalnom korteksu, kao i smanjenje funkcionalne povezanosti između ovih regija (18-20). Nadalje, slikovni prikazi funkcionalnom magnetskom rezonancijom (engl. *functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI) pokazali su povećanu aktivaciju amigdala za vrijeme dok su bolesnici promatrali lica s ekspresijom određenih emocija, a aktivaciju amigdala snižava kognitivno-bihevioralna terapija (KBT, engl. *Cognitive-Bibehavioral Therapy*) (21, 22).

### **1.3. Epidemiologija generaliziranog anksioznog poremećaja**

Procjene prevalencije GAP-a razlikuju se značajno između pojedinih epidemioloških istraživanja, zbog promjena u dijagnostičkim kriterijima tijekom godina. Američko psihijatrijsko udruženje (engl. *American Psychiatric Association* – APA) izdaje Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM), s popisom dijagnoza koje odgovaraju onima u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (engl. *International Classification of Diseases* – ICD), koju izdaje Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization* – SZO). Trenutno je važeća peta inačica DSM-a (DSM-5) i deseta revizija ICD-a (ICD-10). U ranijem izdanju DSM-a (DSM-III-R) jedan od dijagnostičkih kriterija GAP-a bilo je trajanje anksiozne zabrinutosti najmanje šest mjeseci, dok je u aktualnoj inačici taj kriterij skraćen na jedan mjesec. Također, ICD-10 sadrži dulji popis simptoma GAP-a od DSM-a i ne definira „pretjeranu“ brigu kao nužan kriterij bolesti, kao što to definira DSM-IV. Zbog takvih razlika u definicijama, izvješća o cjeloživotnoj prevalenciji GAP-a iznose različite podatke, od 1% do 66% (23). Ako se u idućem izdanju DSM-a, odnosno ICD-a prihvate širi kriteriji bolesti, GAP bi mogao postati jedan od najčešćih poremećaja iz anksioznog spektra.

Iako se rezultati pojedinih epidemioloških studija razlikuju, u svim izvješćima anksiozni poremećaji imaju najvišu stopu cjeloživotne prevalencije i najčešći su mentalni poremećaji uopće. Među anksioznim poremećajima, najčešća je specifična fobija (engl.

*Specific Phobia* – SP), s prevalencijom od 6-12%; zatim SAP 10%; PTSP 1-2%, odnosno preko 10% u zemljama izloženim dugotrajnim sukobima; agorafobija 2%, OKP 2-3%; dječja separacijska anksioznost (engl. *Child Separation Anxiety*) 2-3% i GAP 3-5% (26-29). GAP je visoko prevalentan na razini primarne zdravstvene zaštite, gdje je prisutan u 7-8% bolesnika (30). Prema sveobuhvatnoj presječnoj studiji iz 2017. g., cjeloživotna prevalencija GAP-a bila je 3,7%, sa značajnim razlikama u prevalenciji između pojedinih zemalja (31). Tako je prevalencija manja od 1% u Nigeriji i Kini do 8% u Australiji i Sjedinjenim Američkim Državama. U istom istraživanju pokazano je da prevalencija GAP-a raste sa stopom ekonomskog razvoja: u zemljama s niskim dohotkom prevalencija je najniža, 1,6%, sa srednjim dohotkom 2,8%, a najviša je u zemljama s najvišim dohotkom - 5,0%. S druge strane GAP perzistira najdulje u zemljama s niskim dohotkom te u bolesnika u kojih se razvije u ranijoj dobi, koji imaju niži obrazovni status i obiteljske prihode te u onih koji su nezaposleni. GAP se češće javlja u žena, u samaca, osoba s nižim obrazovnim statusom i dohotkom (31). Većina oboljelih (81,9%) ima jedan ili više mentalnih komorbiditeta, najčešće poremećaj raspoloženja (veliki depresivni poremećaj u 52,6 %) ili drugi poremećaj iz anksioznog spektra, zatim poremećaj ponašanja, a najrjeđe bolest ovisnosti.

S obzirom na dob javljanja prvih simptoma, anksiozni poremećaji pokazuju nekoliko specifičnosti. Anksiozni poremećaji javljaju se u ranijoj dobi u usporedbi s drugim čestim mentalnim poremećajima, primjerice poremećajima raspoloženja, neafektivnim psihozama i poremećajima ovisnosti. Uz panični poremećaj i agorafobiju, GAP se najčešće javlja u ranim dvadesetima, iako sa širokim rasponom. Rani nastup bolesti, zajedno sa snažnom povezanošću zajedničkog nastupa anksioznih poremećaja u ranoj dobi i prvog javljanja drugih mentalnih poremećaja i poremećaja ovisnosti, govore u prilog potrebe ranog liječenja anksioznih poremećaja, kako bi se spriječio nastup sekundarnih psihijatrijskih komorbiditeta (32-34). Unatoč tome, postoji desetogodišnji odmak od nastupa bolesti do početka liječenja (35-38). Razlozi su raznoliki, od slabog prepoznavanja poremećaja na primarnoj razini zdravstvene skrbi, manjka znanja o tome gdje je pomoć moguće tražiti do osjećaja srama u oboljelih.

## 1.4. Klinička slika

Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP) karakterizira kronična zabrinutost koja je multifokalna (npr. usmjerena na zdravlje, obitelj, budućnost), specifična, prekomjerna, teško se kontrolira i praćena je drugim nespecifičnim psihološkim i somatskim tegobama (30).

Početna prezentacija GAP-a uključuje uglavnom nespecifične somatske simptome kao što su glavobolje i gastrointestinalni poremećaji. Veliki depresivni poremećaj često je popratno stanje i često ga je teško razlučiti od GAP-a, zbog preklapanja kliničke slike (npr. umor, nesanica). Uporna dugotrajna anhedonija (potpuna odsutnost zadovoljstva i užitka) nije tipična za GAP, a jedan je od vodećih simptoma velikog depresivnog poremećaja (30). Bolesnici s GAP-om često imaju osjećaj bespomoćnosti, dok se bolesnici s depresijom osjećaju beznadno. Bez obzira na razliku, bolesnici s GAP-om su pod povećanim rizikom namjernog samoozljeđivanja, uključujući i pokušaj samoubojstva (39). Klinički tijek bolesti je fluktuirajući, s depresivnim epizodama, posebice u stresnim životnim situacijama. S obzirom na značajna preklapanja između GAP-a i depresije, ponekad se u kliničkom kontekstu govori o anksioznoj depresiji, a kad ne postoji jasna predominacija simptoma anksioznosti ili depresije, prema DSM i ICD dijagnostičkim kriterijima uspostavlja se dijagnoza miješanog anksiozno-depresivnog sindroma (engl. *Mixed Anxiety-Depressive Disorder* – MADD) (40). Diferencijalna dijagnoza GAP-a je široka, te, osim depresije, uključuje ostale poremećaje iz anksioznog spektra: zdravstvenu anksioznost (prije znano kao hipohondrija), opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP), socijalni anksiozni poremećaj (SAP), panični poremećaj (PP) i post-traumatski stresni poremećaj (PTSP).

U GAP-u se javlja karakterističan fenomen poznat kao netolerancija nesigurnosti, koji označava sklonost negativnom reagiranju u dvosmislenim i nesigurnim situacijama. Ostaje nejasno javlja li se zbog nasljednih ili okološnih čimbenika, a smanjenje netolerancije nesigurnosti pokazalo se kao važan posrednik ishoda kognitivno-bihevioralne terapije te je time potvrđena uloga ovog fenomena u nastanku i razvoju GAP-a (41).

## 1.5. Dijagnoza

### 1.5.1. Dijagnostički kriteriji

Najčešće korišteni dijagnostički kriteriji za GAP su oni sadržani u klasifikacijama DSM i ICD. U Kini se za klasifikaciju mentalnih poremećaja koristi Kineska klasifikacija mentalnih poremećaja (engl. *Chinese Classification of Mental Disorders – CCMD*). Radi se o klasifikaciji koja je sadržajno i strukturno slična DSM-u i ICD-u, s iznimkom nekih varijacija u glavnim dijagnozama i dodatnim dijagnozama specifičnima za kulturu.

Prema DSM-5 klasifikaciji kriteriji za dijagnozu GAP-a uključuju sljedeće (42):

- pretjerana anksioznost i briga o različitim događajima javljaju se najmanje šest mjeseci, a dani u kojima su prisutni brojniji su od onih u kojima ih nema;
- osoba ima teškoće u kontroli briga;
- anksioznost i briga povezani su s najmanje tri od idućih šest simptoma (samo jedan simptom nužan je u djece): nemir ili osjećaj napetosti, brzo umaranje, poteškoće koncentracije, iritabilnost, napetost mišića i poremećaji spavanja;
- anksioznost, zabrinutost, ili pridruženi somatski simptomi uzrokuju klinički značajan distress ili poremećaj u važnim područjima funkcioniranja;
- poremećaj nije posljedica fizioloških učinaka tvari ili medicinskog stanja;
- poremećaj nije bolje objašnjiv drugim mentalnim poremećajem.

Prema desetoj reviziji ICD klasifikacije, kriteriji za dijagnozu GAP-a uključuju sljedeće (43):

- razdoblje od najmanje šest mjeseci s izraženom napetošću, brigom i osjećajima bojazni o svakodnevnim događajima i problemima;

- najmanje četiri simptoma sa sljedećeg popisa moraju biti prisutna, od kojih najmanje jedan iz prve skupine:
  - *simptomi autonomnog uzbuđenja* (palpitacije ili nabijanje srca ili ubrzani puls, znojenje, tremor ili drhtanje, suhoća ustiju koja nije posljedica uzimanja lijekova ili dehidracije)
  - *simptomi vezani za prsni koš i abdomen* (poteškoće disanja, osjećaj gušenja, bol ili nelagoda u prsima, mučnina ili abdominalni distres, npr. bućkanje u trbuhu)
  - *simptomi od strane središnjeg živčanog sustava* (osjećaj omaglice, nestabilnosti ili vrtoglavice, osjećaj da su objekti nestvarni – derealizacija ili da je vlastiti Ja udaljen ili „zapravo nije ovdje“ – depersonalizacija, strah gubitka kontrole, gubitka razuma ili svijesti, strah od smrti)
  - *opći simptomi* (valovi vrućine ili hladnoće)
  - *simptomi napetosti* (napetost mišića, ili bolovi, nemir i nemogućnost opuštanja, osjećaj napetosti, bivanja na rubu ili mentalne tenzije, osjećaj „knede u grlu“ ili teškoće gutanja)
  - *drugi nespecifični simptomi* (pretjerani odgovor na manja iznenađenja ili zapanjenost, poteškoće koncentracije ili ispražnjavanja misli, zbog brige ili anksioznosti, uporna iritabilnost, poteškoće usnivanja zbog zabrinutosti);
- poremećaj ne zadovoljava kriterije paničnog poremećaja, fobije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja ili zdravstvene anksioznosti (hipohondrijaze);
- najčešće korišteni isključni kriteriji: simptomi nisu posljedica somatskih poremećaja, kao što je hipertireoza, organski mentalni poremećaj ili poremećaj zlouporabe psihoaktivnih sredstava, kao što je pretjerano uživanje tvari nalik amfetaminima ili ustezanje od benzodiazepina.



## 1.5.2. Dijagnostička obrada

S obzirom na preklapanja u kliničkoj slici između nekih somatskih poremećaja i anksioznih poremećaja, u pristupu bolesniku s GAP-om valja provesti obradu koja uključuje najmanje kompletnu krvnu sliku, biokemijsku analizu uzorka krvi, razinu hormona štitnjače, analizu uzorka urina i probir na sredstva ovisnosti. U nekim slučajevima, ovisno u anamnezi i fizikalnom statusu, provodi se daljnja obrada koja može uključivati elektroencefalografiju (EEG), neuroslikovne pretrage, elektrokardiografiju (EKG), testiranje na infektivne bolesti i sl.

Za brzi probir, ocjenu težine bolesti i longitudinalno praćenje ishoda, koriste se upitnici, od kojih najčešće:

- HAM-A - Hamiltonova ljestvica anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Rating Scale*) (44)
- CGI - Globalni klinički utisak (engl. *Clinical Global Impression*)(45)
- BAI - Beck-ov inventar anksioznosti (engl. *Beck Anxiety Inventory*)(46)
- ADIS - Intervju za anksiozne poremećaje (engl. *Anxiety Disorder Interview Schedule*)(47)
- GAP-7 - Upitnik za GAP sa sedam stavaka (engl. *Generalized Anxiety Disorder 7-item Questionnaire*) (48)

Od gore navedenih instrumenata, najšire je u uporabi HAM-A. Radi se o instrumentu koji koriste i ispunjavaju kliničari kako bi ocijenili težinu simptoma anksioznosti. Ispunjavanje upitnika traje 10-15 minuta, a primjenjiv je na djeci, adolescentima i odrasloj populaciji. HAM-A je jedna od prvih ljestvica razvijena kako bi se mjerila težina anksioznosti, a u širokoj je uporabi i danas, unatoč prepoznatim manjkavostima. Primjerice, način na koji kliničar prezentira pitanja HAM-A upitnika utječe na odgovaranje ispitanika. S druge strane, interpretacija rezultata podložna je sustavnoj grešci, s obzirom da je dijelom ovisna o subjektivnoj procjeni ispitivača. HAM-A se sastoji od 14 pitanja, a mjeri i psihičku (napetost, psihološki distres) i somatsku anksioznost (tjelesni simptomi povezani sa anksioznošću). Svako od 14 pitanja opisuje nekoliko simptoma, a svaka skupina simptoma ocjenjuje se na ljestvici od 0-4, s time da viši broj znači izraženiji simptom. Ukupni zbroj vrijednosti je između 0-56: blagom anksioznošću smatraju se vrijednosti do 17, blagom do umjerenom anksioznošću vrijednosti od 18-24, umjerenom do teškom vrijednosti od 25-30.

## 1.6. Liječenje

Prema rezultatima autora Borkovec i Ruscio nešto manje od polovice oboljelih od GAP-a primilo je liječenje u posljednjih godinu dana (49). Pri tome, liječenje je primilo 55,8% bolesnika koji su osim GAP-a imali i neki od komorbiditeta te samo 32,4% bolesnika koji su imali isključivo GAP. Stopa liječenja bila je viša u zemljama s višim dohotkom. U većini slučajeva liječnik primarne zdravstvene zaštite isključivi je pružatelj terapije (50). U uvjetima primarne zdravstvene zaštite skrb za bolesnike iz spektra anksioznih poremećaja umjerena je do niska (51). Razina primjerenog farmakološkog liječenja je niska (25,5%), dok je razina prikladne psihoterapije, koja uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju (KBT), još niža (8,5%). Empirijski dokazi govore u prilog djelotvornosti određenih lijekova, psihoterapije ili njihove kombinacije. Početni način liječenja ovisi o odabiru bolesnika, a strategija liječenja je stepeničasta (progresija liječenja od najučinkovitijih i najsigurnijih metoda prema skupljim ili rizičnijim metodama, samo ako je to potrebno), s jasno definiranim koracima u slučaju refraktornosti na pojedini tip terapije (52-55).

### 1.6.1. Farmakoterapija

U liječenju GAP-a, dokazanu učinkovitost imaju neki antidepresivi i benzodiazepini, buspiron i pregabalin (56).

Prvom linijom liječenja smatraju se antidepresivi iz dvije skupine: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors* - SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina-norepinefrina (engl. *Serotonin-Norepineprine Reuptake Inhibitors* - SNRI). SSRI koji imaju dokazanu učinkovitost su sertralin, paroksetin, citalopram i escitalopram, a SNRI su venlafaksin i duloksetin (52, 57). U liječenju GAP-a koriste se iste doze i terapijski režimi SSRI i SNRI kao i u velikom depresivnom poremećaju. Budući da nije dokazana prednost ni jednog od navedenih antidepresiva u liječenju GAP-a, izbor liječenja ovisi o prijašnjim iskustvima bolesnika i liječnika s pojedinim lijekovima, cijeni i dostupnosti lijeka i sl. Učinkovitost tricikličkih antidepresiva slična je SSRI, ali njihova uloga u liječenju GAP-a ostaje nejasna zbog nepovoljnijeg sigurnosnog profila (57).

Benzodiazepini (diazepam, klonazepam, lorazepam, alprazolam) imaju ulogu u kratkotrajnom liječenju GAP-a (do 6 mjeseci), a trebaju se izbjegavati u dužim periodima, zbog moguće zlouporabe i razvoja ovisnosti (58).

Konačno, u bolesnika u kojih je izostao odgovor na prvu liniju liječenja, koji su iskusili neželjene učinke lijekova ili imaju komorbidno stanje koje zahtijeva modifikaciju terapije, u obzir dolaze lijekovi iz drugih skupina: buspiron, pregabalin i kvetiapin (30).

## 1.6.2. Psihoterapija

Nekoliko je psihoterapijskih tehnika empirijski evaluirano u liječenju GAP-a, uključujući kognitivno-bihevioralnu terapiju (KBT), psihodinamsku terapiju, terapiju temeljenu na pomnosti (engl. *mindfulness*) i terapiju primijenjene relaksacije. Od svih spomenutih modaliteta, KBT ima dokazanu djelotvornost. Štoviše, KBT se smatra prvom linijom liječenja GAP-a (30, 54).

KBT uključuje: 1. kognitivno restrukturiranje kako bi se pomoglo bolesnicima uočiti da je njihova zabrinutost pretjerana i kontraproduktivna; 2. liječenje izlaganjem kako bi bolesnici naučili da je moguće mijenjati njihove obrasce ponašanja koji uključuju zabrinutost i izbjegavanje; 3. trening opuštanja (30). Iako se čini kako bi, nasuprot lijekovima, učinci KBT-a trebali biti postojaniji, još uvijek nema podataka iz studija koje bi dugoročno usporedile KBT i farmakoterapiju. KBT se pokazala podesnom za pružanje mrežnim putem (internet) te se čini da bi takav način terapije mogao biti idealan za bolesnike koji nemaju pristupa terapeutu, osjećaju sram zbog bolesti ili izbjegavaju pomoć u ustanovi zbog stigmatizacije (59). Većini KBT metoda koje su dostupne putem interneta pristupa se putem individualizirane autorizacije, a seanse se sastoje od tjednih predavanja. Tečaj obično traje nekoliko tjedana, a osim predavanja uključuje i ispunjavanje praktičnih zadataka. Ishod i napredak liječenja prate se upitnicima koje ispunjavaju pacijenti.

### **1.6.3. Ostalo**

Ostaje nejasno koji je najbolji pristup liječenju bolesnika u kojih je izostao odgovor na psihoterapiju ili farmakoterapiju. Iako stručne smjernice preporučaju kombinaciju psihoterapije i farmakoterapije u rezistentnim slučajevima, a dostupni podaci podupiru ovakvu strategiju liječenja, još uvijek nema jasnih dokaza o njezinoj djelotvornosti (30).

Kao nadopunu liječenju, neki stručnjaci preporučuju provođenje higijene spavanja, koja uključuje pridržavanje rasporeda spavanja, izbjegavanje uživanja nikotina i alkohola prije sna te izbjegavanje korištenja elektroničkih uređaja prije spavanja. Na kraju, nije poznato koliko su u liječenju GAP-a učinkoviti medicinska marihuana i metode komplementarne i alternativne medicine.

### **1.7. Svrha rada**

Tijekom posljednjih 15-tak godina narastao je broj randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa (RKP) u kojima je procjenjivana djelotvornost i sigurnost metoda komplementarne i alternativne medicine (KAM) u različitim psihijatrijskim poremećajima, uključujući i anksiozne poremećaje i, specifično, GAP. Osim toga, bolesnici s GAP-om nerijekto (tipično samoinicijativno) pribjegavaju različitim terapijskim opcijama koje bi, sukladno definiciji upotrebljenoj u ovom istraživanju, pripadale kategoriji metoda KAM. Naime, poznato je da su anksiozni bolesnici skloni korištenju komplementarnih metoda te je procijenjeno da njih polovica koristi neki od komplementarnih tretmana, tj. polovica bolesnika s GAP-om istovremeno koristi konvencionalne i alternativne tretmane (60-63). Unatoč tome, nema dovoljno studija koje procjenjuju rizike i dobrobiti ovakvih kombiniranih strategija liječenja (64). Anksiozni poremećaji imaju visoku prevalenciju, rastuću incidenciju, a bolesnici nisku kvalitetu skrbi (51). Anksiozni poremećaji onesposobljuju bolesnike u više dimenzija svakodnevnog življenja, smanjuju produktivnost i povećavaju rizik nastanka drugih bolesti.

Kriteriji po kojima se u suvremenoj medicini u uporabu uvode terapijske intervencije tipično zahtijevaju opsežna klinička istraživanja koja pak, da bi se udovoljilo svim kriterijima

valjanosti, zahtijevaju i velika materijalna sredstva. Po svojoj prirodi, metode KAM su takve da se teško ili nikako ne mogu patentno zaštititi ili komercijalizirati u nekom obliku ekskluzivnosti, a posljedica je činjenica da nisu „zanimljiva“ stukturama (npr. farmaceutskoj industriji) koje bi takva sredstva i provedbu takvih istraživanja mogle osigurati. Stoga je velika većina kliničkih pokusa koji evaluiraju KAM (u bilo kojoj indikaciji) posljedica inicijative pojedinih istraživača, mala i pojedinačno nedostatna za pouzdanu (točnu i preciznu) procjenu učinaka KAM. Svrha je ovog doktorskog rada da postupcima sinteze istraživanja (engl. *research synthesis*) doprinese pozicioniranju (pojedinih) metoda KAM među terapijskim mogućnostima za GAP.

## **2. HIPOTEZA**

Neke od metoda komplementarne i alternativne medicine djelotvorne su i sigurne u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja.

### 3. CILJEVI

#### *Opći cilj*

Identificirati, vrednovati i objediniti dokaze o djelotvornosti/neštetnosti 5 glavnih skupina komplementarnih i alternativnih načina liječenja GAP-a koji se primjenjuju tijekom posljednjih 15 godina (prirodni pripravci, postupci medicine „uma i tijela“, manipulativni i na tijelu temeljeni postupci, potpuni medicinski sustavi i druge metode KAM-a).

#### *Specifični ciljevi*

1. Identificirati postojeće randomizirane kliničke pokuse (RKP, engl. *Randomized Clinical Trial*) koji procjenjuju djelotvornost i/ili štetnost KAM metoda u liječenju GAP-a.
2. Ocijeniti kvalitetu pojedinih pokusa.
3. Kvantitativno procijeniti učinkovitost i štetnost pojedinih KAM modaliteta.
4. Procijeniti trendove pojavljivanja RKP-a pojedinih KAM modaliteta tijekom posljednjih 15 godina.

## 4. METODE

Provedeno istraživanje jest sustavni pregled literature i meta-analiza randomiziranih kliničkih pokusa (RKP)

### 4.1. Kriteriji za uključivanje

U istraživanje su uključeni RKP-i koji su usporedili djelotvornost i/ili sigurnost bilo koje od KAM metoda, primijenjene same ili u kombinaciji s konvencionalnom terapijom ili drugom KAM metodom, s nekom konvencionalnom metodom, placebo/lažnim liječenjem (engl. *sham treatment*) ili stanjem bez liječenja, u odraslih osoba (18 godina i stariji) s dijagnozom GAP-a koja je postavljena u skladu s nekim od standardnih kriterija: DSM, ICD ili Kineska klasifikacija mentalnih poremećaja (engl. *Chinese Classification of Mental Disorders - CCMD*). KAM metode definirane su kao sve terapije koje nisu navedene kao standard u smjernicama britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost skrbi (engl. *National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) (65). Bolesnici su trebali biti bez psihijatrijskih komorbiditeta kao što su bipolarni poremećaj, shizofrenija ili ovisnost o drogama. Težina GAP-a trebala je biti procijenjena koristeći jednu od validiranih ljestvica procjene anksioznosti. Studije su trebale biti publicirane u cjelini, na engleskom ili njemačkom jeziku.

