

# Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji liječenja anksioznosti

---

**Milardović, Kristina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:605883>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Milardović**

**KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
ISTRAŽIVANJA O ALTERNATIVNOJ I KOMPLEMENTARNOJ TERAPIJI  
ANKSIOZNOSTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anksioznost .....	2
1.2. Klasifikacija anksioznih poremećaja .....	2
1.3. Epidemiologija anksioznih poremećaja .....	3
1.4. Etiologija anksioznih poremećaja .....	4
1.5. Dijagnostika anksioznih poremećaja .....	6
1.6. Liječenje anksioznih poremećaja .....	6
1.6.1. Farmakološko liječenje .....	7
1.6.2. Ostale metode u terapiji anksioznih poremećaja .....	9
1.7. Kvaliteta sažetaka publiciranih istraživanja .....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	15
4. REZULTATI .....	18
5. RASPRAVA .....	23
6. ZAKLJUČCI .....	27
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	29
8. SAŽETAK .....	36
9. SUMMARY .....	38
10. ŽIVOTOPIS .....	40

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na vodstvu, ukazanom povjerenju, podršci i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala od srca mojim roditeljima i obitelji na ljubavi, razumijevanju i podršci tijekom cijelog studija i u svim životnim izazovima.*

*Hvala i mojim prijateljima na svakoj riječi ohrabrenja i svim nezaboravnim uspomnama.*

*Hvala mom Toniju što je moj oslonac i neizmjerena podrška.*

## **1. UVOD**

## **1.1. Anksioznost**

Anksioznost, emocija karakterizirana strahovanjem i somatskim simptomima napetosti u kojima pojedinac naslućuje nadolazeću opasnost, katastrofu ili nesreću, se manifestira različitim emocionalnim, kognitivnim, bihevioralnim i tjelesnim simptomima (1). Anksioznost i strah se često koriste kao sinonimi, no strah je emocionalni odgovor na stvarnu ili percipiranu neposrednu prijetnju, dok je anksioznost iščekivanje buduće prijetnje (2). Povremeno javljanje anksioznosti je normalan dio života čiju pojavu izaziva briga vezana uz zdravlje, financije, obiteljsku problematiku i slično (3). Anksioznost postaje patološka i zahtijeva liječenje kada dolazi do precjenjivanja percipirane prijetnje ili pogrešne procjene opasnosti situacije što dovodi do pretjeranih i neprikladnih odgovora te onemogućuje pogođenom pojedincu da vodi normalan život (4). Simptomi patološke anksioznosti javljaju se u većini psihičkih bolesti koje obuhvaćaju i anksiozne poremećaje kao podvrstu. Također, upozoravajući su znak potencijalne opasnosti kod somatskih bolesti, poput infarkta miokarda ili hipoglikemije u pacijenata s dijabetesom (5).

## **1.2. Klasifikacija anksioznih poremećaja**

Anksiozni poremećaji uključuju poremećaje kojima su zajedničke značajke pretjerani strah i tjeskoba te smetnje ponašanja. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-V) Američke Psihijatrijske Udruge oni se mogu podijeliti u iduće skupine: separacijski anksiozni poremećaj, selektivni mutizam, specifične fobije, socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija), panični poremećaj, agorafobija, generalizirani anksiozni poremećaj, anksiozni poremećaj, ostali anksiozni poremećaji i neodređeni anksiozni poremećaj (2).

Separacijski anksiozni poremećaj najčešće se javlja u dječjoj dobi, ali prisutan je i u odraslih. Glavno je obilježje razvojno neprikladan strah i tjeskoba pri odvajanju od figura ili objekta prema kojemu se osjeća privrženost. Pri samom predviđanju odvajanja, dolazi do manifestiranja fizičkih simptoma koji uključuju bol u trbuhu, glavobolju ili povraćanje (2,6).

Selektivni mutizam je karakteriziran nemogućnošću govora u određenim socijalnim situacijama u pojedinaca koji inače imaju normalno razvijen govor. Poremećaj može utjecati na akademski uspjeh i otežati socijalne aspekte života (2).

Osobe koje pate od specifične fobije iskazuju pretjeranu tjeskobu i strah potaknutu određenim objektom ili situacijom. Okidači mogu uključivati životinje, krv, visinu i slično.

Izlaganje tim podražajima izaziva anksiozni odgovor koji je nesrazmjeran stvarnoj opasnosti (2,6).

Socijalna fobija definira se kao strah i osjećaj tjeskobe izazvan različitim socijalnim situacijama i interakcijama u kojima pojedinac može biti promatran i kritički procijenjen te izbjegavanje istih. Takve situacije uključuju upoznavanje nepoznatih osoba, izlaganje situacijama kada osoba može biti promatrana dok jede i pije te bilo kakvi javni nastupi (2).

Panični poremećaj jedan je od najčešćih anksioznih poremećaja i obuhvaća 2,1-4,7% opće populacije (7). U paničnom poremećaju pojedinac doživljava ponavljajuće, neočekivane napadaje panike praćene stalnom zabrinutošću u svezi s njihovim ponavljanjem i promjene ponašanja povezane s izbjegavanjem okidača koji mogu do njih dovesti. Napadaji panike nagli su valovi intenzivnog straha, nelagode i osjećaja propasti koji dosežu vrhunac unutar nekoliko minuta. Također, važno je razjasniti da napadaj panike nije ograničen samo na dijagnozu paničnog poremećaja, već je dio i drugih stanja kao što je ovisnost (2).