### 4.2. Ishodi

Primarni ishod bio je težina anksioznosti na kraju liječenja kvantificirana korištenjem ljestvice za procjenu anksioznosti koja je definirana kao „primarni instrument“ u RKP-u. Sekundarni ishodi bili su: a) udio pacijenata koji su imali povoljan odgovor na liječenje (prema definiciji u studiji) u RKP-ima čija je namjera bila olakšati simptome; za „pokuse ustezanja“ (engl. *withdrawal trials*), tj. pokuse u kojima se pacijentima s kontroliranom simptomatologijom terapija mijenja u pokusnu/kontrolnu terapiju kako bi se procijenila sposobnost prevencije relapsa bolesti odgovarajući ishod bio je rizik relapsa; b) incidencija ili stopa incidencije neželjenih događaja.



### 4.3. Izvori informacija i pretraživanje literature

Pretraženo je šest elektroničkih izvora [Medline dotupan na javnoj platformi PubMed, Web of Science – svi podaci dostupni hrvatskoj akademskoj zajednici, određene baze podataka dostupne hrvatskoj akademskoj zajednici na platformi EBSCO (Academic Search Complete, CINHAL i ERIC), Scopus – Health Sciences, Google Scholar i sva Cochrane Library] završno s ožujkom 2017. g., koristeći sljedeće ključne riječi: “*generalized anxiety*” OR “*generalized anxiety disorder*” AND “*randomized trial*” (“generalizirana anksioznost” ILI “generalizirani anksiozni poremećaj” I “randomizirani pokus”). Ovako široka i nespecifična strategija korištena je kako bi se osigurab uključivanje svih relevantnih studija i svih KAM intervencija. Također, ručno smo pretražili popise referenci identificiranih publikacija i prethodno objavljenih sistematskih pregleda. Samo publicirani podaci korišteni su u ovom doktoratu. U slučaju višestrukih publikacija istog pokusa, korišteni su najpotpuniji podaci.

### 4.4. Odabir studija i ekstrakcija podataka

Koristeći prethodno definiranu strategiju i kriterije uključivanja, pretraživanje literature, odabir studija i ekstrakciju podataka provela su nezavisno dva istraživača. Jedan istraživač unosio je podatke u prethodno definirani obrazac, a drugi istraživač provjeravao je točnost unosa. Nesuglasice su rješavane konsenzusom. Sljedeći podaci ekstrahirani su iz svakog pokusa: 1) podaci o bolesnicima (broj, dob, spol po skupini, dijagnostički kriteriji); 2) podaci o pokusu (nacrt, trajanje); 3) podaci o intervenciji (vrsta, doza i režim doziranja/način primjene); 4) prethodno definirani primarni i sekundarni ishodi. Za vrijednosti težine anksioznosti na kraju liječenja (studije), podaci su ekstrahirani kao srednja vrijednost $\pm$ SD za broj bolesnika koji je bio naveden u studiji; za proporciju bolesnika s odgovorom na terapiju i incidenciju neželjenih događaja, podaci su ekstrahirani kao n/N koristeći sve pacijente koji su primili dodijeljenu terapiju kao nazivnik; za rizik relapsa podaci su ekstrahirani kao mjera učinka. Ekstrakcija podataka o ishodima provedena je koristeći metodologiju kolaboracije Cochrane (engl. *Cochrane Collaboration*) (66).

## 4.5. Procjena rizika sustavne greške (kvaliteta studija)

Bez zasljepljivanja, dvoje istraživača nezavisno je ocjenjivalo kvalitetu studija koristeći Alat za procjenu rizika sustavne greške kolaboracije Cochrane (engl. *Cochrane Collaboration Risk of bias tool*) (66), kako bi se ocijenili kvaliteta randomizacije, prikrivanja alokacije (sustavna greška u postupku uzorkovanja), zasljepljivanje sudionika i osoblja (sustavna greška u izvedbi pokusa), zasljepljivanje procjene ishoda (sustavna greška u detekciji rezultata), potpunost podataka o ishodima (sustavna greška uslijed osipanja ispitanika) i potpunost izvještavanja. Nesuglasice su razriješene konsenzusom.

## 4.6. Sinteza podataka (meta-analiza)

Za generiranje objedinjenih procjena razlika između tretmana (engl. *pooled estimates*) iz pokusa s izravnim usporedbama predviđena je standardna meta-analiza nasumičnih efekata (engl. *random-effects meta-analysis*): ponderirana ili standardizirana (engl. *Weighted Mean Difference, WMD*, ili *Standardized Mean Difference, SMD*) razlika aritmetičkih srednjih vrijednosti za rezultate anksioznosti na kraju liječenja (studije); omjer izgleda (engl. *Odds Ratio, OR*, Mantel-Haenszel metodom) za proporcije ispitanika s terapijskim odgovorom ili proporcije bolesnika s neželjenim učincima; objedinjen rizik relapsa metodom inverzne varijance logaritma rizika (engl. *inverse variance*). Korištena je Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman korekcija za standardnu pogrešku procjene budući da je nepristranija od standardne DerSimonian-Laird metode (67). Samo je jedna KAM metoda [oralni pripravak ekstrakta Kava Kava (*Piper methysticum*)] ocijenjena u više od tri pokusa istog dizajna i usporedne terapije (placebo), ali je broj studija i pacijenata bio malen i procjene su bile neprecizne i izrazito heterogene. Stoga je provedena eksplorativna analiza u pokušaju poboljšanja procjene tako da je uključen dodatni krak ispitanika liječenih Kava Kava-om (iz pokusa s aktivnom kontrolom) i dodatni placebo krakovi (iz RKP-a s drugim biološki utemeljenim KAM terapijama uspoređenih s placebo) (68). U tu svrhu korišten je pristup temeljen na rekonstruiranim podacima na razini pacijenata (69). Za binarne ishode, studija se rekonstruirala tako da se za svakog bolesnika u studiji unese varijabla-oznaka studije, varijabla koja predstavlja tretman i varijabla koja predstavlja ishod. Za kontinuirane ishode (prikazani

kao srednja vrijednost $\pm$ SD), studija se rekonstruira tako da se (uz identifikaciju studije i ispitanika) za svaki krak unosi uzorak iz normalne distribucije s tim parametrima ( $n$ =broj ispitanika po kraku) i razlika u srednjoj vrijednosti (SD) simuliranog uzorka nasuprot podacima iz studije podešava se koristeći linearnu transformaciju (69). U osnovi, metoda pruža (teorijsku) mogućnost meta-analize individualnih podataka. Kovarijate na razini bolesnika nisu dostupne, ali se mogu zamijeniti prosječnim vrijednostima po kraku (69). Metoda čuva randomizaciju, dopušta da svaki bolesnik doprinosi jednako procjenama i omogućava uključivanje studija s dva i više krakova kako bi se dobile izravne, neizravne, procjene na razini krakova i kombinirane procjene (69). Generalno rečeno, metoda omogućuje da se podaci analiziraju kao da dolaze iz jedne studije s time da uzima u obzir heterogenost studija – situacija je identična analizi podataka iz jedne multicentrične studije koja uzima u obzir heterogenost podataka koji dolaze iz različitih centara. Izvorno, metoda je generalizacija meta-analize s fiksnim učinkom (engl. *fixed-effect meta-analysis*) i koristi jednostavnu logističku (za binarne ishode) ili linearnu regresiju (za kontinuirane ishode). Međutim, obzirom na kliničku heterogenost uključenih studija smatrano je prikladnijim primijeniti analizu nasumičnih učinaka primjenom generaliziranih linearnih miješanih modela za binarne podatke ili generalnih linearnih miješanih modela za kontinuirane podatke sa studija\*tretman interakcijom kao nasumičnim efektom (izvorom heterogenosti), s podešavanjem ili bez podešavanja za početne prosječne vrijednosti anksioznosti po kraku i trajanje studije u tjednima (meta-regresija) (70, 71). U standardnoj meta-analizi, heterogenost učinaka (razlika između tretmana od studije do studije) kvantificirana je varijancom učinka ( $\tau^2$ ) i indeksom nekonzistencije [ $I^2$  – definira udio stvarne razlike između efekata u ukupnoj heterogenosti (stvarna + slučajna)], te, gdje su objedinjene najmanje 3 studije, izračunom intervala predikcije (engl. *Prediction Intervals, PI*) što je najbolji pokazatelj heterogenosti rezultata (72). U meta-analizi u linearnim modelima (izravne, neizravne i usporedbe na razini krakova studija, te kombinirane usporedbe), mjera heterogenosti bila je varijanca rezultata u studija\*tretman podskupinama ( $\tau^2$ ) i interval predikcije. Indeks nekonzistentnosti u takvoj analizi ne postoji, jer se podaci analiziraju kao da su iz jedne studije.

Koristili smo CMA inačicu 3 (Biostat Englewood, NJ, USA) za standardnu meta-analizu i SAS za Windows 9.4 (SAS Inc., Cary, NC, USA) za analizu temeljenu na modelu (*proc glimmix* za binarne i *proc mixed* za kontinuirane podatke).

## 4.7. Vrednovanje dokaza

Sukladno ciljevima disertacije, namjera je bila da se za svaki od evaluiranih KAM tretmana objedine opažanja (rezultati RKP-a) kako bi se, uzimajući u obzir njihovu kvalitetu i rezultate, objektivno procijenilo u kolikoj mjeri (ne)podupiru tvrdnje da je predmetni tretman djelotvoran i siguran u liječenju GAP-a; drugim riječima, da se vrednuje razina **dokaza** (dokaz = skup empirijskih opažanja koja podupiru tvrdnju). U tu je svrhu namjera bila koristiti sustav vrednovanja GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (73, 74) koji je danas općeprihvaćen sustav vrednovanja terapijskih intervencija i primijenjuje se, primjerice, pri izradi stručnih smjernica. GRADE vrednuje kvalitetu ili razinu dokaza i donosi *vrijednosi sud* o tome kolika je **razina (ne)sigurnosti** da je opažanjem procijenjeni učinak (efekt) tretmana doista sukladan stvarnom (populacijskom) stanju. Sukladno tome, dokazima *visoke kvalitete* smatraju se oni koji daju visoku sigurnost da procijenjeni efekt zaista odgovara stvarnom stanju (populacijskom efektu), a kvaliteta dokaza opada kako raste razina nesigurnosti (**tablica 1**).

**Tablica 1.** GRADE sustav vrednovanja kvalitete dokaza (74).

Kvaliteta dokaza	Opis/definicija
Visoka (⊕⊕⊕⊕)	Visoka sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu. Nije vjerojatno da će nove studije izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Umjerena (⊕⊕⊕○)	Umjerena sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt vjerojatno je blizu procjene, ali mogao bi biti i različit. Nove studije mogle bi promijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Niska (⊕⊕○○)	Niska sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt mogao bi biti bitno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) vjerojatno će izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
Vrlo niska (⊕○○○)	Posve je nesigurno da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni je efekt vrlo vjerojatno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) sasvim sigurno će izmijeniti procjenu/pouzdanost procjene.

Ovi se vrijednosni sudovi temelje na nekoliko kriterija (73, 74):

- **Opazanja (studije) na kojima se temelji vrednovanje.** Vrednovanje se može temeljiti na *primarnim* studijama (npr. RKP), ili na objedinjenim rezultatima većeg broja primarnih studija (meta-analiza). Od primarnih studija, GRADE načelno smatra da samo RKP imaju potencijal da daju pouzdanu procjenu efekata (potencijal za visoku kvalitetu - ⊕⊕⊕⊕), odnosno, da meta-analize takvih studija imaju taj potencijal. Sve druge vrste primarnih studija terapijskih intervencija (nerandomizirane usporedbe, opservacijske studije i sl.), odnosno njihove meta-analize, imaju znatno manji potencijal da poluče pouzdane procjene efekata, te, prema GRADE sustavu, u najboljem slučaju mogu dati nisku razinu (⊕⊕FF) kvalitete dokaza (ostaje znatna razina nesigurnosti oko toga je li procjena sukladna stvarnom populacijskom stanju).
- **Kvaliteta opazanja (studija) na kojima se temelji vrednovanje.** Iako RKP nose potencijal „visoke kvalitete dokaza“ (pouzdanu procjenu), neadekvatna kvaliteta odnosno relevantan rizik sustavne greške (bilo kojeg tipa) taj potencijal mogu umanjiti – za „jednu razinu“ (manji rizik) ili čak za dvije (veći rizik). Slično tome, pouzdanost procjene stvarnog efekta na temelju meta-analize može biti znatno umanjena ako primarne studije imaju (manji ili veći) rizik sustavne greške.
- **(Ne)preciznost procjene.** I RKP i meta-analize RKP mogu dati *neprecizne* procjene efekta. Nepreciznost procjene karakteriziraju široki intervali pouzdanosti oko procjene. Primjerice, za neki relativni rizik (RR), intervali procjene koji se protežu od „>25% lošije do >25% bolje“ smatraju se „nepreciznima“, jer obuhvaćaju vrijednosti koje, s jedne strane, znače „klinički značajno bolje“ a s druge strane, znače „klinički značajno lošije“. Tako za neki tretman koji ima namjeru smanjiti smrtnost, RR=1.10 (95%CI 0,70-1,50) kaže da se procjena učinka tretmana proteže od „30% manja smrtnost do 50% veća smrtnost“. Ovisno o opsegu nepreciznosti procjene, kvaliteta dokaza (pouzdanost) može se umanjiti za jednu do dvije razine. Posebnu stavku vezanu za nepreciznost procjene predstavlja **fragilnost** procjene. Koncept se posebno odnosi na studije u kojima je ishod binarna varijabla (proporcija) (npr. odgovor /nema odgovora) i izražen je posebno u malim studijama (RKP) i/ili studijama s malim brojem događaja. U takvim situacijama jedan događaj manje ili više (što može biti i sasvim slučajno) može u potpunosti izmijeniti zaključak Primjerice, u RKP se tretman A

( $n=7$ ) uspoređuje s B ( $n=6$ ). U skupini A, proporcija odgovora je 6/7 a u skupini B 2/6. Efekt tretmana izražen kao relativni rizik iznosi  $RR=2,57$  (95%CI 0,99-9,06,  $P=0,053$ ), te govori da „nije dokazana djelotvornost tretmana A“. Uz samo jedan događaj manje u skupini B (1/6 umjesto 2/6), efekt tretmana A iznosi  $RR=5.14$  (95%CI 1,33-29,0), te govori da je „tretman A djelotvoran“.

- **(Ne)konzistencija.** Kada se dokaz vrednuje na temelju većeg broja primarnih RKP (ili njihove meta-analize), konzistentima se smatraju nalazi u kojima u svim primarnim studijama odnos dva uspoređena (ista) tretmana „ide u istom smjeru“ i procjena efekta je po svojem iznosu slična. U meta-analizi, nekonzistentnost rezultata kvantificira se varijancom efekata (razlika između tretmana od studije do studije) ( $\tau^2$ ) i indeksom nekonzistencije ( $I^2$ ). No, vjerojatno najbolji pokazatelj varijabilnosti (heterogenosti) efekata iz pojedinačnih studija su intervali predikcije. Uz tu *statističku* nekonzistenciju, važna je i klinička heterogenost primarnih studija: objedinjene procjene razlike dva ista tretmana u različitim ali sličnim indikacijama ili pak u različito oblikovanim primarnim studijama nemaju smisla. U pojedinačnoj studiji, nekonzistentnost rezultata odnosi se na različit odnos dva uspoređena tretmana u pogledu dva (slična) ishoda koji mjere učinak. Primjerice, u RKP-u koji uspoređuje novi tretman A za karcinom pluća sa standardnim tretmanom B, tretman A značajno smanjuje rizik smrti ili progresije bolesti (engl. *progression-free survival*), a povećava rizik smrti bilo kojeg uzroka (engl. *overall survival*). Ovisno o opsegu nekonzistentnosti procjene, kvaliteta dokaza (pouzdanost) može se umanjiti za jednu do dvije razine.

- **(Ne)izravnost.** U RKP-u, neizravnom se smatra usporedba dva tretmana ako se, primjerice: a) uspoređuju u jednoj indikaciji (bolesti) a zaključak se odnosi na drugu, sličnu bolest (npr. različiti entiteti anksioznosti); b) ako se uspoređuju na temelju nekog surogatnog ishoda da bi se zaključilo o njihovoj razlici u nekom konačnom kliničkom pokazatelju: primjerice, u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, uspoređuju se na temelju promjena ejekcijske frakcije lijeve klijetke, a zaključuje se o razlici u riziku hospitalizacija i/ili smrtnosti. Kada se radi o objedinjenim rezultatima većeg broja primarnih RKP-a (meta-analiza), osim navedenih situacija, neizravnost je posebno problem u tzv. mrežnim meta-analizama kada su za dva tretmana moguće samo neizravne usporedbe (meta-analiza nije kombinacija RKP-a s izravnim usporedbama u kojima se „dodatne informacije“ crpe iz

neizravnih usporedbi). Ovisno o opsegu neizravnosti procjene, kvaliteta dokaza (pouzdanost) može se umanjiti za jednu do dvije razine.

Ukupno, dakle, RKP ili meta-analiza RKP-a mogu predstavljati dokaz visoke kvalitete koji daje pouzdanu procjenu stvarnog efekta (učinka, razlike između tretmana), ali i materijal na temelju kojega se ne može ništa pouzdano zaključiti.

Iako sveukupno razmjerno velik, broj indentificiranih RKP-a za pojedinačne KAM tretmane bio je malen (1-2 RKP-a po tretmanu) pa je bilo besmisleno formalno vrednovati dokaze sustavom GRADE. Međutim, za svaki od identificiranih tretmana vrednovana je razina pouzdanosti odnosno (ne)sigurnosti kojom je procijenjen „stvarni učinak“, pri čemu su uvažavana načela GRADE sustava: uzet je u obzir rizik sustavne greške RKP, trajanje RKP-a (GAP je kronični poremećaj i RKP kratkog trajanja, primjerice nekoliko tjedana, teško da mogu dati pouzdane procjene), konzistentnost rezultata (npr. između dva ili više RKP-a) i preciznost/fragilnost procjena. Kako je rečeno, ovaj je zadnji kriterij usko povezan s veličinom uzorka (broj bolesnika u studiji), budući da je preciznost procjene bilo kojeg populacijskog parametra upravo obrnuto proporcionalna veličini uzorka. Ne postoji jedinstvena definicija što je to „velika“ ili „mala“ (ili „srednje velika“) studija, no izvjesno, RKP s brojem bolesnika koji ima malu vjerojatnost (snagu, engl. *power*) detektirati kao ne-slučajnu neku malu ali potencijalno klinički važnu razliku, primjerice, između predmijevano aktivnog tretmana i placeba: a) ne može, „negativnim rezultatom“, isključiti mogućnost da je ispitivani tretman djelotvoran; b) može detektirati samo veliku razliku između tretmana koja vrlo vjerojatno uvelike odstupa od stvarnog stanja. Time je pouzdanost procjene stvarnog efekta uvelike kompromitirana. Upravo stoga, svaki racionalno oblikovan RKP u svojoj pripremi uključuje i izračun broja bolesnika potrebnih za određenu vjerojatnost detekcije učinaka (razlika) određene veličine (tj. za željenu snagu testa). Sve je navedeno uzeto u obzir u nastojanju racionalnog sveukupnog vrednovanja. Nadalje, u velikom broju indentificiranih RKP-a uočena je značajna metodološka (i logička) greška: pojedini od KAM tretmana uspoređeni su s nekim standardnim tretmanima, te je na temelju izostanka „statističke značajne razlike“ zaključeno kako je KAM tretman djelotvoran (jer se „ne razlikuje“ od standardnog). Takvi su zaključci posve neutemeljeni: nepostojanje kliničke važne razlike između ispitivanog KAM tretmana i nekog standardnog tretmana (i time, djelotvornost KAM tretmana) može se zaključiti samo u RKP-ima koji su oblikovani da formalno testiraju

hipotezu neinferiornosti ili pak terapijske ekvivalencije, s jasno (pre)definiranim granicama prihvatljivost razlike. Uz to, svi takvi RKP-i, da bi zaključci koji se na temelju njih donose bili valjani, moraju udovoljiti i načelu osjetljivosti (engl. *assay sensitivity*) – moraju moći jasno pokazati da izostanak praktično važne razlike doista jest dokaz podjednake djelotvornosti, a ne dokaz podjednake nedjelotvornosti. Tipično, u bolestima poput anksioznih poremećaja, to znači da bi morali uključiti i bolesnike na placebo (ili, eventualno, bez bilo kakvog tretmana).

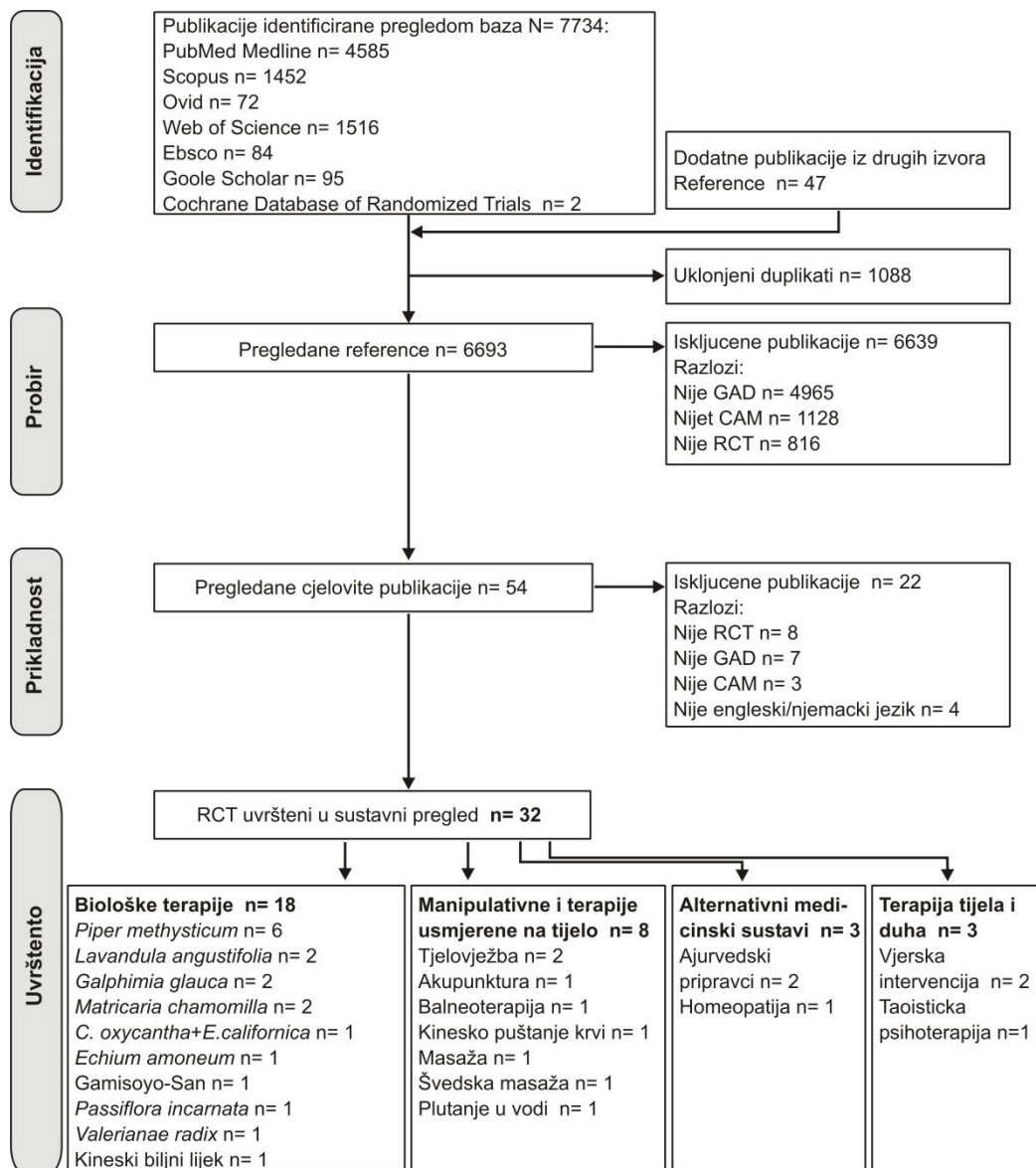
Slijedom navedenog, i po navedenim kriterijima, u vrednovanju dokaza, kako je rečeno, nije bilo moguće provesti formalnu klasifikaciju sukladno GRADE sustavu (tablica A), no za svaki je tretman ocijenjena i obrazložena razina (ne)pouzdanosti procjena i (ne)mogućnost određenih zaključaka o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti/podnošljivosti.



## 5. REZULTATI

### 5.1. Uključene studije

Od 7781 identificiranih studija (7734 iz elektroničkih baza, 47 iz popisa literature uključenih studija) (**slika 2**), pregledano ih je 6693 nakon provedenog postupka deduplikacije. U punome tekstu pribavljene su 54 studije, pri čemu su 22 isključene iz daljnje obrade (popis isključenih referenci nalazi se u prilogu). U analizu su konačno uključena 32 randomizirana klinička pokusa (RKP) (**slika 1**) (75-106). Većina publikacija ( $n=18$ ) evaluirala je biološki temeljene terapije (75-92), tj. oralne biljne pripravke s ekstraktima Kava Kava-e (*Piper methysticum*), lavande (*Lavandula angustifolia*), Galphimia glauca i kamilice (*Matricaria chamomilla*) u više od jednog pokusa (**slika 2**). Manipulativne i na tijelu temeljene terapije evaluirane su u 7 (93-99), a alternativni medicinski sustavi (100-102) i terapije uma i tijela (103-105) u po 3 pokusa svaki (**slika 2**).



**Slika 2.** PRISMA dijagram.

CAM – komplementarna i alternativna medicina (engl. *Complementary and Alternative Medicine*); GAD – generalizirani anksiozni poremećaj (engl. *Generalized Anxiety Disorder*); Gamisoyo-San – korejski biljni pripravak, mješavina 10-tak biljnih pripravaka; RCT – randomizirani klinički pokus (engl. *Randomized Controlled Trial*); *C. oxycantha* – *Crataegus oxycantha*; *E. californica* – *Eschscholtzia californica*

## 5.2. Karakteristike i kvaliteta studija (rizik sustavne greške)

Sve uključene studije, osim jedne (79), bile su pokusi usporednih grupa različitog trajanja (do 24 tjedna) i žene su pretežno bile u većini (**tablica 2**). Biološki temeljene terapije korištene su u pravilu kao monoterapija osim u dva pokusa gdje su bile dodatna terapija (88, 92) (**tablica 2**). Samo dvije studije (79, 92) nisu bile dvostruko slijepe (**tablica 2**). Jedan pokus (86) bio je pokus ustezanja, dok su drugi uključivali simptomatske pacijente bez terapije (**tablica 2**) i HAM-A skala bila je primarni alat procjene težine simptoma (**tablica 2**). Samo 2 od 12 pokusa drugih intervencija bili su dvostruko slijepi (93, 101) (**tablica 2**), a daljnja tri bila su slijepa s obzirom na osobu koja procjenjuje ishod (97, 98, 100) (**tablica 2**). Evaluirane su raznolike intervencije od koji je samo „vjerska intervencija“ evaluirana u više od jednog pokusa (105, 106) (**tablica 2**).

Glavni problemi prosudbe kvalitete bili su vezani za sustavnu grešku provedbe („*open-label*“ pokusi, tj. oni u kojima nema zasljepljivanja ni istraživača ni sudionika), manjak eksplicitne izjave o zasljepljivanju procjene ishoda (sustavna greška detekcije), posebice u „*open-label*“ pokusima (**tablica 2**) i sustavna greška osipanja. Četiri pokusa (83, 84, 92, 94) imala su visoki rizik sustavne greške osipanja a razina rizika bila je nejasna u daljnih 6 pokusa (77, 85, 91, 95, 103, 104). Detaljna procjena kvalitete prikazana je na **slici 2**. Kriteriji po kojima je pojedinoj studiji dodijeljena ocjena rizika sustavne greške tablično su prikazani u dodatku.

**Tablica 2.** Glavne značajke uključenih randomiziranih kliničkih pokusa.

Glavne značajke studije			Ispitanici		Terapije , broj randomiziranih bolesnika		Procjena	
Autor, godina (referenca)	Dijag. Kriteriji	Dizajn	Žene (%)	Dob (god.) X±SD; ili raspon	Test - dnevna doza (osim ako nije drugačije navedeno)	Kontrola	Primarna	Sekundarna
<b>Biobški temeljene terapije</b>								
Volz 1996 <sup>75</sup>	DSM-III-R	24 tj., DS, usporedni, 2kraka	73	53,9±16,3	Kava Kava ekstrakt 3x70 mg kava-laktona; n=52	PBO n=49	HAM-A	HAM-A rezultati, CGI, SCL-90-R, Bf-S
Malsch, 2001 <sup>76</sup>	DSM-III-R	5 tj., DS, usporedni, 2 kraka	37,5	21 -75	Kava Kava ekstrakt 1x35 do 3x70 mg kava-laktona; n=20	PBO n=20	HAM-A, Bf-S	EAAS, CGI
Connor 2002 <sup>77</sup>	DSM-IV	3 tj., DS, usporedni, 2 kraka	82	51,7±11,6; 31-75	Kava Kava ekstrakt 2x70 do 2x140 kava-laktona; n=19	PBO n=18	HAM-A, HADS	SARA
Sarris 2013 <sup>78</sup>	DSM-IV	6 tj., DS, usporedni, 2 kraka	65	30,1+8,8	Kava Kava ekstrakt 2x60 do 2x120 mg kava-laktona; n=27	PBO n=31	HAM-A	BAI, MADRS
Wheatley 2001 <sup>79</sup>	DSM-IV	2 tj., otvoreni, 2x2 „cross-over“, N=24	37,5	41,4±13,2; 23-66	Kava Kava ekstrakt 1x120 mg kava-laktona	Kava ekstrakt 3x45 mg	HAM-A	
Boerner 2003 <sup>80</sup>	ICD-10	8 tj., DS, usporedni, 3 kraka	84,3	20 - 71	Kava Kava ekstrakt 1x120 mg kava-laktona; n=43	BUSP 2x5 mg n=43 OPIP 2x50 mg n=43	HAM-A	BOEAS, SAS, CGI, Bf-S, SF-B, AL
Woelk 2010 <sup>81</sup>	DSM-IV	6 tj., DS, usporedni, 2 kraka	76,6	21-65	<i>Lavandula angustifolia</i> ekstrakt 1x80 mg; n=40	LORAZ 1x0,5 mg n=37	HAM-A	CGI, SAS, PSWQ-PW, Sf-36, Dnevnik spavanja
Kasper 2014 <sup>82</sup>	DSM-IV-TR	10 tj., DS, usporedni, 4 kraka	71,4	45,8±12,0	<i>Lavandula angustifolia</i> ekstrakt 1x160 mg; n=128 ili 1x 80 mg; n=135	PAROX 1x20 mg n=137 PBO n=136	HAM-A	CAS, HAM-D, CGI, SDS, Sf-36, PWC-20
Herrera 2007 <sup>83</sup>	DSM-IV	4 tj., DS, usporedni, 2 kraka	76,9	37,8±11,3	<i>Galphimia glauca</i> ekstrakt 2x1 348 µg galphimin B; n=72	LORAZ 2x1 mg n=80	HAM-A	CGI, PGE
Herrera 2012 <sup>84</sup>	DSM-IV	12 tj., DS, usporedni, 2 kraka	85,3	40±10,8	<i>Galphimia glauca</i> ekstrakt 2x1 do 2x2 175 µg galphimin B; n=94	LORAZ 2x1 to 2x2 0,5 mg; n=97	HAM-A	CGI, PGI, podnošljivost
Amsterdam 2009 <sup>85</sup>	DSM-IV	8 tj., DS, usporedni, 2 kraka	49,7	45,7±12,8	Ekstrakt kamilice 1x1 do 5x1 2,6 mg apigenin; n=28	PBO n=29	HAM-A	BAI, PGWB, CGI-S, podnošljivost
Mao 2016 <sup>86</sup>	DSM-IV	25 tj., ustezanje, DS usporedni, 2 kraka	69,9	47,3±15,4	Ekstrakt kamilice 3x16 mg apigenin; n=46	PBO n=47	CGI-S, SCID-I	GAP-7, PGWB, HAM-A, BAI, TESS
Hanus 2004 <sup>87</sup>	DSM-III-R	12 tj., DS, usporedni, 2 kraka	81	44,6; 18-82	<i>Cratageus oxyacantha</i> 75 mg + <i>Eschscholtzia californica</i> 20 mg ekstrakti + Mg <sup>2+</sup> 75 mg 2x2 kapsule; n=130	PBO= 134	HAM-A	Samoprocijenjeni VAS rezultat, CGI
Sayyah 2011 <sup>88</sup>	DSM-IV-TR	8 tj., „add-on“, DS, usporedni, 2 kraka	48,6	25,5±3,3	<i>Echium amoneum</i> 3x750 mg ekstrakt+ FLUOX 1x20 mg; n=19	PBO + FLUOX 1x20 mg n=18	HAM-A	
Park 2014 <sup>89</sup>	DSM-IV	8 tj., DS, usporedni, 3 kraka	76,2	39,2±11,4	Miješani ekstrakt <sup>a</sup> 10 biljaka 3x7,7g Pojedinačna ekstrakcija; n=49 Simultana ekstrakcija; n=49	PBO n=49	HAM-A	K-STAI, PSQI, K-BDI, SCL-90-R, WHO-QOL-BREF

Akhondzadeh 2001 <sup>90</sup>	DSM-IV	4 tj., DS, usporedni, 2 kraka	55,6	19-47	<i>Passiflora incarnata</i> ekstrakt 1x45 drops; n=18	OXAZ 1x30 mg n=18	HAM-A		
Andreatini 2002 <sup>91</sup>	DSM-III-R	4 tj., DS, usporedni, 3 kraka	52,8	41,1±9,3	Ekstrakt valerijane 1-3x50 mg; n=12	DIAZ 1-3x2.5 mg n=12 PBO n=12	HAM-A	STAI	
Wang 2012 <sup>92</sup>	DSM-IV	24 +24 tj, ustezanje, otvoreni, usporedni, dodatna terapija, 2 kraka	43,9	37,3±13,0	Kognitivna terapija + 2x10 g prah mješavine 14 biljaka; n=93	Kognitivna terapija + PAROX 1x20 do 1x60 mg n=109	HAM-A, SAS		
<b>Manipulativne i terapije temeljene na tijelu</b>									
Eich 2000 <sup>93</sup>	ICD-10	4 tj., DS, usporedni, 2 kraka	57,1	43,1±13,5	Akupunktura x10; n=7	Lažna akupunktura; n=6	CGI	HAM-A, HAM-D, Bf-S, B-L	
Merom 2008 <sup>94</sup>	DSM-IV	8 tj., otvoreni, usporedni, 2 kraka	78,4	39,0±11,9	Vježbanjem pojačana kognitivno bihevioralna terapija; n=11	Kognitivno bihevioralna terapija + edukacijski sastanci; n=15	DASS-21	Hodanje za "rekreaciju"	
Dubois 2010 <sup>95</sup>	DSM-IV	8 tj., otvoreni, usporedni, 2 kraka	76,4	51,7±11,4	Balneoterapija dnevno 3 tjedna; n=117	PAROX 20-50 mg/dan; n=120	HAM-A	MADRS, CGI-S, CGI-I, BATE, STAI	
Sherman 2010 <sup>96</sup>	DSM-IV	12 tj., otvoreni, usporedni, 3 kraka	76,5	42,9±11,4	Terapijska masaža x10; n=22	Termoterapija x10; n=23 Opuštajuća masaža x10; n=22	HAM-A	STAI, HAM-D, QIDS-SR, POMS, Q-LES-Q	
Herring 2012 <sup>97</sup>	DSM-IV	6 tj., „assessor B“, usporedni, 3 kraka	100	23,5±9,9	Vježbanje dva puta tjedno: aerobno n=10 ili otpor n=10	Bez liječenja (odgođeno liječenje); n=10	ADIS-IV	PPSQ, PSQW, BDI-II	
Ma 2013 <sup>98</sup>	CCMD-3	4 tj., „assessor B“, usporedni, 2 kraka	45,7	22-64	Kinesko puštanje krvi tri puta/tj. + PAROX 20 mg/day; n=35	PAROX 20 mg/day; n=35	SAS	SAS stopa učinkovitosti	
Jonsson 2016 <sup>99</sup>	NA	24-tj., otvoreni, usporedni, 2 kraka	72	43,0±13,4	Flotacija in solju zasićenoj vodi x12 tokom 4 tj; n=25	Bez liječenja (odgođeno liječenje); n=25	GAP-Q-IV, PSWQ	MADRS-S, PSQI, DERS, MAAS, EDN	
Rappaport 2016 <sup>100</sup>	DSM-IV	12 tj., „assessor B“, usporedni, 2 kraka	75	36,7±16,8	Švedska masaža dnevno; n=23	Varka (lagani dodir); n=24	HAM-A	STAI, HAM-D, QIDS-SR, POMS, Q-LES-Q	
<b>Alternativni medicinski sustavi</b>									
Bonne 2003 <sup>101</sup>	DSM-IV	10 tj., DS, usporedni, 2 kraka	59,1	46,1±12,9	Homeopatski oralni pripravak 1x dan; n=22	PBO; n=22	HAM-A	HAM-D, BDI, STAI, BSI, PGWB, VAS	
Tubaki 2012 <sup>102</sup>	DSM-IV TR	4 tj., otvoreni, usporedni, 3 kraka	18,1	28,2±5,7	Ayurvedski oralni pripravak <sup>b</sup> 2x100 mg/dan n=24; Oralni+ kapanja medicinskog ulja na čelo (1. tjedan); n=24	CLONAZ 0.25 + 0.5 mg/day; n=24	HAM-A, CGI-I, BAI	BDI, ESS, WHO-QoL-BREF, CGI-S, CGI-I	
Gupta 2014 <sup>103</sup>	DSM-IV TR	11 tj., jednostruko slijepi <sup>c</sup> usporedni, 2 kraka	54,4	NA	Ayurvedski oralni pripravak 3 x 1g/dan; n=57	Placebo; n=57	HAM-A		
<b>Terapije uma i tijela</b>									
Zhang 2002 <sup>104</sup>	CCMD-2-R	24 tj., otvoreni, usporedni, 3 kraka	44,1	34,8±11,3	Kineska kognitivna psihoterapija(CTCP) 1-2 puta/tj.; n=46	DIAZ ek. 10-20 mg/day; n=48 DIAZ ek. + CTCP; n=49	SCL-90	EPQ, CSQ, Tip A skala osobnosti	
Koszycki 2010 <sup>105</sup>	DSM-IV	12 tj., otvoreni, usporedni, 2 kraka	59,1	43,5±14,4	Duhovno utemeljena intervencija vjerska 1/tj.; n=11	Kognitivno bihevioralna terapija 1/tj.; n=11	HAM-A, PSWQ	CGI-S, IUS, BDI, SAS-SR,	

Koszycki 2014 <sup>106</sup>	DSM-IV	12 tj., otvoreni, usporedni, 2 kraka	65,2	42,4±16,6	Duhovno utemeljena intervencija vjerska 1/tj.; n=11	Suportivna psihoterapija 1/tj.; n=12	HAM-A, PSWQ	CGI-S, IUS, BDI, SAS-SR, DSES, AUIE
---------------------------------	--------	---	------	-----------	--	---	----------------	---

<sup>a</sup>Korejski biljni preparat Gamisoyo-San

<sup>b</sup>Ajurvedski oralni preparat *Manasamitra Vataka*; medicinsko ulje koje se kapa na čelo nazvano *Shirodhara*.

<sup>c</sup>Jednostruko slijepo – nejasno radi li se o pacijentima ili istraživačima/procijenteljima ishoda. Ayurvedski lijek *Sarasvata choorna*.

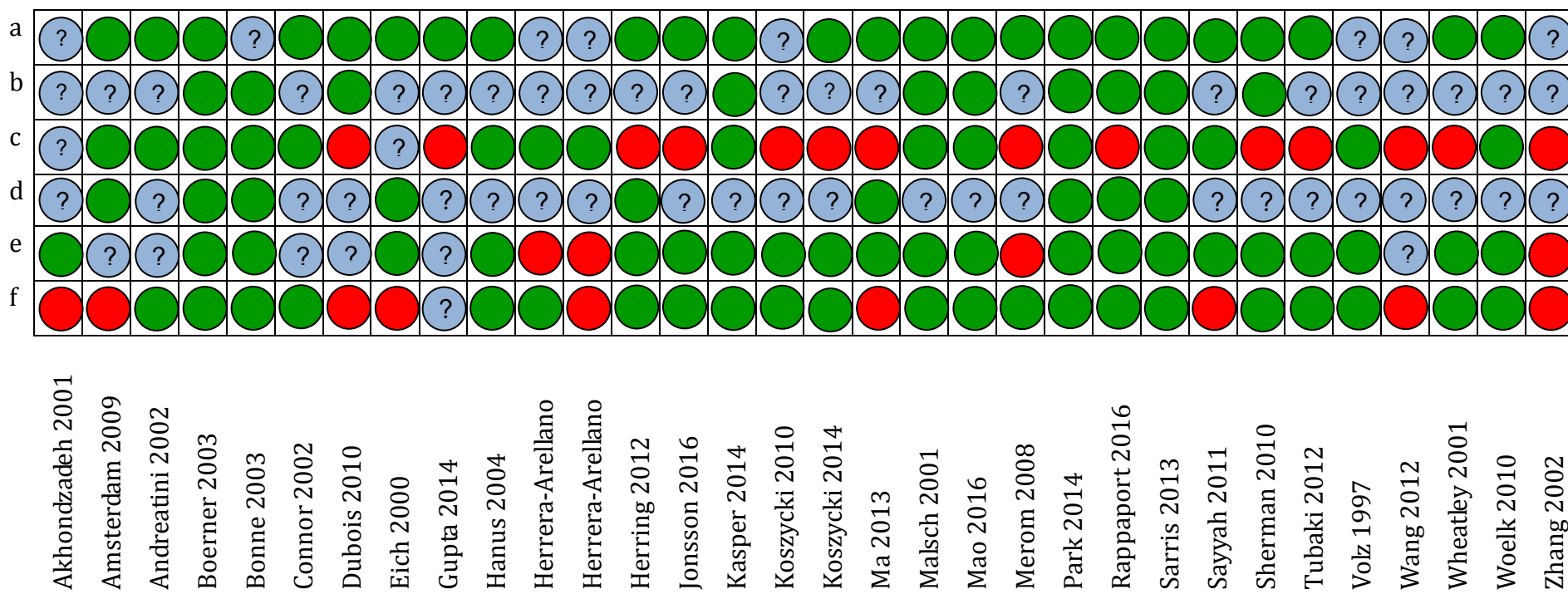
“Assessor B” – zaslijepljeni procjenitelj (engl. *assessor-blind*); BUSP – buspirone; CCMD – kineski klasifikacijski i dijagnostički kriteriji mentalnih bolesti (engl. *Chinese Classification and Diagnostic Criteria for Mental Disorders*) (2. izdanje, revdirano; 3. izdanje); CLONAZ – klonazepam; DS – dvostruko slijepo; DIAZ – diazepam; DSM (III, III-R, IV, IV-TR) – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*) (3., 4. izdanje, revizija, tekstualna revizija); ek.- ekvivalent (doza bilo kojeg benzodiazepina, ekvivalentna navedenoj dozi diazepamama); FLUOX – fluoksetin; ICD – međunarodna klasifikacija bolesti (engl. *International Classification of Diseases*); LORAZ – lorazepam; OPIP – opipramol; OXAZ – oksazepam; PAROX – paroksetin; PBO – Placebo

Psihijatrijski upitnici i skale: ADIS-IV –intervju za anksiozne poremećaje (engl. *Anxiety Disorders Interview Schedule*); AL – upitnik o kvaliteti života (engl. *Quality of Life Questionnaire*); AUIE – dobna univerzalna intrinzično-ekstrinzična skala (engl. *Age Universal Intrinsic-Extrinsic scale*); BAI – Beckov inventar anksioznosti (engl. *Beck Anxiety Inventory*); BATE- Bonis-ova skala trenutačne i opće tjeskobnosti (engl. *Bonis Anxiety Trait-State*); Bf-S – subjektivna skala samozadovoljstva (engl. *Subjective Well-Being Scale*); B-L – lista prigovora (engl. *Beschwerden Liste*); BOEAS – Boerner-ova skala anksioznosti (engl. *Boerner Anxiety Scale*); BSI – kratki inventar simptoma (engl. *Brief Symptom Inventory*); CAS – Covi-jeva skala anksioznosti (engl. *Covi Anxiety Scale*); CGI – opći klinički dojam (engl. *Clinical Global Impression*); I – poboljšanje (engl. *Improvement*); S – težina (engl. *Severity*); CSQ – upitnik o stilu suočavanja (engl. *Coping Style Questionnaire*); DASS-21 – skala stresa u depresiji i anksioznosti 21 (engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21*); DERS – skala disfunkcionalnosti emocionalne regulacije (engl. *Dysfunctional Emotional Regulation Scale*); DSES – skala dnevnog duhovnog iskustva (engl. *Daily Spiritual Experience Scale*); EAAS – Erlangen skala

anksioznosti i agresije (engl. *Erlangen Anxiety and Aggression Scale*); EDN – skala iskustvene devijacije od normalnosti (engl. *Experienced Deviation from Normal scale*); EPQ – Eysenck-ov upitnik osobnosti (engl. *Eysenck Personality Questionnaire*); ESS – Epworth-ova skala spavanja (engl. *Epworth Sleep Scale*); GAP-7 – skala od 7 pitanja o generaliziranom anksioznom poremećaju (engl. *Generalized Anxiety Disorder 7-item scale*); GAP-Q-IV – dimenzionalno bodovanje iz upitnika o generaliziranom anksioznom poremećaju (engl. *Dimensional Scoring from the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire*); HAM-A – Hamilton-ova skala anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Scale*); HAM-D – Hamilton-ova skala depresije (engl. *Hamilton Depression Scale*); IUS – skala netolerancije neizvjesnosti (engl. *Intolerance of Uncertainty Scale*); K-BDI – Korejska verzija Beck-ovog inventara depresije (engl. *Korean version Beck Depression Inventory*); K-STAI – Korejski popis trenutačne i opće anksioznosti (engl. *Korean State-trait Anxiety Inventory*); MAAS – skala pomne pažnje i svjesnosti (engl. *Mindful Attention and Awareness Scale*); MADRS – Montgomery-Asberg-ova skala ocjene depresije (engl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*); PPSQ – psihijatrijski upitnik za dijagnostički probir (engl. *Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire*); PGE – skala opće evaluacije pacijenta (engl. *Patient Global Evaluation scale*); PGI – skala općeg dojma o pacijentu (engl. *Patient Global Impression scale*); PGWB – psihološki indeks općeg dobrog zdravlja (engl. *Psychological General Well-being index*); POMS – profil stanja raspoloženja (engl. *Profile of Mood States*); PSQI – Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*); PSWQ – Penn State upitnik o zabrinutosti (engl. *Penn State Worry Questionnaire*); PW – prošli tjedan (engl. *Past Week*); PWC-20 – liječnički popis ustezanja (engl. *Physician Withdrawal Checklist*); QIDS-SR – brzi inventar depresivne simptomatologije - samoizvještavanje (engl. *Quick Inventory of Depression Symptomatology-Self Report*); Q-LES-Q – upitnik o uživanju kvalitete života i zadovoljstvu (engl. *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*); SARA – Samoprocjena sposobnosti oporavka i anksioznosti (engl. *Self-Assessment of Resilience and Anxiety*); SAS – skala samoprocjene anksioznosti (engl. *Self-rating Anxiety Scale*); SCL-90-R – revidirana lista simptoma 90 (engl. *Symptom Checklist 90-revised*); SDS – Sheehanova skala onesposobljenosti (engl. *Sheehan Disability Scale*); Sf-B – upitnik o spavanju (engl. *sleep questionnaire*); Sf-36 – upitnik o zdravlju (engl. *Health Survey Questionnaire*); STAI – inventar trenutačne i opće anksioznosti (engl. *State-trait Anxiety Inventory*); TESS – skala terapijom

induciranih simptoma (engl. *Treatment-Emergent Symptom Scale*); VAS – vizualna analogna skala (engl. *Visual Analogue Scale*); WHO-QOL-BREF – skraćena verzija skale kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije(engl. *WHO Quality of life Scale Abbreviated Version*)





- a. Nasumično generiranje slijeda (engl. *random sequence generation*) (sustavna greška odabira)
  - b. Prikrivanje alokacije (engl. *allocation concealment*) (sustavna greška odabira)
  - c. Zasljepljivanje sudionika i osoblja (engl. *blinding of participants and personnel*) (sustavna greška provedbe)
  - d. Zasljepljivanje procjene ishoda (engl. *blinding of outcome assessment*) (sustavna greška detekcije)
  - e. Nepotpuni podaci o ishodu (engl. *incomplete outcome data*) (sustavna greška osipanja)
  - f. Selektivno izvještavanje (engl. *selective reporting*) (sustavna greška izvještavanja)
  - Pokusi biološki temeljenih terapija
- Rizik sustavne greške: ● nizak ? nejasan ● visok

**Slika 2.** Procjena kvalitete (rizika sustavne greške) za uključene randomizirane kliničke pokuse.

## 5.3. Djelotvornost

### Ekstrakti Kava Kava (*Piper methysticum*)

Jedan „križni“ (engl. *crossover*) randomizirani klinički pokus (RKP) (79) (**tablica 2**) izvijestio je o tome da nema razlike između dva režima doziranja. Stoga nije informativan s obzirom na djelotvornost jer mu nedostaje svojstvo osjetljivosti (engl. *assay sensitivity*). Od preostalih 5 kvalitetnih RKP-a (trajanja 3-24 tjedana) s analizom djelotvornosti po načelu „namjere liječenja“ (engl. *intention-to-treat - ITT*), u 4 (75-78) je kontrolni tretman bio placebo, a u jednom (80) aktivni tretman (**tablica 2**).