Agorafobija je obično definirana kao anksiozno stanje koje se javlja kada se osoba nalazi na javnom mjestu ili na prenapučenim mjestima gdje smatra da je bijeg od opasnosti nemoguć, a pomoć teško dostupna (8). Takvi pojedinci izbjegavaju korištenje javnog prijevoza, boravak u zatvorenim prostorima te samoću izvan vlastitog doma (2).

Generalizirani anksiozni poremećaj obilježen je prisutnošću pretjerane anksioznosti i brige oko različitih domena kao što su posao ili uspjeh u školi koje pojedinac vrlo teško kontrolira. Poremećaj obuhvaća fizičke simptome uključujući nemir, teško opuštanje, manjak koncentracije, razdražljivost, napetost mišića i poteškoće sa spavanjem (2). Ukoliko se ne liječi na odgovarajući način, ima kroničan tijek i može izuzetno otežavati svakodnevno funkcioniranje (9).

### **1.3. Epidemiologija anksioznih poremećaja**

Anksiozni poremećaji najrašireniji su psihijatrijski poremećaji. Prema epidemiološkim istraživanjima, jedna trećina populacije tijekom života zahvaćena je nekom vrstom anksioznog poremećaja. Prevalencija je otprilike 2 puta veća u žena nego u muškaraca (10). U dobi od 15 do 25 godina, kumulativna prevalencija svih anksioznih poremećaja kreće se između 20% i 30%. U odrasloj dobi, 10% do 14% populacije ispuni DSM kriterije za anksiozne poremećaje unutar godine dana. Najčešće se radi o specifičnim fobijama, socijalnoj fobiji, paničnom poremećaju i agorafobiji. Jednogodišnja prevalencija anksioznih poremećaja najčešća je u

osoba od 18 do 25 godina. Anksiozni poremećaji češći su u visokorazvijenim zemljama, u osoba s niskim obrazovanjem, niskim primanjima, nezaposlenih osoba i onih koji nisu u bračnom odnosu (11).

#### **1.4. Etiologija anksioznih poremećaja**

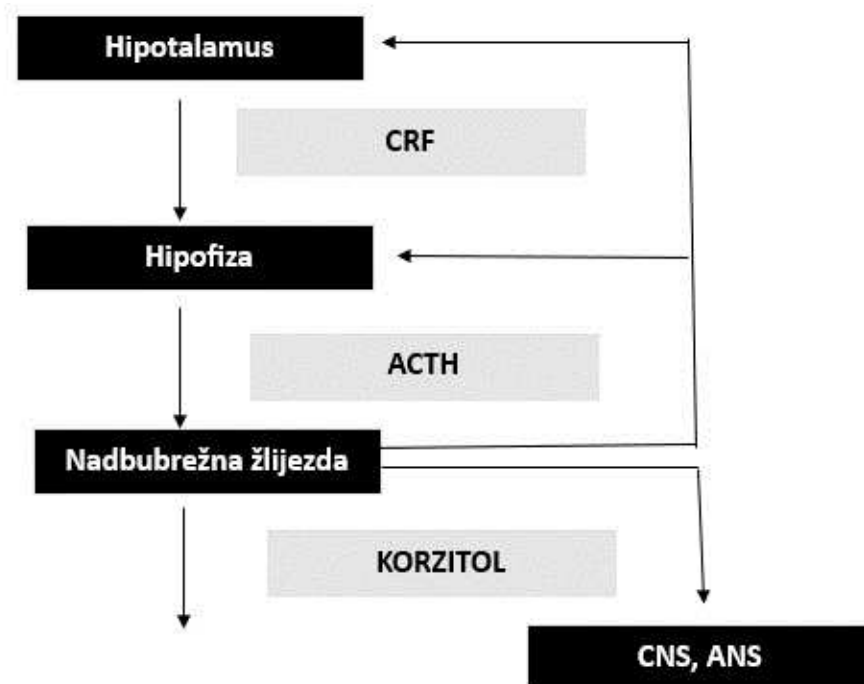
Etiologija anksioznih poremećaja je multifaktorijalna pri čemu predispoziciji i pojavi kliničkog poremećaja pridonose stres, genetski i neurobiološki čimbenici. Postoje također i psihološke teorije anksioznosti koje uključuju psihoanalitičke i psihodinamske teorije, bihevioralne te kognitivne teorije (12).

Genetski čimbenici imaju veliku ulogu u etiologiji anksioznih poremećaja. Istraživanja u blizanaca procjenjuju da se od 30% do 50% anksioznih poremećaja nasljeđuje. Također, primijećeno je da genski doprinosi prelaze dijagnostičke granice pojedinih poremećaja te su prvi rođaci oboljelih u riziku od razvijanja i drugih vrsta anksioznih poremećaja. Važno je naglasiti da ovi poremećaji nisu uzrokovani mutacijama samo jednog, već više gena. Najčešće se s anksioznim poremećajima dovode u vezu geni povezani s monoaminergičnim neurotransmiterskim sustavima i funkcijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (13). Poglavitito se istraživanja temelje na polimorfizmu u promotorskoj regiji gena za serotoninški transporter koji uključuje inserciju ili deleciju promatranog gena. Neuroticizam je zastupljeniji u osoba s generaliziranim anksioznim poremećajem. Polimorfizam drugog introna ukazuje na dominaciju razvoja anksioznih poremećaja koji uključuju i generalizirani anksiozni poremećaj (6).

Neurobiološki čimbenici koji imaju ulogu u razvoju anksioznih poremećaja su neurotransmitorski sustavi koji obuhvaćaju serotonin, noradrenalin, gamaaminomaslačnu kiselinu i druge te neuroendokrini sustavi od kojih je najbitnija os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (6). Općenito, smatra se da se radi o nedovoljnoj aktivaciji serotonergičkog i pretjeranoj aktivaciji noradrenergičkog sustava. Ovi sustavi čine dio različitih neuronskih putova i krugova, što može dovesti do disregulacije fiziološkog uzbuđenja i emocionalnog doživljavanja istog (12). Također, na pojavu patološke anksioznosti utječe i poremećena ravnoteža između inhibitornih gamaaminomaslačnih (GABA) i ekscitatornih neurotransmitera acetilkolina i glutamata (14). Važne su i strukturne i funkcionalne promjene u strijatumu, limbičkom sustavu i paralimbičkim regijama od kojih se najviše ističe preosjetljivost i povećana aktivnost amigdale. Ona je povezana s aktivacijom osi hipotalamus-



hipofiza-nadbubrežna žlijezda, uzrokuje porast razine hormona osi i pojavu tjelesnih simptoma anksioznosti (6) (Slika 1).



**Slika 1.** Shematski prikaz osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (12).

Psihodinamske teorije objašnjavaju simptome anksioznosti kao izraz podležećih konflikata. Na primjer, fobična ponašanja se promatraju kao rezultat obrambenog mehanizma premještanja, dok anksioznost odražava osnovne, nerazrješene konflikte u intimnim vezama, ili izražavanje ljutnje (12). Važnu ulogu u etiologiji anksioznih poremećaja imaju kognitivni faktori, to jest način na koji pojedinac doživljava okolinu i događaje oko njega. Osobito je značajan način na koji osobe percipiraju i interpretiraju stresne događaje (12). Promjena u kognitivnim procesima omogućuje nastanak psihičkih poremećaja, a on se događa na perceptivnoj, interpretativnoj i na razini pamćenja. Kod anksioznih poremećaja, na perceptivnoj razini osobe selektiraju one podražaje koji su prijetnja, na interpretativnoj razini nejasne tumače kao opasne, a na razini pamćenja se lakše prisjećaju anksioznih situacija (6).

Bihevioralne teorije naglašavaju važnost tri tipa učenja: klasično uvjetovanje, operantno uvjetovanje i učenje modeliranjem. U klasičnom uvjetovanju, nakon traumatskog, neugodnog iskustva prethodno neutralni podražaj stječe sposobnost izazivanja reakcije straha i anksioznosti. Operantno uvjetovanje je temeljeno na vezi između ponašanja i posljedica gdje će se ponašanje s pozitivnim posljedicama ponavljati, a ono sa negativnim proriđediti. U toj vrsti učenja, izuzetno je bitna postavka potkrepljivanje odgovora koji omogućuju izbjegavanje

uvjetovanih štetnih podražaja. Prema tomu, svako ponašanje koje uklanja anksioznost ili ju ublažava će biti potkrijepljeno. Učenje modeliranjem se zasniva na promatranju drugih osoba pri njihovim reakcijama na stresne podražaje kao što su bol ili trauma nekog tipa (6,12,15).

### **1.5. Dijagnostika anksioznih poremećaja**

Anksiozne poremećaje karakterizira mnoštvo sastavnica zbog kojih je potreban širi uvid u kliničku sliku kako bi se utvrdila dijagnoza. Simptomi anksioznih poremećaja mogu se pronaći u različitim stanjima kao što su tireotoksikoza, predoziranje amfetaminima, epilepsija temporalnog režnja i drugima (16). Zbog prethodnih razloga, izuzetno je važno uzeti iscrpnu anamnezu i heteroanamnezu te provesti osnovni fizikalni pregled i laboratorijske pretrage. U anamnezi je potrebno temeljito revidirati simptomatologiju, uzeti podatke o terapiji koja se do tada koristila, konzumaciji alkohola i droga, ali i konzumaciji kofeina (17).

Kako bi se postigla objektivizacija u dijagnostici anksioznih poremećaja i olakšalo određivanje intenziteta simptoma te praćenje tijeka liječenja, razvijeni su klinički instrumenti za procjenu anksioznosti. Oni su koncipirani kao ljestvice ili upitnici. Upitnici mogu često biti i samoocjenski te oni služe za otkrivanje prisutnosti simptoma, dok je ljestvicama moguće mjeriti i intenzitet simptoma. Informacije za ispunjavanje podataka u ljestvici dobijaju se kliničkim intervjuom. Pri razgovoru s pacijentom, bitno je osigurati ugodan okoliš, dobiti pristanak za intervju i pitati pitanja primjerena ljestvici jer je nepravilno vođenje intervjua glavni uzrok greškama. Ljestvice mogu biti dijagnostičke, simptomatske i samoocjenske (18).