*Vrijednosti Hamiltonove ljestvice anksioznosti (HAM-A) na kraju liječenja (studije) (slika 3).*

U svakom od RKP-a, početne HAM-a vrijednosti bile su usporedive između uspoređivanih tretmana, ali su varirale od pokusa do pokusa (13 do 31,4) (**slika 3A**). Jedan placebo kontrolirani pokus nije prikazao podatke o HAM-A vrijednostima na kraju studije (76), nego značajno veći medijan smanjenja tih vrijednosti uz tretman Kava Kava-om (**slika 3A**). Rezultati preostale tri studije bili su izrazito heterogeni (od „u prilog Kava Kava-i“ do u „prilog placebo“), što najbolje pokazuje izrazito širok interval predikcije (PI) za razliku Kava-placebo (od -31,7 do 29,6) i visok indeks nekonzistencije ( $I^2=80,2\%$ ) (**slika 3A**) što rezultira nepreciznom (95%CI -13,3 do 11,2) i neinformativnom objedinjenom procjenom (**slika 3A**). Aktivno kontrolirani pokus (80) pokazao je da nema razlika između Kava Kava-e i „standardnih“ anksiolitika, ali procjena je neprecizna (**slika 3A**) i pokus vjerojatno nije bio osjetljiv. Eksplorativna analiza (linearni model), koja je uključila izravne usporedbe (Kava Kava spram placebo), te dodatno krak Kava Kava iz pokusa s aktivnom kontrolom, te placebo krakove iz drugih pokusa biološki temeljenih metoda (**tablica 2**), koji su svi bili dobre kvalitete (**slika 2**), pokazala je preklapanje razlika Kava-placebo procijenjenih u izravnim usporedbama, usporedbi Kava Kava krakova iz pokusa s placebo naspram krakova na placebo u drugim studijama, usporedbi svih krakova na Kava Kava-i naspram placebo iz Kava studija, odnosno usporedbi svih krakova Kava Kava naspram krakova na placebo iz drugih studija (**slika 3A**). Stoga je smatrano opravdanim sve podatke objediniti u jednu usporedbu između Kava Kava (4 kraka, 139 bolesnika) i placebo (8 krakova, 456 bolesnika) [**slika 3A** –

„Kombinirana naspram placebo (nepodešeni model)“]. Takva usporedba dala je znatno precizniju procjenu razlika (uže 95% granice pouzdanosti), koja nije potvrdila statistički značajne razlike između Kava Kava-e i placeba (razlika -2,76; 95%CI -7,12-1,60; p=0,190). Heterogenost je u modelu, međutim, bila znatna ( $\tau^2=8,63$ , p=0,026), pa je i interval predikcije bio širok (od -10,6 do 5,1) (**slika 3A**). Stoga je provedena meta-regresijska analiza. U model je uvedeno podešavanje za startne vrijednosti HAM-A (prosječne vrijednosti po kraku) i trajanje studije. **Slika 3B** prikazuje regresiju HAM-A vrijednosti na kraju studije na početne vrijednosti (vrijednosti na kraju studije ovisile su o početnim vrijednostima na način da su bile značajno više ako je početna vrijednost bila viša; p=0,021) i regresiju HAM-A vrijednosti na trajanje studije (vrijednosti na kraju studije ovisile su o trajanju studije i bile su značajno niže što je trajanje studije bilo dulje, p=0,039). Tim je postupkom heterogenost u modelu bitno smanjena ( $\tau^2=3,71$ , p=0,098) [**slika 3A** – „Kombinirana naspram placebo (podešeno za početnu HAM-A vrijednost i trajanje studije)], preciznost procjene razlika Kava Kava i placeba dodatno se povećala (još uži 95% CI) i postignut je uži interval predikcije (od -8,6 do 2,1) (**slika 3A**). Procijenjena razlika između Kava Kava-e i placeba (-3.24; 95% CI -6.65, 0,17; p=0,059) ukazala je na mogućnost učinka Kava Kava-e (**slika 3A**).

## Ishod: HAM-A skor na kraju studije

### A Sažetak meta-analize

#### Izravna parna usporedba s placebo

Studija	HAM-A start		Kava	Kontr.	Kava - Kontr.	P	Težina %
	Kava	Kontr.	X±SD (n)	X±SD (n)	X (95% CI)		
Volz 1996	30.7	31.4	9.7±9.9 (52)	15.2±9.6 (48)	-5.50 (-9.33, -1.67)	0.005	33.5
Malsch 2001	13.0	13.0	(Naveden medijan sniženja -7.5 vs. 1, P=0.01)				
Connor 2003	19.9	18.8	14.2±8.3 (17)	10.3±4.4 (18)	3.90 (-0.47, 8.27)	0.080	31.6
Saris 2013	21.6	19.5	14.0±7.0 (27)	15.3±6.2 (31)	-1.23 (-4.63, 2.17)	0.478	34.9
<b>Ukupno</b>	t=-0.37, df 2, $\tau^2=15.53$ , $I^2=80.2\%$		96	97	<b>-1.04 (-13.3, 11.2)</b>	<b>0.750</b>	
<b>90% PI -31.7 do 29.6</b>							

#### Izravna parna usporedba s aktivnim tretmanom (buspiron ili opipramol)\*

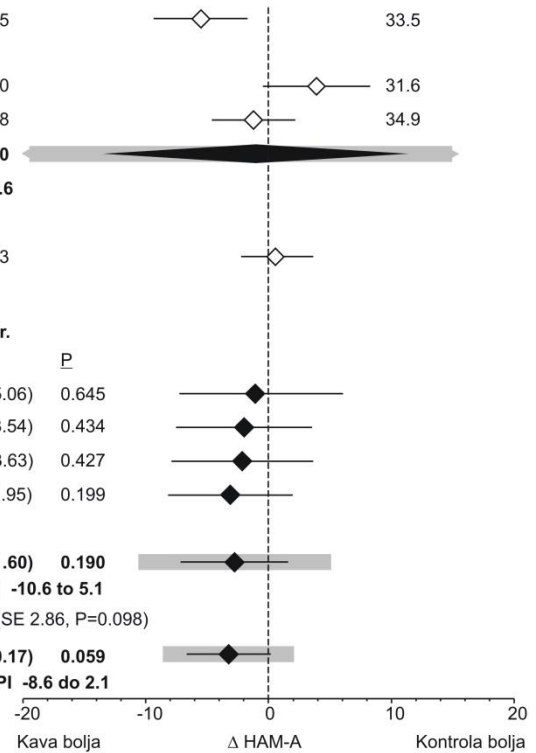
Boerner 2003	23.1	23.8	8.4±7.4 (43)	7.9±7.6 (84)	0.56 (-2.25, 3.66)	0.693	
--------------	------	------	--------------	--------------	--------------------	-------	--

#### Eksplorativna objedinjena usporedba - izravna, po krakovima i kombinirana\*\*

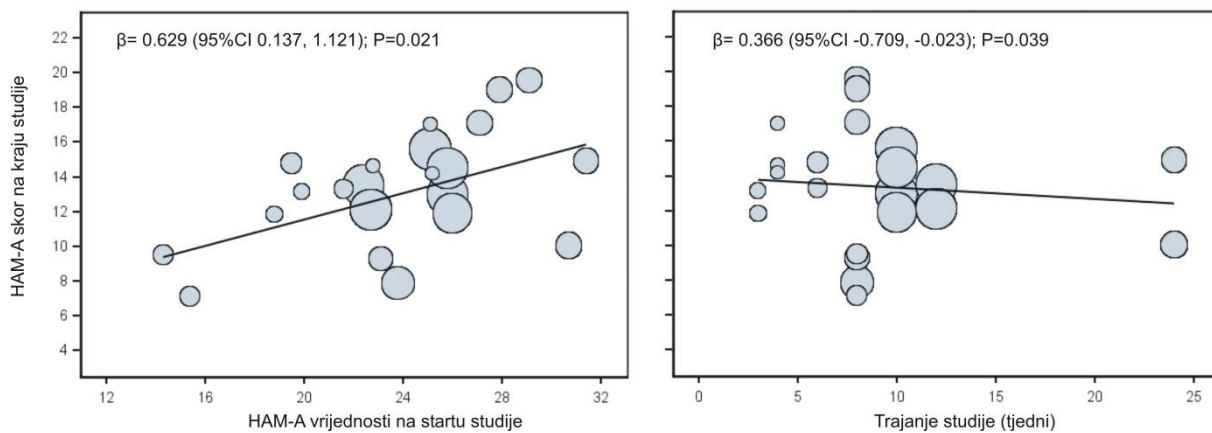
Usporedba	Kava		Kontr.		Kava - Kontr.	P
	Krak; N	Krak; N	X (95% CI)			
Izravna vs placebo	3; 96	3; 97	-1.09 (-7.24, 5.06)		0.645	
Kava iz studija s placebo vs placebo iz drugih studija	3; 96	5; 359	-1.99 (-7.52, 3.54)		0.434	
Svi krakovi Kava vs placebo iz Kava studija	4; 139	3; 97	-2.14 (-7.92, 3.63)		0.427	
Svi krakovi Kava vs placebo iz drugih studija	4; 139	5; 359	-3.11 (-8.16, 1.95)		0.199	
Kombinirana vs placebo (nepodešeni model)	$\tau^2=8.63$ (SE 4.45, P=0.026)					
<b>Ukupno Kava vs ukupno placebo</b>	t=-1.40, df 10.6	4; 139	8; 456	<b>-2.76 (-7.12, 1.60)</b>	<b>0.190</b>	
<b>95% PI -10.6 to 5.1</b>						

#### Kombinirana vs placebo (podešeno za startni HAM-A skor i trajanje studije), $\tau^2=3.71$ (SE 2.86, P=0.098)

<b>Ukupno Kava vs ukupno placebo</b>	t=-2.25, df 6.98	4; 139	8; 456	<b>-3.24 (-6.65, 0.17)</b>	<b>0.059</b>
<b>95% PI -8.6 do 2.1</b>					



### B Regresija HAM-A skora na kraju na startne HAM-A vrijednosti (lijevo) i na trajanje studije (desno) (iz podešenog modela)



**Slika 3.** Meta-analiza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale djelotvornost i sigurnost vodenih ekstrakata Kava Kava (*Piper methysticum*) za ishod „vrijednosti HAM-A na kraju studije“.

**A.** Sažetak meta-analize: studije u kojima je Kava Kava izravno uspoređena s placebo objedinjene su standardnom meta-analizom slučajnih učinaka (engl. *random effects meta-analysis*) uz Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman korekciju. Eksplorativna analiza koja objedinjuje izravne parne usporedbe i usporedbe na temelju krakova pojedinih studija uz meta-regresiju provedena je primjenom linearnih mješovitih modela (nepodešeni model: fiksni učinak – tretman, *slučajni učinak* – tretman\*studija interakcija; podešeni model: dodatni fiksni učinci – vrijednost HAM-A na početku studije i trajanje studije). **B.** Početna vrijednost HAM-A i trajanje studije značajno utječu na vrijednosti HAM-A na kraju studije: prikazana je regresija HAM-A rezultata na kraju studije na vrijednosti HAM-A i (prosječno za krak) na početku studije, odnosno na trajanje studije s regresijskim koeficijentima iz podešenog modela. Svaki krug predstavlja jedan od krakova studija, a veličina je proporcionalna broju ispitanika u kraku.

\*Ispitanici u dvije skupine aktivnih kontrolnih tretmana (buspiron, opipramol) imali su praktično iste vrijednosti HAM-A na početku (srednja vrijednost 23,6 i 23,9) i na kraju studije ( $8,00 \pm 7,56$  i  $7,74 \pm 7,67$ ) pa su objedinjeni u jednu kontrolnu skupinu.

\*\*Svojstva studija čiji su krakovi s placebo tretmanom korišteni u analizi prikazana su u **tablici 3**

Otvoreni dijamanti su pojedinačne studije, crni dijamanti su objedinjene procjene, poprečne linije označavaju 95% interval pouzdanosti (CI), a sivi kvadrati označavaju interval predikcije (PI).

*Udio (proporcija) ispitanika koji su odgovorili na liječenje (slika 4)*

„Odgovor na liječenje“ definiran je kao sniženje vrijednosti HAM-A  $\geq 50\%$  (na kraju liječenja/studije u odnosu na početnu vrijednost) u 3 pokusa (76-78), odnosno kao CGI-I „značajno poboljšan“ u jednom pokusu (75). Nekonzistentnost razlika Kava Kava nasuprot placebo bila je niža ( $I^2=51,9\%$ ) (**slika 4**) nego u slučaju razlika apsolutnih vrijednosti HAM-A (**slika 3A**), ali heterogenost je još uvijek bila znatna (PI za omjer izgleda 0,23 do 18,4) (**slika 4**), s objedinjenom procjenom u prilog Kava Kava-i (OR=2,09), ali izrazite nepreciznosti (95%CI 0,48 do 9,13) (**slika 4**). Aktivno kontrolirani pokus (80) pokazao je da nema razlika između Kava Kava-e i „standardnih“ anksiolitika (**slika 4**), ali procjene su bile neprecizne (**slika 4**) i pokus vjerojatno nije bio osjetljiv. Eksplorativna analiza (linearni model), koja je uključila izravne usporedbe (Kava Kava naspram placebo), te dodatno krak Kava Kava iz pokusa s aktivnom kontrolom, te placebo krakove iz drugih pokusa biološki temeljenih metoda (**tablica 2**), koji su svi bili dobre kvalitete (**slika 2**) pokazala je, kao i u slučaju apsolutnih vrijednosti HAM-A, preklapanje procijenjenih razlika Kava Kava nasuprot placebo bilo da su bile iz izravnih usporednih studija, bilo da su se temeljile na usporedbi Kava Kava krakova iz pokusa s placebom naspram krakova na placebo u drugim studijama, bilo da su se temeljile na usporedbi svih krakova na Kava Kava-i naspram placebo iz Kava studija, odnosno svih krakova Kava Kava naspram krakova na placebo iz drugih studija (**slika 4**). Stoga je smatrano opravdanim sve podatke objediniti u jednu usporedbu između Kava Kava-e (5 krakova, 159 bolesnika) i placebo (8 krakova, 464 bolesnika) [**slika 4** – „Kombinirana naspram placebo (nepodešeni model)“]. Takva usporedba dala je znatno precizniju procjenu razlika (uži 95% interval pouzdanosti), koja nije potvrdila statistički značajne razlike između Kava-kav-e i placebo (OR=1,89; 95%CI 0,73-4,86;  $p=0,168$ ). Heterogenost je u modelu, međutim, bila znatna ( $\tau^2=0,43$ ,  $p=0,074$ ), shodno tome interval predikcije bio je širok (od 0,34 do 10,5) (**slika 4**). Stoga je i ovdje provedena meta-regresijska analiza (podešenje za početne vrijednosti HAM-A i trajanje studije) uslijed čega je heterogenost dodatno blago smanjena ( $\tau^2=0,41$ ,  $p=0,121$ ) a PI dodatno blago sužen (od 0,36 do 10,2) (**slika 4**). Razlika između Kava Kava-e i placebo ukazuje na nešto veće izgleda „odgovora“ uz Kava Kava-u, ali nije dostigla statističku značajnost (OR=1,90; 95%CI 0,74-4,88;  $p=0,159$ ).

Ukupno, rezultati ne podupiru djelotvornost Kava Kava ekstrakata (120 do 280 mg/dan kava-laktona), ali skroman učinak ne može se sa sigurnošću isključiti: podataka je malo i procjene su opterećene visokom nesigurnošću (nepreciznost, inkonzistentnost, neizravnost). Potvrda (ne)učinkovitosti trebala bi uslijediti u daljnjim većim, kvalitetnim RKP-ima.

**Ishod: Udio onih koji su odgovorili na liječenje**

**A Sažetak meta-analize**

**Izravna parna usporedba s placebom**

Studija Naziv	HAM-A start		Kava n/N	Kontr. n/N	Kava/Kontr. M-H OR (95% CI)	P	Težina %
	Kava	Kontr.					
Volz 1996	30.7	31.4	26/52	13/48	2.69 (1.17-6.22)	0.020	32.8
Malsch 2001	13.0	13.0	12/20	4/20	6.00 (1.46-24.7)	0.013	20.4
Connor 2003	19.9	18.8	6/17	9/18	0.55 (0.14-2.12)	0.382	21.4
Saris 2013	21.6	19.5	10/27	7/31	1.64 (0.64-6.36)	0.231	25.4
<b>Ukupno</b>	t=1.59, df 3, $\tau^2=0.37$ , $I^2=51.9\%$		54/116	33/117	<b>2.09 (0.48-9.13)</b>	<b>0.210</b>	
					<b>90%PI 0.23 do 18.4</b>		

**Izravna parna usporedba s aktivnim tretmanom (buspiron ili opipramol)\***

Boerner 2003	23.1	23.8	33/43	63/84	1.10 (0.46-2.61)	0.999
--------------	------	------	-------	-------	------------------	-------

**Eksplorativna objedinjena usporedba - izravna, po krakovima i kombinirana\*\***

Usporedba Naziv	Kava Krak; n/N	Kontr. Krak; n/N	Kava/Kontr. OR (95% CI)	P	OR	
						t=1.48, df 11
Izravna vs placebo	4; 54/116	4; 33/117	2.17 (0.99-4.70)	0.050		
Kava iz studija s placebom vs placebo iz drugih studija	4; 54/116	4; 141/347	1.06 (0.37-3.01)	0.910		
Svi krakovi Kava vs placebo iz Kava studija	5; 87/159	4; 33/117	2.77 (0.90-8.54)	0.071		
Svi krakovi Kava vs placebo iz drugih studija	5; 87/159	4; 141/347	1.40 (0.47-4.15)	0.513		
Kombinirana vs placebo (nepodešeni model)	$\tau^2=0.43$ (SE 0.24, P=0.074)					
<b>Ukupno Kava vs ukupno placebo</b>	5; 87/159	8; 174/464	<b>1.89 (0.73-4.86)</b>	<b>0.168</b>		
					<b>95%PI 0.34 do 10.5</b>	
<b>Kombinirana vs placebo (podešeno za startni HAM-A skor i trajanje studije)</b>	$\tau^2=0.41$ (SE 0.26, P=0.121)					
<b>Ukupno Kava vs ukupno placebo</b>	5; 87/156	8; 174/464	<b>1.90 (0.74-4.88)</b>	<b>0.159</b>		
					<b>95%PI 0.36 do 10.2</b>	

**Slika 4.** Meta-analiza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale djelotvornost i sigurnost vodenih ekstrakata Kava Kava (*Piper methysticum*) za ishod „udio ispitanika koji su odgovorili na liječenje“.

Studije u kojima je Kava Kava izravno uspoređena s placebom objedinjene su standardnom meta-analizom slučajnih učinaka (Mantel-Haenszel omjer izgleda, OR) uz Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman korekciju. Eksplorativna analiza koja objedinjuje izravne parne usporedbe i usporedbe na temelju krakova pojedinih studija uz meta-regresiju provedena je primjenom linearnih mješovitih modela (nepodešeni model: fiksni učinak – tretman, slučajni učinak – tretman\*studija interakcija; podešeni model: dodatni fiksni učinci – vrijednosti HAM-A na početku studije i trajanje studije). U podešenom modelu, niti vrijednost HAM-A na početku liječenja niti trajanje studije nisu statistički značajno utjecali na udio onih koji su odgovorili na liječenje (zato regresija proporcije odgovora na početnu HAM-A vrijednost,  $p=0,168$ , odnosno na trajanje studije,  $p=0,198$ , nije prikazana), no u podešenom je modelu heterogenost rezultata bila manja nego u nepodešenom, uz uži interval predikcije.



\*Ispitanici u dvije skupine aktivnih kontrolnih tretmana (buspiron, opipramol) imali su praktično isti početni HAM-A (srednja vrijednost 23,6 i 23,9) i isti udio onih koji su odgovorili na liječenje (31/42 i 32/42), pa su stoga objedinjeni u jednu kontrolnu skupinu.

\*\*Svojstva studija čiji su krakovi s placebo tretmanom korišteni u analizi s placebo tretmanom prikazana su u **tablici 3**

Otvoreni dijamaniti su pojedinačne studije, crni dijamaniti su objedinjene procjene, poprečne linije označavaju 95%-tne granice pouzdanosti (CI), a sivi kvadrati označavaju interval predikcije (PI).

**Tablica 3.** Podaci iz placebo kontroliranih pokusa biološki temeljenih terapija (osim Kava Kava-e) koje su uključene u eksplorativnu meta-regresiju koja je kombinirala izravne parne usporedbe Kava Kava i placeba i usporedbe na temelju krakova pojedinih studija.