Dijagnostičke ljestvice se koriste kao alat prilikom određivanja dijagnoze poremećaja ispitanika. Zbog duljeg trajanja provođenja ovih ljestvica ne koriste se često u klinici. Neke od ljestvica koje se upotrebljavaju su: Protokol za dijagnostički intervju (engl. *Diagnostic Interview Schedule*), Kratki međunarodni neuropsihijatrijski registar (engl. *Mini International Neuropsychiatric Inventory*), Protokoli za kliničku procjenu u neuropsihijatriji (engl. *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*) i Strukturirani klinički intervju za Osi DSM-V (engl. *Structured Clinical Interview for Axis DSM -V Disorders*) (18).

### **1.6. Liječenje anksioznih poremećaja**

Liječenje anksioznih poremećaja se može provoditi farmakoterapijom i/ili psihoterapijom (kognitivno-bihevioralna terapija) te se obje opcije smatraju jednako učinkovitim. Odluka o vrsti liječenja se treba donijeti u svjetlu težine poremećaja, preferencija pacijenta, očekivanih nuspojava i dostupnosti pojedine terapije (5). Indikacije za

hospitalizaciju uključuju suicidalno ponašanje, nereagiranje na terapiju te ozbiljne komorbiditete kao što su teška depresija ili zlouporaba droge (19).

### **1.6.1. Farmakološko liječenje**

Lijekovi s najvišim brojem dokaza o djelotvornosti u anksioznih poremećaja su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te pregabalin koji je modulator kalcijevih kanala (5). Za liječenje akutne anksioznosti i za brzu kontrolu napadaja panike koriste se benzodiazepini (20). Također, u uporabi su i triciklički antidepresivi, atipični antipsihotici, antihistaminici, inhibitori monoaminooksidaze i drugi (19).

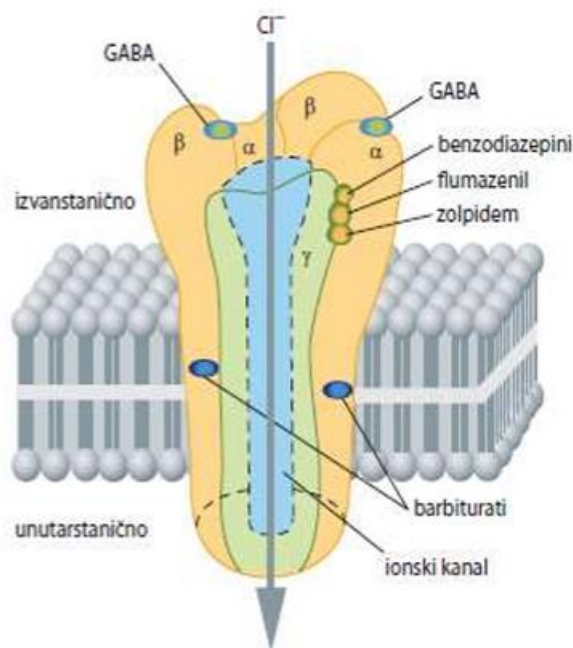
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina svoj učinak ostvaruju inhibicijom serotonininskog transportera i tako povećavaju koncentraciju serotonina u sinapsama. Najčešće se koriste u liječenju depresije, no pronašli su svoju ulogu i u terapiji anksioznih poremećaja kao prva linija liječenja (20). Danas je uporabi 6 lijekova ove skupine, a to su: fluoksetin, citalopram, escitalopram, fluvoksamin, paroksetin i sertralin (21). Učinak ovih lijekova na anksioznost može imati latenciju od 2 do 4 tjedna. Tijekom prva 2 tjedna korištenja lijeka, nuspojave mogu biti izraženije. Javljaju se nemir, nervoza, tjeskoba, nesanica ili glavobolja, a to sve može ugroziti adherenciju pacijenata. Smanjenje početne doze lijeka može reducirati učestalost nuspojava te se za to vrijeme uz njih mogu koristiti benzodiazepini kako bi se umanjio povišen stupanj anksioznosti. Druge nuspojave uključuju mučninu, umor i vrtoglavicu. Dugotrajne nuspojave su seksualna disfunkcija i povećanje tjelesne mase (22).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina vežu se i za serotoniniske i noradrenalinske transportere. U ovu skupinu spadaju venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin i levomilnacipran. Nuspojave su izraženije na početku liječenja, a uključuju mučninu, nemir, nesanicu i glavobolju. Također su prijavljene i seksualna disfunkcija i povišen krvni tlak (20).

Triciklički antidepresivi, poglavito imipramin i klomipramin, dokazano djeluju u paničnom i generaliziranom anksioznom poremećaju. Mehanizam djelovanja se temelji na neselektivnoj inhibiciji ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (20). Korištenje ove skupine lijekova zadnjih godina je sve manje zbog velikog broja nuspojava kao što su sedacija, suha usta i povećanje tjelesne mase. Zabrinjavajuća je potencijalna kardiotoksičnost i neurotoksičnost do koje može doći pri predoziranju pa se njihovo korištenje treba izbjegavati kod suicidalnih osoba (22).

Benzodiazepini su najpopularniji i najčešće propisivani anksiolitici, a ujedno se nalaze i među najpropisivanijim skupinama lijekovima općenito (21). Djeluju na način da se vežu na GABA-A receptor kao pozitivni alosterički modulatori u središnjem živčanom sustavu te tako povećavaju afinitet vezanja endogenih GABA neurotransmitera za receptor i povećavaju frekvenciju otvaranja kloridnog kanala u sklopu receptora (23) (Slika 2). Predstavnici ove skupine lijekova koji su najčešće korišteni su: alprazolam, bromazepam, diazepam, klonazepam i lorazepam (24).