Studija	Tj.	Početni HAM-A		HAM-A na kraju studije (X±SD, n)		≥50% HAM-A ↓	
		Aktiv.	Placebo	Aktivna	Placebo	Aktiv. n/N	Placebo n/N
Kasper 2014 <sup>82</sup>	10	25,8	25,1	13,0±10,1 (135)	15,6±10,4 (135)	70/135	51/135
		26,0		11,9±10,7 (121)		73/121	
		25,8		14,5±9,25 (132)		57/132	
Amsterdam 2009 <sup>85</sup>	8	15,4	14,3	7,1±4,2 (28)	9,5±2,8 (29)	16/28	11/29
Hanus 2004 <sup>87</sup>	12	22,7	22,4	12,1±5,7 (130)	13,5±5,7 (134)	59/130	43/134
Park 2014 <sup>89</sup>	8	29,1	27,9	19,6±8,5 (49)	19,3±7,9 (49)	36/49	36/49
		27,1		17,1±6,6 (49)		32/49	
Andreatini 2002 <sup>91</sup>	4	22,8	25,1	14,6±9,8 (12)	16,0±6,1 (12)	---	---
		25,2		14,1±6,4 (12)			

### **Ekstrakti lavande (*Lavandula angustifolia*)**

Jedan specifičan preparat ekstrakta lavande (Silexan<sup>®</sup>) evaluiran je u dva kvalitetna pokusa s ITT analizom djelotvornosti (81, 82) (**tablica 2**). Prvi (81) je usporedio 80 mg/dan ( $n=40$ , početni HAM-A 25,0) i lorazepam 0,5 mg/dan ( $n=37$ , početni HAM-A 25,0) u trajanju 6 tjedana, pokazujući da nema razlika u vrijednostima na kraju studije ( $13,7\pm 7,7$  naspram  $13,4\pm 7,6$ ) ili udjelu pacijenata s  $\geq 50\%$  smanjenjem vrijednosti (52,5% naspram 40,5%). Međutim, sve su procjene bile neprecizne (srednja  $\Delta = 0,3$ , 95%CI -3,2, 3,8; OR = 1,61, 95%CI 0,60-4,41) i moguće je da je pokusu nedostajala osjetljivost. S druge strane, u većem 10-tjednom pokusu (82), doze od 80 mg/dan i posebice 160 mg/dan bile su superiorne placebo (niže vrijednosti HAM-A i više stope odgovora na liječenje) (**tablica 4**). Obje su doze imale veći učinak od paroksetina 20 mg/dan (**tablica 4**).

Podaci govore u prilog djelotvornosti ekstrakta lavande, ali zahtijevaju potvrđivanje u dodatnom sličnom RKP-u.

### **Ekstrakti *Galphimia glauca***

Standardizirani *Galphimia glauca* ekstrakti evaluirani su u dva randomizirana klinička pokusa usporedbom s lorazepamom (83, 94) (**tablica 2**). Oba pokusa bila su opterećena izraženom stopom osipanja (152 i 191 randomizirano, izvještaj o djelotvornosti za 114 i 109 pacijenta koji su završili studiju). Oba pokusa i ujedinjena procjena nisu pokazali razliku u djelotvornosti naspram lorazepama s obzirom na HAM-A vrijednosti na kraju studije (**tablica 4**). Procjene su, međutim, prilično neprecizne i oba su pokusa vjerojatno bila nedostavno osjetljiva. Podaci govore u prilog djelotvornosti ekstrakta *G glauca*, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (sustavna greška, nedostatak osjetljivosti, nepreciznost), te je potrebno ispitati je u većim, kvalitetnijim RKP-ima.

### **Ekstrakti kamilice (*Matricaria chamomilla*)**

Ekstrakti kamilice evaluirani su u dva placebo kontrolirana pokusa s ITT analizom djelotvornosti – jedan za smanjenje simptoma (85) i jedan pokus ustezanja (engl. *withdrawal trial*) u bolesnika koji su imali odgovor na liječenje ekstraktom (86) (**tablica 2**). Podaci

govore u prilog izraženijeg smanjenja HAM-A nakon 8 tjedana (83) (**tablica 5**) i nižeg rizika relapsa (86) (**tablica 5**). Oba su pokusa bila mala s nepreciznim, krhkim procjenama. Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska te bi je tek trebalo dokazati u većim kvalitetnim pokusima.

**Tablica 4.** Sažetak ishoda RKP-ova o ekstraktu lavande (*Lavandula angustifolia*) u trajanju od 10 tjedana (Kasper 2014)<sup>82</sup> ili ekstraktu *Galphimia glauca* u trajanju od 4 (Herrera-Allerano 2007)<sup>83</sup> ili 12 tjedana (Herrera-Allerano 2012)<sup>84</sup>. Brojevi su srednja vrijednost±SD ili apsolutna frekvencija (%).

	n	Poč. HAM-A	Kraj. HAM-A	≥50% ↓	Razlike: kraj. HAM-A (srednja vrijednost.); odgovor (OR) (95% CI; p)
<i>Lavanda</i> <sup>82</sup>					
Ekstrakt 80 mg/dan	135	25,8±4,8	13,0±10,1	70 (51,9)	Srednja= -2,6 (-5,1, -0,14; 0,038); OR=1,77 (1,06-2,97; 0,027)
Ekstrakt 160 mg/dan	121	26,0±4,9	11,9±10,7	73 (60,3)	Srednja= -3,7 (-6,3, -1,1; 0,005); OR=2,50 (1,47-4,28; <0,001)
Paroksetin 20 mg/dan	132	25,8±4,9	14,5±9,25	57 (43,2)	Srednja= -1,1 (-3,5, 1,3; 0,149); OR=1,25 (0,75-2,10; 0,385)
Placebo	135	25,1±4,7	15,6±10,4	51 (37,8)	Referentni tretman
<i>G. glauca</i>					
4 tj. pokus <sup>83</sup>					
Ekstrakt 700 µg/dan	55	29,3±4,7	9,0±4,7	---	Srednja= -1,0 (-3,6, 1,6; 0,443)
Lorazepam 2 mg/dan	59	28,2±8,7	10,0±8,7	---	Referentni tretman
12 tj. pokus <sup>84</sup>					
Ekstrakt 350-700 µg/dan	52	29,1±5,7	7,9±5,7	---	Srednja= -1,5 (-3,8, 0,8; 0,096)
Lorazepam 1-2 mg/dan	57	28,2±6,2	9,4±6,2	---	Referentni tretman
Objedinjeni <sup>a</sup> <i>G. glauca</i> (N=107) naspram lorazepam (N=116)					Srednja= -1.31 (-4,2, 1,6; 0,109); t=-5,78, df 1
Objedinjena procjena slučajnih učinaka s Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman korekcijom					

**Tablica 5.** Glavni rezultati djelotvornosti testnih (T) tretmana evaluiranih u manje od dva kontrolirana (Ctrl) pokusa istog dizajna/komparatora. Radi uštede prostora u koloni „Komentar“ ocjena „neuvjerljiv“ znači „ne omogućuje pouzdan zaključak“.

Studija	Procjene	Tretmani	Početne vrijednosti	Glavni izvješteni ishodi na kraju studije	Komentar
<b>Biobški temeljene terapije</b>					
Amsterdam 2009 <sup>85</sup>	HAM-A, odgovor, 8 tj.	T: Kamilica n=28 Ctrl: Placebo n=29	15,4±4,2 14,3±2,8	Izraženije smanjenje: $\Delta=-3,2$ (95%CI -6,3, -0,45; p=0,047); više odgovora (%): 57,1 naprema 37,9	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Mao 2016 <sup>86</sup>	CGI-S relaps 25 tj.	T: Kamilica n=46 Ctrl: Placebo n=47	≤ blago na CGI-S	HR=0,52 (95% CI 0,20-1,33; p=0,16)	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Hanus 2004 <sup>87</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 12 tj.	T: <i>C.oxycantha</i> + <i>E. californica</i> +magnezij n=130 Ctrl: Placebo n=134	22,7±2,9 22,4±2,9	Izraženije smanjenje: -10,2 naprema -8,9 (p=0,005); izraženiji odgovor (%): 45 naprema 32 (p=0,017)	Kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti.
Sayyah 2011 <sup>88</sup>	HAM-A, 8 tj.	T: <i>E. amoneum</i> +FLUOX n=19 Ctrl: Placebo+FLUOX n=18	37,2±3,2 35,2±2,8	Niži rezultati: 17,1±3,2 naprema 23,1±2,8 (p=0,018)	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Park 2014 <sup>89</sup>	HAM-A, , odgovor, 8 tj.	T: Gamisoyo-San <sup>1</sup> A n=49 T: Gamisoyo-San <sup>1</sup> B n=49 Ctrl: Placebo n=49	29,1±6,6 27,1±7,6 27,9±6,9	Slični rezultati: 19,6±8,5, 17,1±6,6 naprema 19,3±7,9; slični odgovor (%): 65,3, 73,5 naprema 73,5	Malen kvalitetan pokus. Ne govori u prilog učinku, neuvjerljiv.
Akhonzadeh 2001 <sup>90</sup>	HAM-A, , 4 tj.	T: <i>Passiflora incarnata</i> n=18 Ctrl: Oksazepam n=18	19,6±5,1 19,8±5,1	Slični rezultati: 5,7±5,1 naprema 5,2±5,1	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neosjetljiv, neuvjerljiv.
Andreatini 2002 <sup>91</sup>	HAM-A, , 4 tj.	T: Valeriana ekstrakt n=12 Ctrl: Diazepam n=12 Ctrl: Placebo n=12	22,8±7,6 25,2±4,5 25,1±7,5	Slični rezultati: 14,6±9,8 naprema 14,2±6,3 naprema 16,0±6,1	Malen kvalitetan pokus. Ne govori u prilog učinku, neuvjerljiv.
Wang 2012 <sup>92</sup>	HAM-A, , odgovor, 24 tj.	T: CT+Kinesko bilje n=93 (?) Ctrl: CT + PAROX n=109 (?)	27,9±8,4 28,3±8,6	Slični rezultati: 9,4±6,5 naprema 10,1±6,8; slični odgovor (%): 81,7 naprema 78,9	Sustavna greška (zasljepljivanje, osipanje), neosjetljiv, neuvjerljiv.
<b>Manipulativne i na tijelu temeljene terapije</b>					
Eich 2000 <sup>93</sup>	CGI-S, odgovor, 4 tj.	T: Akupunktura n=7 Ctrl: Lažna akupunktura; n=6	NA NA	6/7 liječenih naprema 2/6 kontrola imali su odgovor	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Merom 2008 <sup>94</sup>	DASS-21 rezultat, 8 tj.	T: KBT+vježbanje n=11 C: KBT+edukacija n=15	19,0±9,7 18,6±10,7	Nema jasnih numeričkih podataka. „Rezultati za GAP ostaju upitni“.	Mali pokus sa sustavnom greškom (veliko osipanje), neuvjerljiv.
Dubois 2010 <sup>95</sup>	HAM-A, 8 tj.	T: Balneoterapija n=117 Ctrl: PAROX n=120	24,4±3,7 23,9±3,4	Izraženije smanjenje: -12,0 naprema -8,7= -3,3 (95%CI -4,5, -2,1; p<0,001)	Vjerojatna sustavna greška (zasljepljen procjenitelj?). Govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Sherman 2010 <sup>96</sup>	HAM-A, odgovor, 12 tj.	T: Terapijska masaža n=22 Ctrl: Termoterapija n=23 Ctrl: Opuštajuća masaža n=22	24,8±5,7 27,4±7,0 26,2±5,5	Manje smanjenje: -10 naprema -13,0 naprema -11,1; manje odgovora (%): 36,8 naprema 55 naprema 47,4; bez statističke značajnosti	Malen pokus, vjerojatna sustavna greška (zasljepljen procjenitelj?). Ne govori u prilog učinka, neuvjerljiv.
Herring 2012 <sup>97</sup>	ADIS-IV remisija, PSQW, 6 tj.	T: Vježbe otpora n=10 T: Aerobne vježbe n=10 Ctrl: Bez terapije (čekanje) n=10	63,8±9,8 62,1±6,4 64,3±7,0	Više remisija (%): 60 naprema 40 naprema 30 (značajno); niži rezultat (kombinirani): 55,7±8,7 naprema 65,5±7,6 (p=0,038)	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.

Ma 2013 <sup>98</sup>	SAS, rezultat, odgovor, 4 tj.	T: Kinesko puštanje krvi+PAROX n=35 Ctrl: PAROX n=35	62,8±8,0 60,1±8,3	Niži rezultati: 41,6±9,6 naprema 46,9±7,3 i više odgovora (%): 82,4 naprema 52,9 (p<0,05)	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Jonsson 2016 <sup>99</sup>	GAP-Q-IV rezultat, odgovor 24 tj.	T: Flotacija u vodi n=24 Ctrl: Bez ter. (čekanje) n=22	10,0±2,2 9,9±2,2	Niži rezultati: 7,1±3,0 naprema 9,2±3,4 i više odgovora (%): 37 naprema 14 (p<0,05)	Malen, vjerojatna sustavna greška (zaslijepljen procjenitelj?) Govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
Rappaport 2016 <sup>100</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 12 tj.	T: Švedska masaža n=21 Ctrl: Varka (lagani dodir) n=19	20,1±3,3 19,6±4,9	Izraženije smanjenje: -11,7 naprema -8,4 (p=0,03), više odgovora (%): 52,4 naprema 36,8	Malen kvalitetan pokus, govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
<b>Alternativni medicinski sustavi</b>					
Bonne 2003 <sup>101</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 10 tj.	T: Homeopatija n=22 Ctrl: Placebo n=22	31,4±7,2 30,4±7,6	Isti rezultati: 21,7±11,6 naprema 20,9±9,2; isti odgovor (%): 36 naprema 36	Malen kvalitetan pokus. Ne govori u prilog učinku, neuvjerljiv.
Tubaki 2012 <sup>102</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 4 tj.	T: Ayurvedski oralni <sup>a</sup> n=22 T: Oralni + topikalni <sup>b</sup> n=22 Ctrl: Klonazepam n=21	31,6±3,2 32,6±3,3 31,9±4,3	Slični rezultati: 13,2 naprema 12,4 naprema 14,5; nešto više odgovora (%): 63,6 naprema 90,9 naprema 76,2 (nekonzistentnost na drugim upitnicima)	Malen, vjerojatna sustavna greška (zaslijepljen procjenitelj?), s nekonzistentnim rezultatima, neosjetljiv, neuvjerljiv.
Gupta 2014 <sup>103</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 11 tj.	T: Ayurvedski oralni <sup>c</sup> n=51 Ctrl: Placebo n=51	30,9±7,0 31,3±7,6	Slično smanjenje: -15,8±7,0 naprema -14,9±6,7; sličan odgovor (%): 51 naprema 45	Malen, vjerojatna sustavna greška (osipanje, procjenitelj?), ne govori u prilog djelotvornosti, neuvjerljiv.
<b>Terapije uma i tijela</b>					
Zhang 2002 <sup>104</sup>	SCL-90 rezultat, 24 tj.	T: Kineska kogn. terapija n=43 T: Kognit.+benzodiaz. n=45 Ctrl: Benzodiazepini n=43	90,7±52,5 107±56,0 114±66,0	Niži rezultati: 49,3±48,1 ili 47,2±50,2 naprema 99,6±67,7 (p<0,05)	Malen, vjerojatna sustavna greška (osipanje, procjenitelj?), govori u prilog učinku, neuvjerljiv.
Koszycki 2010 <sup>105</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor 12 tj.	T: Duhovna više vjera n=11 Ctrl: KBT n=11	23,6±4,7 23,4±5,8	Slični rezultati: 10,1±8,9 naprema 8,9±9,5; sličan odgovor (%): 72,7 naprema 63,6	Malen, vjerojatna sustavna greška (zaslijepljen procjenitelj?), neosjetljiv, neuvjerljiv.
Koszycki 2010 <sup>106</sup>	HAM-A, rezultat, odgovor, 12 tj.	T: Duhovna više vjera n=11 Ctrl: Suportivna psihot. n=12	20,1±3,1 19,7±3,0	Niži rezultati: 4,8±3,1 naprema 11,0±4,8 (p<0,001); više odgovora (%): 82 naprema 25	Malen, vjerojatna sustavna greška (osipanje, procjenitelj?), govori u prilog učinku, neuvjerljiv.

<sup>a</sup>Korejski biljni pripravak koji se sastoji od mješavine 10 biljaka – preparati A i B – različita ekstrakcija.

<sup>b</sup>Ayurvedski oralni pripravak *Manasamitra Vataka*; medicinsko ulje naziva *Shirodhara* kapano na čelo.

<sup>c</sup>Ayurvedski lijek naziva *Sarasvata choorna*.

ADIS-IV - tablica intervjuja anksioznih poremećaja (engl. *Anxiety Disorders Interview Schedule*); KBT – kognitivno bihevioralna terapija (engl. *Cognitive Behavioral Therapy*); CGI-S – opći klinički dojam – težina (engl. *Clinical Global Impression-Severity*); CT – kognitivna terapija (engl. *Cognitive Therapy*); DASS-21 - skala stresa kod depresije i anksioznosti 21 (engl. *Depression Anxiety Stress Scale 21*); GAD – generalizirani anksiozni poremećaj (engl. *Generalized Anxiety Disorder*); GAP-Q-IV – dimenzionalno bodovanje iz upitnika o generaliziranom anksioznom poremećaju (engl. *Dimensional Scoring from the Generalized Anxiety*

*Disorder Questionnaire*); FLUOX – fluoksetin; HAM-A – Hamilton-ova skala anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Scale*); PAROX – paroksetin; PSQW - Penn State upitnik o zabrinutosti (engl. *Penn State Worry Questionnaire*); SAS – skala samoprocjene anksioznosti (engl. *Self-rating Anxiety Scale*); SCL-90-R – revidirana lista simptoma 90 (engl. *Symptom Checklist 90-revised*);



## **Ekstrakt *Crataegus oxycantha* i *Eschscholtzia californica* kombiniran s magnezijem**

Proizvod je evaluiran u 12-tjednom placebo kontroliranom pokusu srednje veličine (87) (**tablica 2**) s ITT analizom učinkovitosti koja je pokazala značajno niže HAM-A vrijednosti na kraju studije i višu stopu odgovora s testiranim proizvodom (**tablica 5**). Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali zahtijevaju potvrđivanje u dodatnom sličnom RKP-u.

## **Druge biološki temeljene terapije**

*Ekstrakt Echim amoneum* uspoređen je s placebo u malom kvalitetnom „add on“ pokusu (dodan je fluoksetin) (88) (**tablica 2**) i pokazao je niže vrijednosti HAM-A nakon 8 tjedana (**tablica 4**). Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (nepreciznost), te bi je trebalo ispitati u daljnjim većim, kvalitetnim RKP-ima.

*Gamisoyo-San*, korejska mješavina bilja, uspoređena je s placebo u malom kvalitetnom pokusu (89) (**tablica 2**), čiji rezultati govore u prilog izostanka učinka (**tablica 5**), ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena niska (nepreciznost).

*Passiflora incarnata* ekstrakt uspoređen je s oksazepamom u malom kvalitetnom pokusu (90) (**tablica 2**), pokazujući slične vrijednosti HAM-A nakon 4 tjedna liječenja (**tablica 5**). Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (nepreciznost, neosjetljivost), te bi je tek trebalo ispitati u većim, kvalitetnim RKP-ima.

*Ekstrakt Valeriane* uspoređen je s diazepamom i placebo u malom kvalitetnom pokusu (91) (**tablica 2**) pokazujući slične vrijednosti HAM-A nakon 4 tjedna liječenja (**tablica 5**). Podaci govore u prilog izostanka učinka, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (nepreciznost), dok činjenica da niti diazepam nije pokazao učinkovitost (razliku spram placeba) čini ovu studiju neinformativnom.

*Kineski biljni* pripravak uspoređen je s paroksetinom u „add-on“ pokusu (dodana je kognitivna terapija) srednje veličine (92) (**tablica 2**) opterećenom sustavnom greškom izvedbe i osipanja, pokazujući slične vrijednosti HAM-A i stope odgovora nakon 24 tjedna (**tablica 5**). Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (sustavna greška, neosjetljivost), te bi je tek trebalo ispitati u daljnjim, kvalitetnim RKP-ima.

## **Manipulativne i na tijelu temeljene terapije**

*Akupunktura* je evaluirana u malom kvalitetnom pokusu (93) (**tablica 2**) koji govori u prilog djelotvornosti, ali je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska (nepreciznost, fragilnost procjena) (**tablica 5**), te bi djelotvornost trebalo pokazati u većim kvalitetnim RKP-ima.

*Vježbanje* kombinirano s kognitivno-bihevioralnom terapijom uspoređeno je s vježbanjem kombiniranim s edukacijom u malom pokusu s vjerojatnom sustavnom greškom (94) (**tablica 5**) koji ne omogućuje nikakve zaključke.

*Balneoterapija* je uspoređena s paroksetinom u pokusu srednje veličine s ITT analizom djelotvornosti (95) (**tablica 2**), čiji rezultati govore u prilog većeg smanjenja vrijednosti HAM-A nakon 8 tjedana (**tablica 5**). Međutim, činjenica da u studiji nije postojala „lažna terapija“ dodana paroksetinu, odnosno „paroksetin placebo“ dodan terapiji mogla je uvesti jedan oblik sustavne greške uslijed izbora kontrolnog tretmana (relaksirajuća terapija naspram standardne farmakoterapije), te sustavnu grešku u selekciji: moguće je da je studija uključila bolesnike koji su skloniji i sudjelovanju i odgovoru na ovakav neformalni tretman, pa shodno tome moguće nisu reprezentativni za populaciju bolesnika s GAP. Osim toga, u studiji je vjerojatno bila prisutna i sustavna greška detekcije. Podaci govore u prilog djelotvornosti, ali zahtijevaju potvrđivanje u dodatnom kvalitetnom RKP-u.

*Terapijska masaža* je evaluirana u malom 12-tjednom pokusu (96) (**tablica 2**), čiji rezultati govore u prilog izostanka učinka (**tablica 5**), ali pokus je vjerojatno imao sustavnu grešku (detekcija) i procjene su neprecizne pa je razina pouzdanosti procjene vrlo niska. Također, moguće je da je u studiji postojala i sustavna greška uslijed izbora kontrolnog tretmana - moguće da su tretmani označeni kao „kontrolni“, zapravo imali neki učinak. Stoga, studija ne isključuje mogućnost da bi masaža mogla imati učinak u usporedbi s npr. stanjem bez ikakvog tretmana, ili da bi se pak mogla pokazati neinferiornom nekom standardnom tretmanu u kvalitetnom RKP-u oblikovanom u tu svrhu.

*Aerobne i vježbe otpora* evaluirane su u malom kvalitetnom pokusu (97) (**tablica 2**), čiji rezultati govore u prilog više remisija i nižih vrijednosti PSQW nakon 6 tjedana u usporedbi sa stanjem bez tretmana (**tablica 5**), ali procjene su neprecizne. Osim toga, i u ovoj je studiji moguće bila prisutna sustavna greška u selekciji ispitanika. Naime, kontrolnu skupinu „bez

tretmana“ sačinjavali su bolesnici koji su pristali na ovaj oblik liječenja, samo je početak terapije odgođen (tzv. *waiting-list* kontrolna skupina). Stoga je moguće da je studija uključila bolesnike koji su skloniji i sudjelovanju i odgovoru na ovakav neformalni tretman, pa shodno tome moguće nisu reprezentativni za populaciju bolesnika s GAP-om. Zato se ovi rezultati mogu smatrati preliminarnima, te bi djelotvornost ovog terapijskog postupka trebalo ispitati u adekvatnije oblikovanom RKP-u.

*Kinesko puštanje krvi* dodano paroksetinu uspoređeno je s paroksetinom u malom kvalitetnom pokusu (98) (**tablica 2**), čiji rezultati pokazuju više stope odgovora i nižu anksioznost nakon 4 tjedna (**tablica 5**). Rezultati govore u prilog djelotvornosti, no procjene su neprecizne i razina sigurnosti o njihovoj pouzdanosti je niska, te bi djelotvornost trebalo ispitati u većem kvalitetnom RKP-u, pri čemu bi trebalo u skupini na paroksetinu uvesti i lažnu proceduru puštanja krvi.