Farmakokinetičke osobine pojedinih benzodiazepina kao što su brzina resorpcije, metabolizam i brzina eliminacije određuju i indikaciju za primjenu. Razlikujemo visokopotentne i niskopotentne benzodiazepine. Visokopotentni benzodiazepini djeluju u niskim dozama te se koriste u stanjima epizodične anksioznosti, a niskopotentni se koriste u stanjima trajne anksioznosti. Primjena benzodiazepina predstavlja simptomatsku, a ne i etiološku terapiju (21). Glavna prednost ovih anksiolitika je njihovo brzo djelovanje, koje je evidentno već nakon prve doze lijeka. Zbog djelovanja na središnji živčani sustav nuspojave koje nalazimo su sedacija, vrtoglavica i produljeno vrijeme reakcije (22). Nakon par tjedana ili mjeseci kontinuiranog korištenja benzodiazepina, može se razviti tolerancija kod znatnog broja pacijenata pa se trebaju propisivati samo kada je to indicirano, koristiti što nižu dozu, u što kraćem vremenu (24).



**Slika 2.** Model makromolekularnog kompleksa GABA-A receptor-kloridni ionski kanal (20).

Antikonvulzivi, od kojih neki imaju GABAergična svojstva, uključuju lijekove poput pregabalina, gabapentina, lamotrigina i topiramata. Iako nema mnogo istraživanja o upotrebi ove skupine lijekova u liječenju anksioznih poremećaja, najjače dokaze o djelotvornosti ima pregabalin u generaliziranom anksioznom poremećaju (25). Pregabalin djeluje u središnjem živčanom sustavu na smanjenje utoka kalcija u sinapse te tako modulira otpuštanje neurotransmitera. Glavne nuspojave su vrtoglavica i somnolencija. Učinak lijeka se vidi u prvim danima korištenja (22).

Osim do sada spomenutih skupina lijekova, svoju ulogu u terapiji anksioznih poremećaja pronašli su i antihistaminici, buspiron i atipični antipsihotici kao što je kvetiapin.

Antihistaminik hidoksizin se koristi u generaliziranom anksioznom poremećaju kada drugi lijekovi nisu uspješni. Nuspojave uključuju sedaciju, antikolinergične učinke u visokim dozama, zamućeni vid i delirium (22).

Buspiron je agonist 5-hidroksitriptamin receptora 1A koji je pokazao učinkovitost u nekim kontrolnim studijama kao lijek za generalizirani anksiozni poremećaj. No, nisu sve studije pokazale njegovu superiornost u usporedbi s *placebom* (26).

Atipični antipsihotik kvetiapin je još jedna opcija u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja. Obično se koristi u liječenju shizofrenije, no u anksioznim poremećajima se koristi mnogo niža doza. U većini država ovaj lijek nema dozvolu za korištenje u ovoj indikaciji, ponajviše zbog nuspojava kao što je metabolički sindrom (27).

### **1.6.2. Ostale metode u terapiji anksioznih poremećaja**

Kognitivno-bihevioralna terapija se pokazala učinkovitom u liječenju širokog raspona poremećaja mentalnog zdravlja, uključujući anksiozne poremećaje. Ova vrsta psihoterapije također je povezana s poboljšanjima u kvaliteti života anksioznih osoba. Definira se kao liječenje usmjereno na korekciju neprilagođenih emocionalnih odgovora pojedinca mijenjajući njegove misli, ponašanje ili oboje. Cilj ove terapije je otkriti uzrok anksioznosti za određenog pacijenta. Komponente koje obuhvaća su psihoedukacija, samopraćenje, kognitivno restrukturiranje, suočavanje sa strahom, promjena anksioznih ponašanja te prevencija relapsa (28). Osim farmakološke terapije i psihoterapije, danas se istražuju i ostale metode u liječenju anksioznih poremećaja. S obzirom na to da pacijenti često ne žele koristiti antidepresive, sve više raste popularnost komplementarne i alternativne medicine u terapiji anksioznih poremećaja. Alternativna medicina je u novije vrijeme naziv za druge metode liječenja uz

konvencionalnu medicinu. Komplementarna terapija je možda i točniji pojam koji obuhvaća nadopunu konvencionalnoj medicini koja prolazi od drugačijih načela, no dokazane je učinkovitosti. Prema znanstvenoj literaturi, najviše istraživanja ima iz područja tjelovježbe, fitoterapije te mikronutricije (određeni vitamini i minerali) (29).

Vitamin D je liposolubilni vitamin koji djeluje u različitim tkivima. Dio je homeostaze kalcija i fosfata, kao i metabolizma kostiju. Također, aktivira enzim 1- $\alpha$ -hidroksilazu koji se nalazi u neuronima amigdale pa se smatra dijelom patofiziologije anksioznosti. U studiji koja je procjenjivala učinkovitost dodatka vitamina D na anksioznost, pronađeno je da primjena 1600 mg vitamina D tijekom 6 mjeseci poboljšava simptome anksioznosti (30,31).

Vitamin C ili askorbinska kiselina je vitamin topljiv u vodi koji djeluje kao antioksidans. Prema istraživanju Kris-Etherton i suradnika, 1000 mg vitamina C kroz 6 tjedana djeluje na smanjenje simptoma anksioznih poremećaja (32).

Omega-3 masne kiseline istraživane su u terapiji paničnih napadaja. Preliminarni rezultati pokazali su njihov potencijal u dozi od 500 mg dnevno tijekom 3 mjeseca na smanjenje simptoma paničnih napadaja. Smatra se da je za isto odgovoran protuupalni učinak omega-3 masnih kiselina koji smanjuje utjecaj povišene razine proinflammatoryh citokina pronađenih u osoba koje pate od anksioznosti (33,34). Aminokiseline L-lizin i L-arginin utječu na neurotransmitere uključene u stres i anksioznost te na razinu kortizola. Pokazano je da primjena 3 g tih aminokiselina dnevno smanjuje simptome anksioznosti i stresa (32).

Šafran, dobiven iz cvijeta *Crocus sativus L.*, sadrži tri aktivne komponente: krocin, safranal i pikrokrocin. Smatra se da krocin i safranal inhibiraju ponovnu pohranu neurotransmitera dopamina, noradrenalina i serotonina (35). Šafran je pokazao učinke slične antidepressivima fluoksetinu i imipraminu te je njegov ekstrakt umanjio simptome u pacijenata koji pate od blage do umjerene anksioznosti (36).

*Ginkgo biloba L.* biljka je čija je medicinska uloga prepoznata u davnoj povijesti. Ekstrakt njezinog lista se koristi za poboljšavanje pamćenja jer potiče cirkulaciju. Također je pokazan njezin učinak u redukciji simptoma anksioznosti (37,38).

Biljka *Humulus lupulus L.*, hmelj, djeluje kao pozitivni alosterički modulator GABA receptora (39). U studiji kontroliranoj *placebom*, pokazana je njena učinkovitost u redukciji anksioznosti, depresije i stresa u značajno većoj razini od *placeba* (40).

Kamilica, *Matricaria recutita L.*, biljka je popularna zbog svojih opuštajućih učinaka. U pacijenata s blagim do umjerenim generaliziranim anksioznim poremećajem, ekstrakt kamilice pokazao je skromnu anksiolitičku aktivnost u usporedbi s *placebom* (36,41).

Cvijet lavande, *Lavandula angustifolia M.*, koristi se u parfemima i aromaterapiji jer njegov miris ima umirujući učinak. Eterično ulje njezinog cvijeta odobreno je za oralno liječenje anksioznosti u nekim državama (42). Pokazana je njegova djelotvornost u bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem u dnevnoj dozi od 80 mg i 160 mg (43).

Tjelovježba i joga su također neke od češćih metoda koje se trenutno proučavaju u terapiji anksioznih poremećaja. Smatra se da postoji skup mehanizama kroz koje djeluju na umanjene simptome anksioznosti, kao što su povišenje količine serotonina, aktivacija frontalnog režnja mozga koji pomaže u kontroli amigdale te smanjenje tenzije mišića potaknuto povećanim kretanjem (44). Joga je cjeloviti, višedimenzionalni sustav zdravlja i dobrobiti koji je usredotočen na um i njegove funkcije (45). Tradicionalni oblici joge uključuju različite pokrete i poze tijela, tehnike disanja, relaksacije i meditaciju (46). U randomiziranom kontroliranom istraživanju Elizabeth A. Hoge i suradnika pokazana je korisnost meditacije u redukciji simptoma anksioznosti u pacijenata koji pate od generaliziranog anksioznog poremećaja (47).

Sve veći utjecaj u alternativnoj terapiji simptoma anksioznosti ima i terapija glazbom. Definira se kao klinička upotreba glazbe za postizanje individualiziranih ciljeva kao što su smanjenje stresa, poboljšanje raspoloženja i ublažavanje simptoma različitih stanja (48). Prema nekim teorijama, glazba smanjuje aktivnost neuroendokrinog i simpatičkog živčanog sustava što rezultira smanjenjem simptoma tjeskobe, broja otkucaja srca i brzine disanja (49,50).

Akupunktura je drevna tehnika tradicionalne kineske medicine koja se temelji na energiji i čini jednu od alternativnih metoda liječenja anksioznosti. Tehniku čini stimulacija odabranih točaka na tijelu, nazvanih akupunkturne točke, finim iglicama. Sa stajališta zapadne medicine, terapijski učinci se postižu modulacijom funkcioniranja živčanog, endokrinog i imunološkog sustava te sustava egzokrinih žlijezda. Njezino djelovanje na svim razinama živčanog sustava, od perifernih živaca, do leđne moždine, limbičkog sustava, hipotalamusa i hipofize smatra se ključnim u istraživanjima utjecaja akupunkture na ublažavanje anksioznosti (51).