*Flotacija u vodi* (99) (**tablica 2**) pokazala je nižu anksioznost i višu stopu odgovora nakon 24 tjedna liječenje u usporedbi sa stanjem bez liječenja (**tablica 5**), što govori u prilog djelotvornosti, ali pokus je bio malen pa su procjene neprecizne i vjerojatna je sustavna greška detekcije. I ovdje je kontrolna skupina bila zapravo skupina bolesnika s odgođenim liječenjem (*waiting-list*), te je također moguće postojala sustavna greška selekcije. Zato je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska, te bi postupak trebalo ispitati u većim adekvatno oblikovanim RKP-ima.

*Švedska masaža* (100) (**tablica 2**) pokazala je izraženije smanjenje HAM-A i višu stopu odgovora nakon 12 tjedana u usporedbi s lažnim postupkom u malom kvalitetnom pokusu, što govori u prilog djelotvornosti, ali podaci zahtijevaju potvrđivanje.

### **Alternativni medicinski sustavi**

*Homeopatija* u usporedbi s placebo (101) (**tablica 2**) nije pokazala učinak nakon 10 tjedana (**tablica 5**) u malom kvalitetnom pokusu, no zbog nepreciznosti, razina sigurnosti o pouzdanosti procjena je niska.

Dva *Ayurvedska pripravka* uspoređena s klonazepamom (102) (**tablica 2**) pokazala su slične rezultate nakon 4 tjedna (**tablica 5**), govoreći u prilog djelotvornosti, ali pokus je bio malen, vjerojatna je sustavna greška (izvedba, detekcija) i nedostaje mu osjetljivosti. Osim toga,

rezultati na različitim instrumentima nisu bili konzistentni. Stoga je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska.

Drugi *Ayurvedski* pripravak (103)(**tablica 2**) nije se razlikovao od placeba nakon 11 tjedana (**tablica 5**), govoreći u prilog izostanka učinka, ali pokus je bio malen, vjerojatna je sustavna greška (izvedba, detekcija, osipanje) pa je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska.

### **Terapija uma i tijela**

*Kineska kognitivna terapija* zasebno ili u kombinaciji s benzodiazepinima (104)(**tablica 2**) pokazala je nižu anksioznost nakon 24 tjedna u usporedbi sa samo benzodiazepinima (**tablica 5**), što govori u prilog djelotvornosti, ali pokus je bio malen, s nepreciznim procjenama i znatnim rizikom sustavne greške (detekcija, osipanje). Stoga je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska i postupak bi trebalo ispitati u većim kvalitetnim RKP-ima.

*Na duhovnosti temeljena vjerska intervencija* (105)(**tablica 2**) pokazala je slične HAM-A vrijednosti i stope odgovora nakon 12 tjedana kao i kognitivno-biheviornalna terapija (**tablica 5**), što govori u prilog djelotvornosti, ali pokus je bio malen s nepreciznim procjenama, bez osjetljivosti, uz vjerojatnu sustavnu grešku (detekcija). Stoga je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena vrlo niska. Ista je intervencija (106)(**tablica 2**) u usporedbi sa suportivnom psihoterapijom u vrlo sličnom 12-tjednom pokusu pokazala niže vrijednosti anksioznosti i više stope odgovora (**tablica 5**), što govori u prilog djelotvornosti. Pokus je bio malen, procjene neprecizne uz vjerojatnu sustavnu grešku (detekcija). Stoga je razina sigurnosti o pouzdanosti procjena niska, a rezultati zahtijevaju potvrđivanje u većim kvalitetnim RKP-ima.

## 5.4. Sigurnost

Izveštavanje o sigurnosti/podnošljivosti uvelike se razlikovalo između pokusa (**tablica 6**). U 11/32 pokusa sigurnost se ne spominje (93, 94, 97-99, 101-106), a u 2 dodatna pokusa izveštavanje o sigurnosti bilo je neinformativno (83, 84). Većina je tretmana ispitana u jednom (najčešće malom) RKP-u s oskudnim i inkonkluzivnim podacima o sigurnosti/podnošljivosti. Razumna, na podacima utemeljena procjena stoga je moguća samo za nekolicinu tretmana.

### **Kava Kava**

Od četiri placebo kontrolirana RKP-a, jedan je izvijestio da su tretmani bili „dobro podnošljivi“ (77), dok je na temelju tri ostala (75, 76, 78) incidencija bilo kojeg neželjenog događaja (engl. *adverse event*, AE) bila konzistentno blago niža uz Kava Kava (ukupno 12/99) nego uz placebo (ukupno 20/101): objedinjeni relativni rizik (RR)= 0,57 (95% CI 0,30-1,08, p=0,085; I<sup>2</sup>=0%). U jedno RKP-u, incidencija AE bila je nešto viša uz Kava Kava (32,5%) nego uz buspiron (23,8%) ili opipramol (26,2%). Ukupno, u svih 6 RKP-a s Kava Kava (uključujući i križni pokus s dvije različite doze) s ukupno 166 bolesnika tretiranih 2-24 tjedna, objedinjena procjena incidencije AE iznosi 25,8% (95%CI 10,2-45,5), uz znatnu nekonzistentnost (I<sup>2</sup>=86%).

### **Ekstrakt lavande**

U jednom RKP-u (81) s ukupno 77 bolesnika, incidencija AE bila je slična za ekstrakt 80 mg (50%) i lorazepam 0.5 mg (48,6%). U drugome (82), s ukupno 536 bolesnika, učestalost je bila slična za ekstrakt 80 mg (34,8%), 160 mg (25,0%) i placebo (31,6%), što je sve bilo niže nego uz paroksetin (40,9%).

### **Ekstrakt kamilice**

Na temelju dva RKP-a (85, 86), učestalost bilo koje AE bila je slična za kamilicu (ukupno 36/74) i placebo (ukupno 31/76), objedinjeni RR=0.85 (95%CI 0,61-1,18; p=0,338).

**Tablica 6.** Sažetak rezultata o sigurnosti/podnošljivosti.

<b>Studija</b>	<b>Glavni navedeni rezultat o sigurnosti/podnošljivosti</b>
Volz 1996 <sup>75</sup>	AE-i u 5/52 Kava, 9/49 PBO; ni jedan ozbiljan ili težak
Malsch 2001 <sup>76</sup>	AE-i u 5/20 Kava, 10/20 PBO; ni jedan ozbiljan ili težak
Connor 2003 <sup>77</sup>	Podaci nisu navedeni; Kava i PBO „...dobro podnošljivi...“
Sarris 2013 <sup>78</sup>	AE-i u 2/27 Kava, 1/31 PBO; ni jedan ozbiljan ili težak
Wheatley 2001 <sup>79</sup>	AE-i u 15/24 Kava („cross-over“), 1 slučaj teške mučnine
Boerner 2003 <sup>80</sup>	AE-i u 14/43 Kava, 10/42 BUSP, 11/42 OPIP
Woelk 2010 <sup>81</sup>	AE-i u 20/40 Lav 80 mg, 18/37 LORAZ; Lav 2 ustezanja zbog GI AE-a
Kasper 2014 <sup>82</sup>	AE-i u 47/135 Lav 80 mg, 32/128 Lav 160 mg, 56/137 PAROX, 43/136 PBO Ustezanje zbog AE-a: 5,9%, 8,6%, 11,7%, 5,1%, tim redom; GI: PAROX >Lav>PBO
Herrera-Allerano 2007 <sup>83</sup> i 2012 <sup>84</sup>	Navodi o neželjenim događajima/podnošljivosti neuvjerljivi i nepotpuni
Amsterdam 2009 <sup>85</sup>	AE-i u 18/28 kamilica (1 ozbiljni), 22/29 PBO (1 ozbiljni), drugi blagi
Mao 2016 <sup>86</sup>	AE-i u 8/46 kamilica, 9/47 PBO; ni jedan ozbiljan ili težak
Hanus 2004 <sup>87</sup>	Test: 22 AE-a /130 pac. (3 ozbiljna), PBO: 15 AE-a/134 pac. (3 ozbiljna); GI: Test >PBO
Sayyah 2011 <sup>88</sup>	Nema podataka, <i>Echium amoneum</i> +FLUOX i PBO+FLUOX „dobro podnošljivi“.
Akhonzadeh 2001 <sup>90</sup>	<i>Passiflora</i> : 29 AE-a/18 pac., OXAZ 43 AE-a/18 pac.; ni jedan ozbiljan ili težak
Andreatini 2002 <sup>91</sup>	Ustezanje: Valeriana 1/12 (bez učinka), 1/12 DIAZ i 1/12 PBO (somnolencija)
Wang 2012 <sup>92</sup>	AE-i u 15/93 Kineski biljni, 34/109 PAROX
Eich 2000 <sup>93</sup>	Ne spominje se sigurnost
Merom 2008 <sup>94</sup>	Ne spominje se sigurnost
Dubois 2010 <sup>95</sup>	Balneoterapija: 70 AE-a/117 pac., PAROX 162 AE-a/120 pac.
Sherman 2010 <sup>96</sup>	AE-i u 0/22 terapijska masaža, 1/23 termoterapija, 0/22 opuštajuća masaža
Herring 2012 <sup>97</sup>	Ne spominje se sigurnost
Jonsson 2016 <sup>99</sup>	Ne spominje se sigurnost
Rappaport 2016 <sup>100</sup>	Eksplícitno je navedeno da nije bilo neželjenih događaja
Bonne 2003 <sup>101</sup>	Ne spominje se sigurnost
Tubaki 2012 <sup>102</sup>	Ne spominje se sigurnost
Gupta 2014 <sup>103</sup>	Ne spominje se sigurnost
Zhang 2002 <sup>104</sup>	Ne spominje se sigurnost
Koszycki 2010 <sup>105</sup>	Ne spominje se sigurnost
Koszycki 2010 <sup>106</sup>	Ne spominje se sigurnost

AE – neželjeni događaj (engl. *adverse event*); BUSP – buspiron; DIAZ – diazepam; FLUOX – fluoksetin; GI – gastrointestinalni; Lav – ekstrakt lavande; LORAZ – lorazepam; OPIP – opipramol; OXAZ – oksazepam; PAROX – paroksetin; PBO – Placebo

### **Ekstrakt *C. oxycantha* i *E. californica* u kombinaciji s magnezijem**

U jednom RKP-u (87), 130 liječenih bolesnika prijavilo je ukupno 22 AE naprema 15 AE u 134 bolesnika na placebo: relativna stopa=1,51 (95% CI 0,75-3,13, p=0,214), uglavnom zbog lošije gastrointestinalne podnošljivosti.

### **Kineski biljni pripravak (mješavina 14 biljaka)**

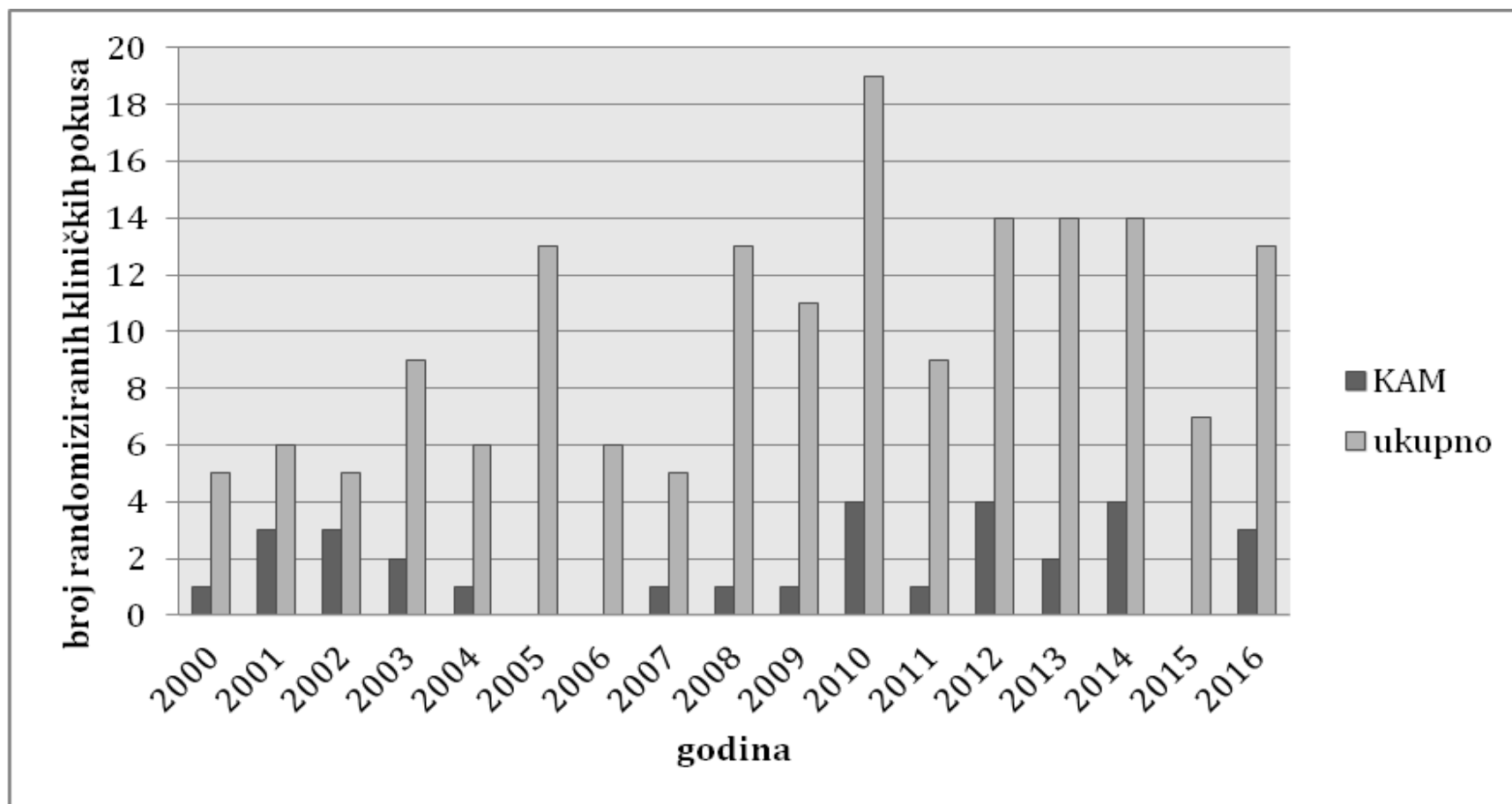
U jednom RKP-u (92) s ukupno 202 bolesnika, incidencija AE bila je niža s ovim pripravkom (16,1%) nego uz paroksetin (31,1%), RR=0,52 (95%CI 0,30-0,87, p=0,013).

### **Balneoterapija**

U jednom RKP-u (95), 117 liječenih bolesnika prijavilo je 70 AE naspram 160 AE u 120 bolesnika liječenih paroksetinom: relativna stopa= 0,44 (95% CI 0,33-0,59, p<0,001).

## **5.5. Trend pojavljivanja randomiziranih kliničkih pokusa**

U definiranom 15 godišnjem razdoblju (2000–2015. g.) identificirana su ukupno 31 randomizirana klinička pokusa (RKP) komplementarnih i alternativnih metoda (KAM) u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) te ukupno 169 RKP-a svih metoda u liječenju GAP-a. Trend pojavljivanja KAM RKP-ova nije značajan, međutim razvidan je rast broja ovih RKP-ova. Naime, polovica pokusa objavljena je u posljednjih 5 promatranih godina. Trend pojavljivanja svih RKP-ova (KAM i konvencionalne metode) značajan je u promatranom periodu (**Slika 5**).



**Slika 5.** Pojavljivanje randomiziranih kliničkih pokusa komplementarnih i alternativnih (KAM) i konvencionalnih (ukupno) metoda u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja u znanstvenim časopisima



## 6. RASPRAVA

Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP, engl. *Generalized Anxiety Disorder*) je kronično stanje karakterizirano oscilacijama u simptomima i fluktuacijama između remisija i egzacerbacija (107). Unatoč širokom rasponu preporučenih tretmana (primarno farmakoloških), GAP je teško liječiti. Značajan udio pacijenata otporan je na liječenje, a stope relapsa su visoke (107). Nedavna meta-analiza (108) pokazala je da tipično preporučeno (107, 109) liječenje prve linije u akutnoj fazi (neki od selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina-noradrenalina; SSRI, SNRI) rezultira stopom odgovora od 68% (20 pokusa, 2311 pacijent) i stopama remisije od 40% (12 pokusa, 1502 pacijenata) tokom početnih tjedana liječenja (obično do 12 tjedana). Za drugu (neki benzodiazepini, buspiron, imipramin, pregabalin, bupropion) i treću liniju (neki antipsihotici, citalopram, hidroksizin) liječenja unutar strategije zamjene/pojačavanja (engl. *switching/augmentation*) (107, 109), te su stope bile 10-15% niže (108). Nedavni sustavni pregled (8 pokusa) (110) pokazao je da ti tretmani sprječavaju relaps (24-76 tjedana nakon odgovora na početno liječenje u trajanju 8-26 tjedana), ali da je istodobno značajan broj liječenih pacijenata doživio relaps: od 10-20% (SSRI, SNRI, kvetiapin, agomelatin, vortiooksetin) do 42% (pregabalin) (naprema 31-65% na placebo). Nadalje, klasični anksiolitici imaju upitnu dugoročnu djelotvornost i visoko su opterećeni neželjenim događajima (107). Kognitivno bihevioralna terapija (KBT, engl. *Cognitive Behavioral Therapy*) djelotvorna je u liječenju GAP-a, ali je broj studija malen, učinak je manji nego u drugih anksioznih poremećaja, trajnost je upitna (111, 112), a kombiniranje farmakoloških i standardnih psiholoških tretmana nije rezultiralo pretpostavljenim aditivnim učinkom (113). Jednim dijelom ta se neoptimalna djelotvornost može pripisati visokoj prevalenciji komorbidnih mentalnih poremećaja u GAP-u, tendenciji prelaska u druge dijagnoze i neadekvatnom (osobito dugoročnom) pridržavanju (engl. *compliance*) terapiji (107).

Popularnost KAM tretmana raste i bolesnici s mentalnim bolestima, uključujući anksiozne poremećaje, široko ih koriste (114). Gotovo 38% odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama koriste KAM tretmane kako bi se nosili s mentalnim poremećajima (115). Imajući na umu da je anksioznost povezana s niskom stopom pridržavanja liječenja (116), čini se vjerojatnim da bi se KAM mogao integrirati u konvencionalne terapijske

strategije s ciljem poboljšanja pridržavanja terapije i povećanja njezine djelotvornosti. Te činjenice opravdavaju ovaj sustavni pregled o učinkovitosti i sigurnosti KAM-a u GAP-u, kao i potencijalna buduća istraživanja kombiniranih KAM/konvencionalnih strategija za GAP.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, teško je definirati KAM. Iako se mnoge od postojećih definicija čine izravnima, manjak suglasja u definicijama sveprisutan je u literaturi. Naime, razlozi po kojima se neka terapija definira kao KAM nisu samo znanstveni, već i politički, sociobški i konceptualni (117). U ovom je sustavnom pregledu slijeđen pragmatični stepeničasti pristup u kojem se najprije oslanja na popis terapija koje su definirane standardnima u relevantnoj literaturi, a sve ostale terapije smatra se alternativnima. Sve su one zatim pojedinačno ponovno procijenjene u skladu s publiciranim opisnim definicijama (118). Dalje, za procjenu djelotvornosti fokus je bio samo na ocjenskim ljestvicama definiranim kao primarnim u pojedinačnim studijama te u obzir nisu uzete druge mjere koje se odnose na, npr. razinu depresije, kvalitetu sna i druge domene koje bi mogle pružiti potpuniju sliku „sveukupnog“ učinka evaluiranih intervencija. U tom smislu, studija se držala argumenta po kojemu je glavna svrha liječenja GAP-a smanjenje anksioznosti i da postoji veća vjerojatnost greške tipa I ako se dva tretmana uspoređuju u uzastopnim testovima velikog broja ishoda (npr., anksioznost na različitim ljestvicama, različite ljestvice kvalitete sna, depresije, umora, zadovoljstva itd.). Na kraju, uključeni su samo članci objavljeni na engleskom i njemačkom, iako postoji korpus literature o tradicionalnim pripravcima i terapijama koje potječu uglavnom iz istočne Azije, a objavljen je na lokalnim jezicima. Iako je neuključivanje studija zbog jezičnih ograničenja načelno važno ograničenje sustavnih pregleda, smatrano je u ovom istraživanju da to ne treba gledati kao bitno ograničenje. Naime, izvan specifičnih tradicionalnih, kulturalnih, filozofskih i religijskih konteksta iz kojih su potekli, takvi tretmani vrlo vjerojatno imaju malu praktičnu važnost i primjenjivost. Posljedično, neuključivanje tih studija nema značajan utjecaj na objektivnost i sveobuhvatnost ovog sustavnog pregleda, posebice imajući na umu visoko nespecifičnu, široku strategiju pretraživanja (što je kvaliteta ovog pregleda) koja je rezultirala identifikacijom niza tretmana koji se uklapaju u unaprijed postavljenu definiciju KAM-a.

Glavni rezultati ovog sustavnog pregleda odnose se primarno na kvalitetu identificiranih pokusa, u smislu standardne procjene rizika sustavne greške, kvalitete izvještavanja i kvalitete metodologije/oblikovanja. Samo 3 pokusa ocijenjeno je niskim

rizikom sustavne greške u svim stavkama, dok je 14 studija imalo visoki rizik sustavne greške izvedbe (zasljepljivanje sudionika i istraživača) – tipično pokusi intervencija koje nisu biološki temeljene. Dok je razumljivo da je zasljepljivanje tehnički problem za takve intervencije, manjak eksplicitnog zasljepljenog procjenjivanja ishoda (i visoki ili nejasan rizik sustavne greške detekcije) dodatno je povećao nesigurnost o validnosti izvještenih ishoda. Osipanje je bilo jasan problem u najmanje 2 pokusa, dok je u nekoliko drugih bilo nejasno do koje mjere je to moglo uvesti sustavnu grešku u rezultate. To je blisko povezano s kvalitetom izvještavanja. Niska kvaliteta izvještavanja bila je zamjetna posebice u odnosu na sigurnost, budući da 11/32 pokusa nije ni spominjalo sigurnost, a u dodatna 2 način izvještavanja bio je u potpunosti neinformativan. To je ograničenje važno, budući da su neželjeni učinci nekih evaluiranih tretmana ranije dokumentirani (119). Općenito, primijećena je viša kvaliteta izvještavanja u studijama o biološki temeljenim terapijama, posebice među recentnim publikacijama. Moguće je da je to poboljšanje posljedica pridržavanja smjernica o izvještavanju. Pridržavanje smjernica CONSORT povezano je s poboljšanom kvalitetom izvještavanja i opažen je trend poboljšanja za KAM tretmane koji nisu bili predmet ovog sustavnog pregleda (120). Većina pokusa bila je mala: 17/32 imalo je  $\leq 30$  pacijenata i 25/32 imalo je  $\leq 60$  pacijenata po kraku. Mali pokusi daju neprecizne i krhke procjene posebice u smislu proporcija, gdje jedan ili dva sudionika pokusa više ili manje po kraku mogu znatno promijeniti ukupni zaključak; izostanak statističke značajnosti u malom pokusu nejednakosti može biti jednostavno zbog manjka snage (samo su sporadično navedeni snaga i razmatranje veličine uzorka) te „značajnost“ može naprosto biti slučajna (mali pokusi imaju tendenciju izvjestiti o nerealno velikim efektima). Na kraju, u 14 pokusa uspoređivao se KAM s (navodno) aktivnim tretmanom. Superiornost u odnosu na referentni tretman u takvim pokusima govori o djelotvornosti. „Izostanak razlike“ se, međutim, uobičajeno (kao u većini pokusa iz ovog pregleda) smatra dokazom učinkovitosti, što je konceptualno pogrešno. Načini dokazivanja djelotvornosti putem pokazivanja neinferiornosti (formalnim testom), u odnosu na dokazanu učinkovitu terapiju, jasno su definirani (121). Budući da ni jedan pokus iz ovog pregleda ne zadovoljava te kriterije, zaključeno je da se radi o manjku osjetljivosti i kvalificirani su kao neinformativni. Ti metodološki/kvalitativni problemi jednim su dijelom vjerojatno posljedica činjenice da industrija obično ne sponzorira pokuse KAM tretmana. Provođenje dovoljno velikog, kvalitetnog pokusa je financijski i

organizacijski zahtijevno, pa je i najveći, odnosno najkvalitetniji pokus koji je analiziran u ovom sustavnom pregledu sponzorirala industrija (82).