## 1.7. Kvaliteta sažetaka publiciranih istraživanja

Randomizirana kontrolirana klinička istraživanja predstavljaju standard u procjeni dobrobiti i štete različitih terapijskih intervencija u medicini. Značaj tih istraživanja ovisi o tome koliko je kvalitetno studija bila provedena te koliko temeljito su rezultati bili prikazani. Sažetak čini izuzetno relevantan dio objavljenog istraživanja te mora biti transparentan, obuhvaćati dizajn, provedbu, analizu i rezultate ispitivanja (52). Vrlo često čitatelji svoj prvi dojam o istraživanju temelje na sažetku (53). On djeluje kao alat pomoću kojega čitatelj odlučuje da li će tražiti daljnje podatke o istraživanju i pročitati ga u cijelosti. U nekim geografskim područjima, sažetak je jedini dio istraživanja koji je lako dostupan zdravstvenim djelatnicima pa se medicinske odluke mogu donijeti samo prema informacijama koje on pruža (54). Iz navedenih razloga, sažetci moraju sadržavati dovoljno informacija o provođenju istraživanja te o nalazima i rezultatima. Pravilno sastavljen i napisan sažetak pomaže čitateljima da brzo procijene korisnost istraživanja i olakšava pronalazak potrebnih podataka. Isti bi trebao odražavati ono što je uključeno u puni članak u časopisu, a ne bi trebao sadržavati podatke koji se ne pojavljuju u tijelu istraživanja (55).

CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) je skup preporuka za izvještavanje o randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima utemeljen na dokazima. Autorima nudi standardiziran, olakšan i transparentan način pripreme izvješća o nalazima ispitivanja. Originalne postavke CONSORT-a su objavljene 1996. godine, a njihova revizija je provedena 2001. godine (56). Daljnja inicijativa prema boljem izvještavanju i razvoju CONSORT-a je *EQUATOR Network* (engl. *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research*). To je međunarodna inicijativa osnovana 2008. godine. Promiče transparentno i točno izvještavanje o zdravstvenim istraživanjima pružanjem resursa, obrazovanjem te pomaganjem u razvoju, širenju i provedbi smjernica za izvještavanje (57). U CONSORT smjernicama za sažetke objavljene u časopisima navedeno je da sažetak mora sadržavati informaciju da se radi o randomiziranom kontroliranom kliničkom istraživanju, kontakt podatke autora, opis dizajna istraživanja, kriterij odabira ispitanika i mjesto prikupljanja podataka, intervencije za svaku grupu ispitanika, cilj istraživanja, primarni ishod istraživanja, način randomizacije ispitanika, informacija o zasljepljivanju sudionika, broj randomiziranih ispitanika u svakoj grupi, status istraživanja, broj ispitanika kojima se analizirao primarni ishod, rezultate za svaku skupinu i procijenjenu veličinu učinka i preciznost, nuspojave, interpretaciju rezultata, registraciju istraživanja i izvor financiranja (54).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je analiza kvalitete sažetaka objavljenih randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, u kojima se ispitala učinkovitost alternativne i komplementarne terapije anksioznosti.

Hipoteze istraživanja:

1. Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti bit će niska prema ukupnom zbiru CONSORT stavki.
2. U promatranom periodu će doći do porasta broja istraživanja iz područja alternativne i komplementarne terapije anksioznosti.
3. Postojat će razlike u učestalosti različitih CONSORT stavki među istraživanjima iz područja alternativne i komplementarne terapije anksioznosti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Ovo istraživanje je provedeno u svibnju 2023. godine kao presječno istraživanje procjene kvalitete dostupnih sažetaka randomiziranih kontrolnih kliničkih istraživanja u pacijenata s anksioznošću. Za pretraživanje je izabrana baza podataka *MEDLINE* te su ključne riječi “*anxiety*“ i “*alternative and complementary therapies*“ korištene u pronalasku sažetaka. Upotrijebljeno je filtriranje koje je uključilo randomizirana kontrolirana istraživanja, a kriterij za uključivanje bili su dostupnost sažetaka, engleski jezik i vremenski raspon od 2018. do 2022. godine.

Za ocjenjivanje kvalitete sažetaka korištena je CONSORT lista koja sadržava 17 kontrolnih točaka. Provedena je analiza sljedećih podataka: naslov članka i određivanje istraživanja kao randomiziranog kontroliranog kliničkog, kontakt podatci autora, dizajn istraživanja (*parallel group, cluster randomized, crossover, factorial, superiority, equivalence or noninferiority*), kriteriji za uključivanje ispitanika i mjesto gdje su prikupljeni podatci, intervencija u pojedinoj grupi, cilj istraživanja, primarni ishod, način randomizacije, zaslijepljivanje (ako je navedeno da li je zaslijepljen ispitanik i/ili istraživač), broj ispitanika u svakoj skupini, trajanje istraživanja, broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod, rezultati primarnog ishoda u skupinama s procjenom veličine učinka, nuspojave u bilo kojoj skupini, zaključak, registracija istraživanja i izvor financiranja (Tablica 1) (54).

Također su analizirani i podatci kao što su broj autora, godina objave članka i naziv časopisa gdje je članak objavljen, je li ukupan broj ispitanika veći ili manji od 100, zemlja gdje je ispitivanje provedeno, farmakološko ispitivanje to jest je li ispitivan učinak nekog lijeka, multicentričnost, značajnost rezultata (je li intervencija bolja od *placeba*), financiranje od strane industrije, sveučilišta ili neprofitnih organizacija, bolnica kao mjesto istraživanja, i je li članak strukturiran.