S obzirom na djelotvornost pojedinačnih tretmana, smisleni zaključci mogu se izvesti za samo 6/22 evaluirana tretmana. Unatoč nekim mišljenjima (119), ova analiza ne govori u prilog djelotvornosti vodenih *Kava Kava* ekstrakata, iako se ne može isključiti umjereni učinak. Jedan specifični ekstrakt lavande (Silexan®) jasno se pokazao učinkovitim (superioran placebo i paroksetinu) u velikom pokusu visoke kvalitete te bi dodatni sličan (ili dulji) pokus potvrdio tu djelotvornost. Jednako vrijedi i za kombinaciju ekstrakata *Crataegus oxycantha* i *Eschscholtzia californica* i magnezija, te balneoterapiju koja se sastoji od dnevnih potapanja (10 minuta) u kupku mineralne vode, s podvodnom masažom od strane iskusnog fizioterapeuta (10 minuta) nakon čega slijedi tuširanje pod pritiskom (vodena masaža) cijelog tijela. Na kraju, dva malena, ali kvalitetna placebo kontrolirana pokusa snažno govore u prilog djelotvornosti ekstrakta kamilice – jedan u početnom liječenju i jedan u prevenciji relapsa. Oni, međutim, predstavljaju samo razumno opravdanje za veće pokuse koji bi potvrdili ove rezultate.

Imajući na umu epidemiološke osobitosti GAP-a (visoka i rastuća incidencija i prevalencija, značajan socioekonomski teret itd.), kao i osobitosti zahvaćene populacije (visoka refraktornost na liječenje, sklonost korištenju KAM metoda), čini se logičnim predložiti integrirane strategije liječenja. Pri tome KAM metode s dokazanom djelotvornošću i sigurnošću treba sagledavati u svjetlu potencijalnih augmentativnih sastavnica strategije liječenja, čiji je potencijalni doprinos u poticanju pridržavanja terapije (engl. *compliance*) te pojačavanju djelotvornosti i dugoročnosti učinka konvencionalnih metoda. U tom smislu dokazano djelotvorne/sigurne „alternativne“ metode treba smatrati ravnopravnima i jednakovrijednima „konvencionalnim“ metodama i redefinirati ih kao komplementarne. Naime, stav o njihovoj djelotvornosti/sigurnosti temeljen je na znanstvenoj strogosti jednakoj onoj koju moraju zadovoljiti i sve ostale „konvencionalne“ terapije, pa ih po definiciji ne bi trebalo shvaćati „drugima“ ili „manje vrijednima“. Dokazi sakupljeni u ovom sustavnom pregledu govore u prilog djelotvornosti i učinkovitosti pripravaka lavande, kamilice, te kombinacije *C. oxycantha* i *E. californica* i magnezija, koji se čine pripravcima pogodnima za testiranje u kvalitetnim randomiziranim kliničkim pokusima kao dio integriranih strategija liječenja GAP-a.

## 7. ZAKLJUČAK

Trenutno dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti KAM tretmana u GAP-u su skromni što se tiče veličine i kvalitete. Međutim, dva biljna preparata i specifični balneoterapijski režim pokazali su djelotvornost u pojedinačnim pokusima prema standardima jednakima onima koji se primjenjuju na konvencionalne terapije. To, međutim, zahtijeva potvrđivanje prije konačnih zaključaka. Za ekstrakt kamilice čini se vjerodostojnim tvrditi da dvije studije dokaza koncepta (engl. *proof-of-concept*) opravdavaju daljnja istraživanja. Imajući na umu okolnosti (dostupni standardni tretmani; potrebna kvaliteta dokaza), ne čini se vjerojatnim da bi bilo koji od predmetnih tretmana bio istraživan do mjere da bi podaci mogli opravdati njihovu alternativnu primjenu (tj. umjesto standardnih tretmana). Čini se, međutim, ostvarljivim i opravdanim ocijeniti njihovu komplementarnu upotrebu (uz standardne tretmane) i to posebice biljnih preparata, što bi se moglo evaluirati putem pragmatičnih pokusa.

## 8. SAŽETAK

*Cilj:* Ocijeniti djelotvornost/sigurnost metoda komplementarne i alternativne medicine (KAM) za generalizirani anksiozni poremećaj (GAP, engl. *Generalized Anxiety Disorder*) na temelju randomiziranih kontroliranih pokusa (RKP) u odraslih.

*Izvori podataka:* Šest elektroničkih baza podataka („generalized anxiety (disorder)” AND „randomized trial”) i popisi literature identificiranih publikacija pretraženi su do ožujka 2017.

*Odabir studija:* kvalificiranost: publikacije potpunih tekstova (engleski, njemački jezik); KAM nasuprot konvencionalnom liječenju, placebo/varci ili bez liječenja; GAP dijagnosticiran prema standardnim kriterijima; validirana ljestvica za težinu bolesti. Od 6693 pregledanih zapisa, 32 je uključeno (18 o biološki temeljenim terapijama, isključivo biljnim preparatima; 8 o manipulativnim i na tijelu temeljenim terapijama; 3 o alternativnim medicinskim sustavima i 3 o terapijama uma i tijela).

*Ekstrakcija podataka:* Metodologija „Cochrane Collaboration” korištena je za procjenu kvalitete i ekstrakciju podataka.

*Rezultati:* Izravne usporedbe Kava Kava ekstrakata s placebo (4 kvalitetna pokusa, N=233) bile su izrazito heterogene. Kombinacijom izravnih usporedbi i neizravnih usporedbi smanjena je heterogenost, a procijenjena razlika Kava Kava naspram placebo govori u prilog skromnog učinka [razlika na kraju studije na Hamilton-ovoj ljestvici anksioznosti: -3,24 (95%CI -6,65, 0,17; P=0,059), Kava 4 kraka, N=139; placebo 5 krakova, N=359]. Ekstrakt lavande (1 kvalitetni pokus, 10 tjedana, N=523) i kombinacija ekstrakata *C. oxycantha*, *E. californica* i magnezija (1 kvalitetni pokus, 12 tjedana, N=264) bili su superiorni placebo a balneoterapija je bila superiorna paroksetinu (jedan kvalitetni pokus, 8 tjedana, N=237), što govori u prilog djelotvornosti. Svi drugi pokusi bili su maleni ili su imali sustavnu grešku ili im je nedostajala osjetljivost. Izvještavanje o sigurnosti bilo je neadekvatno.

*Zaključci:* Dokazi o djelotvornosti/sigurnosti KAM metoda u GAP-u su ograničeni: maleni (nepreciznost) pokusi često opterećeni sustavnom greškom rezultiraju visoko nesigurnim procjenama. Dokazi sakupljeni u ovom sustavnom pregledu govore u prilog djelotvornosti dva biljna pripravka i jednog specifičnog balneološkog protokola, te ih smatramo pogodnima za testiranje u kvalitetnim RKP-ovima, kao dio integriranih strategija liječenja GAP-a.

## 9. SUMMARY

*Objective:* To evaluate efficacy/safety of complementary and alternative medicine (CAM) methods for generalized anxiety disorder (GAD) based on randomized controlled trials (RCT) in adults.

*Data sources:* Six electronic databases ("generalized anxiety (disorder)" AND "randomized trial") and reference lists of identified publications were searched to March 2017.

*Study selection:* Eligibility: full-text publications (English, German language); CAM vs. conventional treatment, placebo/sham or no treatment; GAD diagnosed according to standard criteria; a validated scale for disease severity. Of the 6693 screened records, 32 were included (18 on biologically-based therapies, exclusively herbal preparations; 8 on manipulative and body-based therapies; 3 on alternative medical systems and 3 on mind-body therapies).

*Data extraction:* Cochrane Collaboration methodology for study quality assessment and data extraction.

*Results:* Direct comparisons of Kava Kava extracts to placebo (4 quality trials, N=233) were highly heterogeneous. Combination of direct and arm-level comparisons reduced heterogeneity suggesting a modest Kava effect [end-of-treatment Hamilton Anxiety scale score difference: -3.24 (95%CI -6.65, 0.17; P=0.059), Kava 4 arms, N=139; placebo 5 arms, N=359]. Lavender extract (1 quality trial, 10 weeks, N=523) and combination of extracts of *C. oxycantha*, *E. californica* and magnesium (1 quality trial, 12 weeks, N=264) were superior to placebo and balneotherapy was superior to paroxetine (one quality trial, 8 weeks, N=237) indicating efficacy. All other trials were small or biased or lacked assay sensitivity. Safety reporting was poor.

*Conclusions:* Evidence about efficacy/safety of CAM methods in GAD is limited: small (imprecision), commonly biased trials (performance, detection, attrition) result in high uncertainty about the estimates. Evidence summarized in this systematic review indicate efficacy and safety of two herbal preparations and one specific balneotherapy protocol, therefore we consider them suitable for assessment in quality trials as a part of integrative treatment strategies for GAD.

## 10. LITERATURA

1. Bystritsky A, Khalsa S, KAMeron M, Schiffman J. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P T* 2013;38(1):30.
2. Williams Jr J, Gierisch J, McDuffie J, Strauss J, Nagi A, Wing L. An overview of complementary and alternative medicine therapies for anxiety and depressive disorders. Supplement to Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Therapies for Posttraumatic Stress Disorder [Internet] Washington (DC): Department of Veterans Affairs. 2011
3. Sarris J, Moylan S, KAMfield D, Pase M, Mischoulon D, Berk M, Jacka F, Schweitzer I. Complementary medicine, exercise, meditation, diet, and lifestyle modification for anxiety disorders: a review of current evidence. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012 809653.
4. Jonas WB. Policy, the public, and priorities in alternative medicine research. *Ann Amer Acad Politi Soc Sci* 2002;583:29–43.
5. NCKAM. What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? 2002. [Online]. Dostupno na: <http://ncKAM.nih.gov/health/whatisKAM/index.htm>.
6. Barić H, Trkulja V. Declining health anxiety throughout medical studies: It is mainly about a more relaxed perception of the health-related concerns. *Med Teach* 2012;34(12):1056-1063.
7. Tambs K, Czajkowsky N, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T, Aggen SH. Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2009; 195(4):301-7.
8. Feusner JD, Townsend J, Bystritsky A, et al. Visual information processing of faces in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(12):1417–1425.
9. Bremner JD. Functional neuroanatomical correlates of traumatic stress revisited 7 years later, this time with data. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37(2):6–25.
10. Axelson DA, Draisharmy PM, McDonald WM, et al. Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 1993; 47(2):163–173.
11. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: Nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 11):15–19.



12. Barsky JA, Goodson JD, Lane RS, Cleary PP. The amplification of somatic symptoms. *Psychosom Med* 1998; 50:510–519.
13. Marcus DK, Gurley JR, Marchi MM, Bauer C. Cognitive and perceptual variables in hypochondriasis and health anxiety: A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2007; 27:127–239.
14. LeDoux J. Fear and the brain: Where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry* 1998;44(12):1229–1238
15. Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23(5):743–760.
16. Dager SR, Layton M, Richards T. Neuroimaging findings in anxiety disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996;1(1):48–60
17. Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003; (417):38–50.
18. Robinson OJ, Krinsky M, Lieberman L, Allen P, Vytal K, Grillon C. Towards a mechanistic understanding of pathological anxiety: the dorsal medial prefrontal amygdala ‘aversive amplification’ circuit in unmedicated generalized and social anxiety disorders. *Lancet Psychiatry* 2014; 1:294-302.
19. Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K. Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: a systematic review. *J Affect Disord* 2014;158:114-26.
20. Ball TM, Ramsawh HJ, KAMPbell-Sills L, Paulus MP, Stein MB. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol Med* 2013; 43:1475-86.
21. Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, et al. Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *Br J Psychiatry* 2015; 206:206-15.
22. Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, et al. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions. *J Affect Disord* 2014; 169:76-85.

23. Kessler RC, Brandenburg N, Lane M, Roy-Byrne P, Stang PP, Stein DJ, Wittchen HU. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2005; 35:1073–1082.
24. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:357–376.
25. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:453–462.
26. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:435–443.
27. Le´pine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 14):4–8.
28. Lieb R. Anxiety disorders: clinical presentation and epidemiology. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 169:405–432
29. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:445–452.
30. Stein M, Sareen J. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2059–2068.
31. Ruscio A, Hallion L, Lim C, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J i sur. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):465.
32. Beesdo K, Bittner A, Pine DS, Stein MB, Hofler M, Lieb R, Wittchen H-U. Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:903–912.
33. Zimmermann P, Wittchen HU, Hofler M, Pfister H, Kessler RC, Lieb R. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol Med* 2003; 33:1211–1222.
34. Kendall PC, Kessler RC. The impact of childhood psychopathology interventions on subsequent substance abuse: policy implications, comments, and recommendations. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70:1303–1306.

35. Christiana JM, Gilman SE, Guardino M, Mickelson K, Morselli PL, Olfson M, Kessler RC. Duration between onset and time of obtaining initial treatment among people with anxiety and mood disorders: an international survey of members of mental health patient advocate groups. *Psychol Med* 2000; 30:693–703.
36. Olfson M, Guardino M, Struening E, Schneier FR, Hellman F, Klein DF. Barriers to the treatment of social anxiety. *Am J Psychiatry* 2000; 157:521–527.
37. Wittchen H-U, Kessler RC, Pfister H, Hofler M, Lieb R. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(Suppl 406):14–23
38. Patel A, Knapp M, Henderson J, Baldwin D. The economic consequences of social phobia. *J Affect Disord* 2002; 68:221–233
39. Chartrand H, Sareen J, Toews M, Bolton JM. Suicide attempts versus nonsuicidal self-injury among individuals with anxiety disorders in a nationally representative sample. *Depress Anxiety* 2012; 29:172-9.
40. Zbozinek TD, Rose RD, WolitzkyTaylor KB, et al. Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. *Depress Anxiety* 2012;29:1065-71.
41. Bomyea J, Ramsawh HJ, Ball TM, et al. Intolerance of uncertainty as a mediator of reductions in worry in a cognitive behavioral treatment program for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2015;33:90-4.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5. izd. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
43. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. SZO, 1993. URL: [www.SZO.int/classifications](http://www.SZO.int/classifications)
44. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32:50–55.
45. Guy, W. "Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified". U Rush, John A.; Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures (1. izd.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

46. Leyfer OT, Ruberg JL, Woodruff-Borden J. Examination of the utility of the Beck Anxiety Inventory and its factors as a screener for anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2006;20:444-458.
47. DiNardo P, Barlow D, Brown T. Anxiety disorders interview schedule for DSM-IV. Oxford: Oxford University Press; 1994.
48. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAP-7. *Arch Intern Med.* 2006;166:1092-7.
49. Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62, 37-45.
50. Kroenke K, Jackson JL, Chamberlin J: Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med.* 1997; 103:339-347.
51. Stein MB, Sherbourne CD, Craske MG, Means-Christensen A, Bystritsky A, Katon W, et al. Quality of care for primary care patients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(12):2230-2237.
52. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1669-81.
53. Bereza BG, Machado M, Ravindran AV, Einarson TR. Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry.* 2012;57:470-8.
54. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34:130-40.
55. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a metaanalytic review. *J Clin Psychiatry.* 2013;74: 595-602
56. Ravindran LN, Stein MB. Anxiety disorders: somatic treatment. U: SAPock BJ, SAPock VA, Ruiz P, eds. Kaplan & SAPock comprehensive textbook of psychiatry. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:1906-14
57. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD003592.

58. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:839-54
59. Andrews G, Newby JM, Williams AD. Internet-delivered cognitive behavior therapy for anxiety disorders is here to stay. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:533.
60. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM, et al. Effectiveness of complementary and self-help treatments for anxiety disorders. *Med J Aust*. 2004;181(7, supplement):S29-S46.
61. Sarris J, Goncalves D, Robins-Wahlins T, et al. Complementary medicine use by middle-aged and older women: personality, mood and anxiety factors. *J Health Psychol*. 2010;16(2):314-321
62. Eisenberg D, Davis R, Ettner S, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280(18):1569-1575.
63. Unutzer J, Klap R, Sturm R, et al. Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1851-1857.
64. Kessler R, Soukup J, Davis R, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):289-294.
65. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management | Guidance and guidelines | NICE. Niceorguk. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/1-Guidance#principles-of-care-for-people-with-generalised-anxiety-disorder-GAP>. Accessed April 25, 2017.
66. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928.
67. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Method*. 2014; 14:25.
68. Riley R, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011; 342:d549.
69. Kessels AGH, ter Riet G, Puhan MA, et al. A simple regression model for network meta-analysis. *OA Epidemiology*. 2013;1(1):7.
70. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):864-872.

71. Brown H, Prescott R. Applied mixed models in medicine, 3rd ed, Wiley 2013, pp. 197-230.
72. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials, Wiley 2002, pp. 131-136.
73. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE: what is „quality of evidence“ and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336:995-998.
74. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guideline: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:383-394.
75. Volz H, Kieser M. Kava Kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders - a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(1):1-5.
76. Malsch U, Kieser M. Efficacy of Kava Kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacology*. 2001;157(3):277-283.
77. Connor K, Davidson J. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(4):185-188.
78. Sarris J, Stough C, Bousman C et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):643-648.
79. Wheatley D. Kava Kava (LI 150) in the treatment of generalized anxiety disorder. *Primary Care Psychia*. 2001;7(3):97-100.
80. Boerner R, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava Kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised anxiety disorder – An 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine*. 2003;10:38-49.
81. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomized study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010;17(2):94-99.
82. Kasper S, Gastpar M, Müller W et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – A randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(6):859-869.

83. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, García-Valencia C, Tortoriello J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with Lorazepam. *Planta Medica*. 2007;73(8):713-717.
84. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer J, Zamilpa A, García-Alonso G, Herrera-Alvarez S, Tortoriello J. Therapeutic effectiveness of *Galphimia glauca* vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. A Controlled 15-Week Clinical Trial. *Planta Medica*. 2012;78(14):1529-1535.
85. Amsterdam J, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao J, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):378-382.
86. Mao J, Xie S, Keefe J, Soeller I, Li Q, Amsterdam J. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1735-1742.
87. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(1):63-71.
88. Sayyah M, Siahpoosh A, Khalili H, Malayeri A, Samaee H. A double-blind, placebo-controlled study of the aqueous extract of *Echium amoenum* for patients with general anxiety disorder. *Iran J Pharm Res*. 2012;11(2):697-701.
89. Park D, Kim S, Park Y, Kang W, Lee S, Jung I. The comparative clinical study of efficacy of Gamisoyo-San (Jiaweixiaoyaosan) on generalized anxiety disorder according to differently manufactured preparations: Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2014;158:11-17.
90. Akhondzadeh S, Naghavi H, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):363-367.
91. Andreatini R, Sartori V, Seabra M, Leite J. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res*. 2002;16(7):650-654.

92. Wang T, Ding J, Xu G, Zeng Y, Xiao S. Efficacy of Yiqiyangxin Chinese medicine compound combined with cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorders. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5(10):818-822.
93. Eich H, Agelink M, Lehmann E, Lemmer W, Klieser E. Akupunktur bei leichten bis mittelschweren depressiven Episoden und Angststörungen - Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2000; 68(3): 137-144.
94. Merom D, Phongsavan P, Wagner R et al. Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders - A pilot group randomized trial. *J Anxiety Disord.* 2008;22(6):959-968.
95. Dubois O, Salamon R, Germain C et al. Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Complement Ther Med.* 2010;18(1):1-7.
96. Sherman K, Ludman E, Cook A et al. Effectiveness of therapeutic massage for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Depress Anxiety.* 2010;27(5):441-450.
97. Herring M, Jacob M, Suveg C, Dishman R, O'Connor P. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2012;81(1):21-28.
98. Ma H, Kui Y, Li Y, Huang B, Li S, Chen X. Bloodletting therapy combined with paroxetine hydrochloride for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *2013 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine.* 2013.
99. Jonsson K, Kjellgren A. Promising effects of treatment with flotation-REST (restricted environmental stimulation technique) as an intervention for generalized anxiety disorder (GAP): a randomized controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):108.
100. Rapaport M, Schettler P, Larson E et al. Acute Swedish massage monotherapy successfully remediates symptoms of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016:e883-e891.
101. Bonne O, Shemer Y, Goral Y, Katz M, Shalev A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(3):282-287.
102. Tubaki B, Chandrashekar C, Sudhakar D, Prabha T, Lavekar G, Kutty B. Clinical efficacy of Manasmitra Vataka (an ayurveda medication) on generalized anxiety disorder



with comorbid generalized social phobia: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med.* 2012;18(6):612-621.

103. Gupta K, Mamidi P, Thakar A. Randomized placebo controlled study on Sarasvata choorna in generalised anxiety disorder. *Int J Green Pharm.* 2014;8(4):231-236.

104. Zhang Y, Young D, Lee S et al. Chinese Taoist cognitive psychotherapy in the treatment of generalized anxiety disorder in contemporary China. *Transcult Psychiatry.* 2002;39(1):115-129.

105. Koszycki D, Raab K, Aldosary F, Bradwejn J. A multifaith spiritually based intervention for generalized anxiety disorder: a pilot randomized trial. *J Clin Psychol.* 2010;66(4):430-441.

106. Koszycki D, Bilodeau C, Raab-Mayo K, Bradwejn J. A multifaith spiritually based intervention versus supportive therapy for generalized anxiety disorder: a pilot randomized controlled Trial. *J Clin Psychol.* 2013;70(6):489-509.

107. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:171-199.

108. Bereza BG, Machado M, Ravindran AV, Einarson TR. Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry.* 2012;57:470-478.

109. Baldwin D, Anderson I, Nutt D et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014;28(5):403-439.

110. Mochcovitch M, da Rocha Freire R, Garcia R, Nardi A. Can long-term pharmacotherapy prevent relapses in generalized anxiety disorder? A Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2017.

111. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Rüther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8(3):175-187.

112. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(4):183-192.

113. Otto MW, Smits JA, Reese HE. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for mood and anxiety disorders in adults: review and analysis. *Clin Psychol Sci Pract.* 2005;27:572-81.
114. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med.* 2001;135(4):262-8.
115. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007, National health statistics reports; no 12. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2008.
116. Fontenelle L, Santana. A review of studies concerning treatment adherence of patients with anxiety disorders. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:427-439.
117. Jonas WB. Policy, the public, and priorities in alternative medicine research. *Ann Amer Acad Politi Soc Sci.* 2002;583:29-43.
118. *Complementary And Alternative Medicine In The United States.* 1st ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
119. Sarris J, Stough C, Teschke R et al. Kava for the treatment of generalized anxiety disorder RKP: analysis of adverse reactions, liver function, addiction, and sexual effects. *Phytother Res.* 2013;27(11):1723-1728.
120. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomized controlled trials? A systematic review. *Med J Aust.* 2006; 185(5):263-267.
121. Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen H. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry - guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol.* 2008;22(4):409-416.

## 11. ŽIVOTOPIS

Hrvoje Barić rođen je 30. listopada 1987. g. u Čakovcu. Osnovnu školu pohađa u Hodošanu, gimnaziju u Čakovcu. 2012. g. diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija aktivni je član nekoliko studentskih sekcija, aktivno sudjeluje na stručnim i znanstvenim skupovima te sudjeluje u razmjeni studenata. Za vrijeme studija nagrađen je Rektorovm nagradom. Pred kraj studija uključuje se, kao izvršni urednik, u rad časopisa *Croatian Medical Journal*. 2013. godine kao pripravnik Zavoda za javno zdravstvo Međimurske županije položio je državni stručni ispit. Od 2013.-2016. polazi doktorski studij „biomedicina i zdravstvo“ pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te istovremeno radi kao liječnik u timu hitne pomoći, odnosno liječnik u Županijskoj bolnici Čakovec. Od 2017. godine je zaposlen kao specijalizant neurokirurgije u Kliničkom bolničkom Centru Zagreb. Autor je i koautor nekolicine znanstvenih i stručnih radova.

# PRILOZI

## Prilog A - Isključene studije

### nisu RKP ( $n = 8$ )

1. Herring M, Lindheimer J, O'Connor P. The Effects of Exercise Training on Anxiety. *Am J Lifestyle Med.* 2014;8(6):388-403.
2. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Sairam K, et al. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine.* 2000; 7(6): 463–469.
3. Scherer J. Kava Kava extract in anxiety disorders: an outpatient observational study. *Adv Ther.* 1997; 15: 261–269.
4. Boerner RJ. Kava kava in the treatment of generalized anxiety disorder, simple phobia and specific social phobia. *Phytother Res.* 2001; 15: 646–647.
5. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAP). *J Altern Complement Med.* 2008; 14(2): 175–80
6. Katzman M, Gerbarg P, Iorio C et al. A multicomponent yoga-based, breath intervention program as an adjunctive treatment in patients suffering from generalized anxiety disorder with or without comorbidities. *Int J Yoga.* 2012;5(1):57.
7. Mills P, Farag N, Newton R, et al. Effects of a Traditional Herbal Supplement on Anxiety in Patients With Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(4):443-444.
8. L. Rapgay, A. Bystritsky, R. E. Dafter, et al. New strategies for combining mindfulness with integrative cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder. *J Ration Emot Cogn Behav Ther.* 2011; 29 (2):92–119.

### nisu GAP ( $n = 7$ )

9. Rosmarin DH, Pargament KI, Pirutiasky S, Mahoney A. A randomized controlled evaluation of a spiritually integrated treatment for subclinical anxiety in the Jewish community, delivered via the Internet. *J Anxiety Disord.* 2010;24:799–808
10. Baker DG, Myers SP, Howden I, Brooks L. The effects of homeopathic *Argentum nitricum* on test anxiety. *Complement Ther Med.* 2003; 11: 65–71.

11. Weibel D, McClintock A, Anderson T. Does Loving-Kindness Meditation Reduce Anxiety? Results from a Randomized Controlled Trial. *Mindfulness*. 2017; 8(3):565-571.
12. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral passiflora incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008; 106(6): 1728–1732.
13. Sarris J, Kavanagh DJ, Deed G, Bone KM: St. John's wort and Kava in treating major depressive disorder with comorbid anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled pilot trial. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24(1): 41–48
14. Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine(Baltimore)*. 2005; 84(4): 197–207.
15. Woelk H, Arnoldt K, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGb 761® in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2007;41(6):472-480.

**nisu KAM (n = 3)**

16. Evans S, Ferrando S, Findler M, Stowell C, Smart C, Haglin D. Mindfulness-based cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2008;22(4):716-721.
17. Hoge E, Bui E, Marques L et al. Randomized Controlled Trial of Mindfulness Meditation for Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(08):786-792.
18. Asmaee Majid S, Seghatoleslam T, Homan H, Akhvast A, Habil H. Effect of Mindfulness Based Stress Management on Reduction of Generalized Anxiety Disorder. *Iranian J Publ Health*. 2012;41(10):24-28.

**nisu na engleskom/njemačkom (n = 4)**

19. Zhou ZH, Yu WY, Wu ZH, Wu BX, Dai XY.[Clinical Observation on Treatment of Anxiety Neurosis with Combined Acupuncture and Medicine]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2003; 22(6):9-10.

20. Hai RH, Chen XZ, Jing J.[Effects of electroacupuncture on personality and behavior pattern of the patient with generalized anxiety disorder]. *East-West Integ Med*. 2004;24(3):165-166.
21. Salamon R, Christine G, Olie J, Dubois O. [Evaluation of the effectiveness of crenotherapy in treating generalized anxiety disorder]. *Sante Publique*. 2008;20(2):105-112.
22. Luo W, Liu H, Mei S. [Clinical study on "Jin's three-needling" in treatment of generalized anxiety disorder]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2007;27(3):201-203.

**Prilog B – Pojašnjenje ocjene rizika sustavne greške za sve uključene studije**

**Akhondzadeh 2001<sup>88</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Citat: <i>“After giving informed consent, patients were randomly allocated to the two treatment groups.”</i>  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Citat: <i>“After giving informed consent, patients were randomly allocated to the two treatment groups.”</i>  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>“Four subjects dropped out of the trial due to non-compliance (two from each group), leaving 32 subjects SZO met the DSM IV criteria for GAP and completed the trial.”</i>  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Citat: <i>“At days 4, 7 and 14 the mean HAM-A scores for the Passifora placebo group were VISOKer than the oxazepam group. The differences between the two treatments were significant at day 4 (t = 2.842, d.f. = 30, P = 0.008). However, after day 4 the differences were no longer significant.”</i>  Komentar: Od šest unaprijed specificiranih točaka procjene ishoda, samo dvije (početna i krajnja) točke imaju točke P-vrijednosti, u drugim točkama P-vrijednosti navedene su kao “non-significant”, ni jedna od točaka nema apsolutne vrijednosti HAM-A rezultata.

### Amsterdam 2009<sup>83</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Randomization was performed using blocked randomization with varying block sizes. First, we randomly selected a block size from among a small set of block sizes. Then we randomly permuted the group numbers within that block. We continued this procedure until all subjects were randomized into each of the treatment conditions. Random numbers were permuted within each block using the random number generator and user code in Stata software.”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>“We conducted a randomized, double-blind... Blinding of the characteristic chamomile aroma was achieved by inserting...”</i>  Komentar: Vjerojatno provedeno, nije eksplicitno opisano.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: <i>“All study results were analyzed under blinded conditions... All primary and secondary outcome measures were analyzed under blinded conditions.”</i>
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Citat: <i>“A last observation carried forward (LOCF) analysis was also conducted... .. Eight patients (14.03%) discontinued treatment before completing the trial: 2 for adverse events, 3 for withdrawn consent, 2 lost to folNIZAK up, and 1 for noncompliance.”</i>  Komentar: Prema Cochrane kolaboraciji <i>“LOCF procedures can also lead to serious bias”</i> . Nije jasno koliko je bolesnika po skupini odustalo od liječenja (ukupna stopa odustajanja je prilična).
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Citat: <i>“Outcome measurements were obtained at baseline and after 2, 4, 6, and 8 weeks of treatment... 11 on chamomile and 22 on placebo (p=ns)... but no difference in resting systolic and diastolic blood</i>



pressure, or weight.”

Komentar: Nisu dostupni svi primarni i sekundarni ishodi za sve točke procjene. Sekundarni ishodi krvni tlak i težina opisani su samo u tekstu. Neke P-vrijednosti opisani su samo kao “*n.s.*”

**Andreatini 2002<sup>89</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"...they were randomly allocated to one of the three experimental groups... Randomization was previously performed using a computer program (True Epistat, 3rd edition, 1989)..."</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"The drugs were administered orally for 4 weeks in a double-blind design... To determine whether the double-blind design was not informally broken by the patients through the clinical or adverse effects of the drugs (Rickels et al, 1970), both the researcher and the patient were requested to try to guess what drug they supposed had been administered... Maintenance of double-blind status was determined by Fisher's exact test... In relation to the guess of the drug administered, 52% patients guessed that they took a medicine (diazepam or valepotriates) or placebo, while the researcher guessed the active treatment or placebo correctly in 64% of cases, a nonsignificant rate in both cases."</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Citat: <i>"The values obtained in the basal evaluation were compared with those obtained in the last observation point carried forward of each group by the Wilcoxon test (within-group analysis)... HAM-A and STAI scores at baseline and at the last observation point carried forward."</i>  Komentar: Prema Cochrane kolaboraciji: <i>"LOCF procedures can also lead to serious bias"</i> .
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Citat: <i>"The STAI-trait and state did not show any significant differences..."</i>  Komentar: Neke P-vrijednosti navedene su samo kao neznačajne, ali mogu se izračunati iz dostupnih podataka.

**Boerner 2003<sup>78</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "...were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive one of the three treatments (week 0). Computer-aided randomization (Rancode; Wiedey, Konstanz, Germany) was performed in blocks of six by the independent Quality Assurance Unit of the sponsor."
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "All investigators, personnel of the CRO and of the sponsor actively involved in the trial were blinded to group assignment until lock of database at the end of the trial."
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: "Blistered study medication and medication containers were labelled sequentially according to a coding list by the manufacturing department of the sponsor and provided to the investigators in blocks of six via the Contract Research Organisation. All investigators, personnel of the CRO and of the sponsor actively involved in the trial were blinded to group assignment until lock of database at the end of the trial... To ensure the blind, to simplify the manufacture of matching placebos and to reduce the total number of tablets to be taken by the patients, Buspirone and Pipramol tablets were encapsulated in capsules of identical shape, size and colour. Thus, each participant received one coated tablet and one capsule b.i.d. containing active substance or placebo. Medication was dispensed in blister packets, in double-dummy fashion as described above, labelled according to the provisions of the German Medicines Act."
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: "All investigators, personnel of the CRO and of the sponsor actively involved in the trial were blinded to group assignment until lock of database at the end of the trial."
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: "The primary analysis included all randomized patients SZO at least had one follow-up visit under medication (Intention-to-treat population, ITT)."  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama.

Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)

NIZAK

Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Bonne 2003<sup>99</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Citat: "A senior member of the psychiatry outpatient clinic performed randomization, which was stratified for sex with simple random assignment within each subgroup."
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "The secretary, psychiatrist, and homeopath remained blind to patient group assignment throughout the study. The code was held only by the physician responsible for randomization...Drug/placebo code was revealed after all participants completed the study."
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: "The secretary, psychiatrist, and homeopath remained blind to patient group assignment throughout the study. The code was held only by the physician responsible for randomization... Drug/placebo code was revealed after all participants completed the study."
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: "The secretary, psychiatrist, and homeopath remained blind to patient group assignment throughout the study... Five weeks after the beginning of treatment, participants were reevaluated by the same psychiatrist using the same rating scales as before."
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: "...only study completers were considered." Komentar: ITT protokol, nedostajeći podaci ujednačeni brojem između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka između grupa.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Connor 2002**<sup>75</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "...randomly assigned, using a computer generated randomization..."
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: "...to double-blind treatment with either kava (KavaPures; KAV), standardized to 70 mg kavalactones (kl), or matching placebo (PBO)."
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu of "NIZAK risk" or "VISOK risk"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Citat: " <i>Thirty-seven adults with DSM-IV GAP were randomly assigned... Thirty-eight subjects were randomized... Three subjects withdrew their consent foNIZAKing the baseline visit (work schedule conflict; development of acne; nausea) and did not return for further assessment, leaving 35 subjects in the evaluable sample.</i> "  Komentar: Različiti navodi o broju randomoziranih bolesnika. Broj evaluiranih bolesnika po skupini je nejasan.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.  Detalji o sigurnosti navedeni su u: "Connor K, Davidson J, Churchill L. Adverse-Effect Profile of Kava. CNS Spectrums. 2001;6(10):848-853. doi:10.1017/s109285290000167x."

**Dubois 2010<sup>93</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Block randomization with a block size of 4 was generated by the trial statistician prior to the study. The randomization ratio was 1:1 and was stratified according to the referring clinical centre and region of origin (locals vs other patients).”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Sealed randomization envelopes were successively opened when the clinical coordinator declared a patient eligible for inclusion.”</i>
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode tretmana
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Citat: <i>“The efficacy and tolerability of the treatments were assessed by an independent and specifically trained senior physician...”</i>  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Komentar: Nisu navedeni svi ishodi za sve unaprijed spificirane vremenske točke. Svi ishodi nisu procijenjeni za sve Not all outcomes were assessed for all evaluable patients. Missing values were replaced by the median. There was substantial attrition, mainly due to loss of follow-up.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Podaci o podnošljivosti nisu navedeni.

**Eich 2000**<sup>91</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "... <i>blockwise Randomisierung in drei Blöcken zu je 20 Patienten</i> ".
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NEJASAN	Citat: "... <i>modifizierten Doppeblindheit</i> "  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK". Zbog prirode tertmana, zasljepljivanje pružatelja pomoći (akupunktorologa) je teško.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: " <i>Ein zweiter Arzt nahm die Dokumentation der psychopathologische Befunde und des Therapieerfolgs vor.</i> "
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: " <i>Intention-to-treat</i> " analiza za sve ishode.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene.



**Gupta 2014<sup>101</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: „...randomly divided in to two groups by following computerised randomisation plan.”
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Citat: “This was a single -blind..“
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Komentar: Znatno osipanje, brojevi ujednačeni između grupa, razlozi za odustajanje od liječenja nisu navedeni.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene.

**Hanus 2004<sup>85</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“A statistical program was used to create the randomised list. The random assignment used the randomised blocks design (each centre receiving 16 boxes of treatment corresponding to four blocks).”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>“The placebo tablets, which were made from the same ingredients as the study drug except for the active ingredients, were indistinguishable from the study drug tablets. Both placebo and study drug tablets were film-coated, coloured in blue, and weighed 375 mg. Patients and GPs were unaware of which treatment was being received.”</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>“Data were analysed on the intention-to-treat population.”</i>  Komentar: ITT protokol, nedostajeći podaci ujednačeni brojem između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka između grupa.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Herrera-Arellano 2007<sup>81</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"Identical capsules were used for preparing the control treatment...In addition, capsules were packed in 10-piece aluminum blisters... double-blind clinical trial was conducted"</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	VISOK	Komentar: Znatno osipanje u obje skupine. Različit broj bolesnika uključen u analize djelotvornosti i podnošljivosti.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Herrera-Arellano 2012<sup>82</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"The study design was a double-blind..."</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	VISOK	Komentar: Znatno osipanje u obje skupine. Različiti broj bolesnika uključen u analize djelotvornosti i podnošljivosti.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene. Nisu navedeni sv prethodno definirani ishodi za sve točke procjene.

**Herring 2012<sup>95</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "... one investigator (M.P.H.) allocated 30 patients in equal numbers to 3 conditions using blocked randomization ( <a href="http://www.randomizer.org">http://www.randomizer.org</a> ). Patients were blocked in blocks of 3 on the intervention condition"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: "Clinicians blinded to allocation determined GAP diagnoses 1-16 days post-intervention using the ADIS-IV"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Svim bolesnicima procijenjeni su svi ishodi.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Jonsson 2016<sup>97</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"The randomization was conducted by the researchers, SZO asked the participants to take a slip of paper from a jar. The jar contained 50 paper slips numbered from 1 to 50, where odd numbers indicated an allocation to treatment condition and even numbers allocation to waiting list control condition."</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Citat: <i>"...non-blinded trial..."</i>  Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu of "NIZAK risk" or "VISOK risk"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Kasper 2014<sup>80</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"... at a ratio of 1:1:1:1. Fixed block randomization with stratification by trial centre was used; however, the investigators were not informed about the random block size until completion of the trial."</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"A qualified person otherwise not involved in the trial generated the code using a validated computer program. The study drugs were dispensed to the centres in numbered containers. Upon inclusion into randomized treatment each patient received the lowest available number."</i>
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"... double-blind, double-dummy treatment... eligible participants took one capsule of Silexan/Silexan placebo and one capsule of paroxetine/paroxetine placebo per day according to the randomization."</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama. Navedene obje analize – po protokolu i ITT.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Koszycki 2010**<sup>103</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>"Statistical analysis was performed on the intent-to-treat sample... Of the 22 randomized patients, 18 (81.8%) completed treatment. The drop out rate was similar for both interventions. Reasons for early termination..."</i>
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.



**Koszycki 2014**<sup>104</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“participants were randomized to the SBI or SP using a computer-based random number generation program prepared in advance by a research assistant. Allocations were generated using blocks of four to maintain close balance of the numbers of patients in each treatment group at any time during the trial.”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama. Navedena ITT analiza.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Ma 2013<sup>96</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "...a block randomized procedure."
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: „The measurements were performed by an independent investigator SZO was not informed of the treatment allocation.”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene.

**Malsch 2001**<sup>74</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: " <i>To ensure equal patient numbers in both study groups, the trial participants were assigned to the double-blind treatments in balanced random blocks, in the order of their inclusion.</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: " <i>The random code was kept under lock and seal and was not disclosed before close of database.</i> "
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: " <i>The double-blind treatment phase extended over 5 weeks. The study medication was available in capsules filled with either 50 mg of dry extract standardized to 35 mg kava lactone, or placebo. Both drugs were identical in all aspects of their appearance.</i> "
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: " <i>The intention-to-treat (ITT) population included all randomized patients (WS@1490: 20; placebo: 20). The additional per-protocol analysis of treatment efficacy comprised the 36 patients (WS@1490: 17; placebo: 19) without premature discontinuation or relevant protocol deviations.</i> "  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina. Navedena ITT analiza.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Mao 2016<sup>84</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	<p>Citat: <i>“Randomization was stratified by gender with varying block sizes. Additional details of randomization and blinding procedures are in our published protocol... We will generate random numbers and permute the numbers within each block using the random number generator and use written code in STATA statistical software.”</i></p> <p>Komentar: puni opis dostupan u: Mao JJ, Li QS, Soeller I, Rockwell K, Xie SX, et al. (2014) Long- Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Clin Trials 4:188. doi:10.4172/2167-0870.1000188</p>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	<p>Citat: <i>“The randomization is done independently of the researchers”</i></p> <p>Komentar: puni opis dostupan u: Mao JJ, Li QS, Soeller I, Rockwell K, Xie SX, et al. (2014) Long- Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Clin Trials 4:188. doi:10.4172/2167-0870.1000188</p>
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	<p>Citat: <i>“The blinding methods used were determined to be successful in our prior chamomile study (Amsterdam et al, 2009).”</i></p>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	<p>Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”</p>
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	<p>Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama. Navedena ITT analiza.</p>
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	<p>Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.</p>

**Merom 2008<sup>92</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Three randomized lists were computer generated to ensure that the intervention was balanced within each diagnosis.”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Citat: <i>“...the research center randomly allocated the group to receive either...”</i>  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	VISOK	Komentar: Znatno osipanje u obje skupine, razlozi za nepridržavanje liječenja nisu navedeni.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Park 2014**<sup>87</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: „Manufacturer was given a randomization allocation table provided by the person in charge of statistics, and collectively labeled serial numbers on each experimental drugs and placebo“
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: „Chief research officer safekept the randomization allocation table throughout the study.“
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: „All treatment arms were delivered in a blinded fashion... In order to maintain double-blind procedure, we were supplied with three drugs; GSS-I, GSS-M and placebo, wrapped in identical charta.“
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Komentar: Iako nije eksplicitno navedeno, vjerojatno je provedeno, zbog dizajna studije.
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

## Rappaport 2016<sup>98</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Randomization lists were created by a statistician at Emory SZO was not otherwise involved with the study, using randomly permuted block sizes of 4 or 6 subjects. Randomization was stratified by...”</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Two groups of sealed envelopes, 1 for women and 1 for men, were prepared based on the stratified randomization lists and kept in a locked box with access by only the study coordinator...”</i>
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Citat: <i>“...single-masked, clinical trial...”</i>  Komentar: Dvostruko zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Citat: <i>“Staff conducting outcome assessments were masked to subjects’ treatment intervention, and participants were asked not to disclose their assigned treatment to those staff members... The study statistician conducted primary outcome analyses using masked treatment codes.”</i>
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>“Analyses comparing the 2 treatment groups were based on a modified intent-to-treat sample of 40 evaluable subjects—ie, those with at least 1 postbaseline visit.”</i>  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama. Navedena ITT analiza.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Sarris 2013<sup>76</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "Allocation to treatment groups was performed via computer, randomly assigning every participant to a group according to a Latin squares design."
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: "To maintain experimenter blinding, group allocation was performed by an independent third party SZO did not take further part in the study."
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: "Both the researcher and participants were blinded as to which intervention was being administered, with the tablets being presented to the participants in an opaque sealed envelope."
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NIZAK	Komentar: Iako nije eksplicitno navedeno, vjerojatno je provedeno, zbog dizajna studije.
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: "...data were available for ITT analysis from 58 adults meeting inclusion criteria SZO were randomized to treatment. Forty-eight participants completed the study, with no significant difference in dropout rates between groups."  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina. Navedena ITT analiza.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.



**Sayyah 2011**<sup>86</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"...participants entered either of the parallel groups using a computer-generated list of random numbers. Patients were randomly assigned..."</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"In order to preserve the double blind condition, E. amoenum extract and placebo were dispensed in identical-appearing capsules"</i> .
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Citat: <i>"The evaluation of patients was done with the psychiatrist"</i> .  Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Svi podaci su potpuni.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene. Svi prethodno definirani ishodi nisu navedeni za sve točke procjene.

**Sherman 2010<sup>94</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"Treatments were assigned using a randomized independent block design programmed with the R statistical package [29]. We randomly generated..."</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"Treatment assignments were then placed in opaque, sequentially numbered envelopes by a researcher not involved in participant recruitment or randomization. These envelopes were stored in a locked filing cabinet until needed."</i>
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>"Follow-up rates were 85% and 94% at 12 and 26-weeks, respectively, and were similar across groups."</i>  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Tubaki 2012**<sup>100</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>“Patients recruited were randomized using blocked randomization into one of the three groups”</i> .
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika “NIZAK” ili “VISOK”
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Volz 1997<sup>73</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Citat: <i>"Patients recruited were randomized using blocked randomization into one of the three groups"</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"...placebo-controlled double-blind design..."</i> Komentar: vjerojatno provedeno
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina. Navedena ITT analiza.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Wang 2012<sup>90</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NEJASAN	Komentar: Osipanje nije navedeno. Brojevi bolesnika po skupini nakon uključivanja nisu navedeni.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene.

**Woelk 2010<sup>79</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"The random code was generated using a validated computer program".</i>
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	NIZAK	Citat: <i>"...double-blind, randomised study with 2 parallel treatment group..."</i>  Komentar: Zasljepljivanje je detaljno opisano u odjeljku metoda.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Citat: <i>"The primary analysis was based on the full analysis set. Furthermore, a per protocol analysis was performed which included only patients without major protocol violations".</i>  Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina, sa sličnim razlozima za nedostajanje podataka u skupinama. Navedene obje analize – po protokolu i ITT.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Wheatley 2001<sup>77</sup>**

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NIZAK	Citat: <i>"The order of administration was determined by random selection (toss of a coin)"</i> .
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Citat: <i>"...not a double-blind controlled trial..."</i>
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	NIZAK	Komentar: Svi podaci su potpuni.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	NIZAK	Komentar: Svi prethodno definirani ishodi (primarni i sekundarni) od interesa navedeni su na unaprijed definiran način.

**Zhang 2002**<sup>102</sup>

Stavka	Procjena	Obrazloženje procjene
Nasumično generiranje slijeda (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Prikrivanje alokacije (sustavna greška odabira)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Zasljepljivanje ispitanika i istraživača (sustavna greška izvedbe)	VISOK	Komentar: Zasljepljivanje nije moguće zbog prirode intervencije.
Zasljepljivanje procjena ishoda (sustavna greška otkrivanja) (ishodi koje prijavljuju bolesnici)	NEJASAN	Komentar: Nedovoljno podataka za procjenu rizika "NIZAK" ili "VISOK"
Nepotpuni podaci o ishodu (sustavna greška osipanja)	VISOK	Komentar: Nedostajeći podaci o ishodu ujednačeni su između skupina.
Selektivno izvještavanje (sustavna greška izvještavanja)	VISOK	Komentar: Točne P-vrijednosti nisu navedene.