**Tablica 1.** Stavke analizirane u sažetcima randomiziranih kontroliranih istraživanja (54).

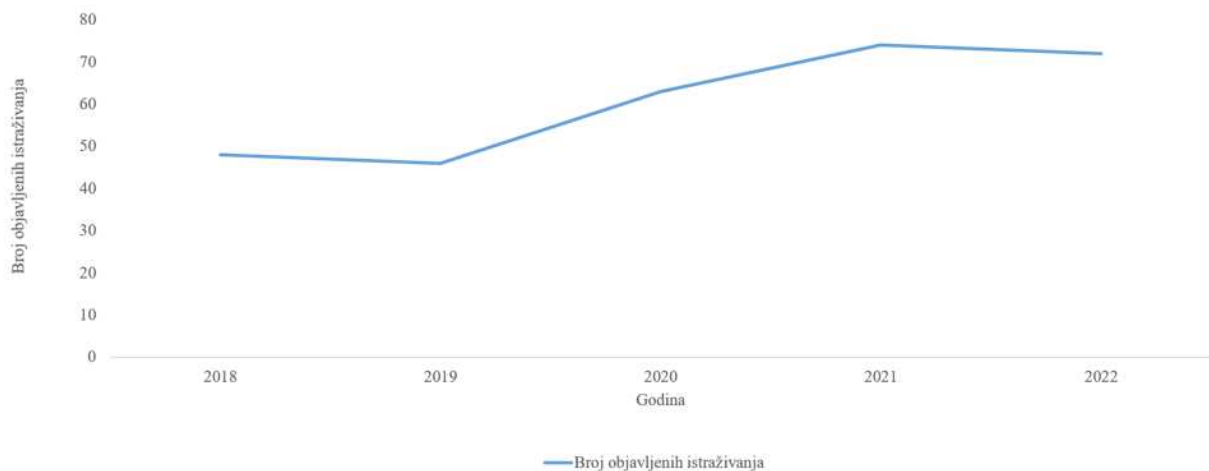
KONTROLNA TOČKA	POJAŠNJENJE
Naslov	identifikacija istraživanja kao randomiziranog kontroliranog kliničkog
Autori	kontakt podatci autora
Dizajn istraživanja	struktura studije (npr. <i>parallel group, superiority</i> )
Ispitanici	uključni kriteriji i mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	intervencije u pokusnoj i kontrolnoj grupi
Cilj	preciziran cilj ili hipoteza istraživanja
Ishod	jasno definiran primarni ishod istraživanja
Randomizacija	način raspodjele ispitanika u grupe
Zasljepljivanje	je li sudionik i/ili istraživač zaslijepljen
Broj ispitanika	broj ispitanika u pokusnoj i kontrolnoj grupi
Regrutacija	da li istraživanje još uvijek traje ili je gotovo ili je u <i>interim analysis</i>
Broj analiziranih ispitanika	broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod
Primarni ishod	rezultati primarnog ishoda za pojedinu grupu ispitanika s procjenom veličine učinka (npr. <i>risk ratio</i> )
Štetni učinci	nuspojave i neželjeni učinci
Zaključak	tumačenje rezultata istraživanja
Registracija istraživanja	registracijski broj i ime registra
Financiranje	izvor financiranja

Podatci koji su sakupljeni predloženi su u tablici programa *Microsoft Office Excel 2021* te je potom provedena deskriptivna statistička analiza. Rezultati su iskazani kao medijan, cijeli brojevi i postotci. Korištenjem *MedCalc* programa za Windows (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija) napravljena je statistička analiza i hi kvadrat test. Vrijednost *P* manja od 0,05 se smatrala statistički značajnom.

## **4. REZULTATI**

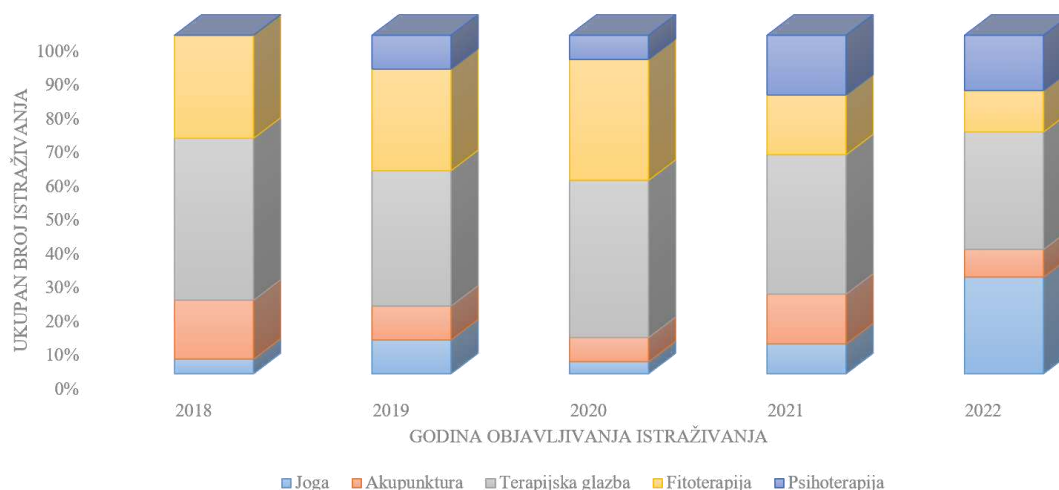
U promatranom periodu od 5 godina, koji uključuje od 2018. do 2022. godine, ukupno je pretraživanjem prema zadanim kriterijima u MEDLINE bazi podataka pronađeno 509 publiciranih randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o učincima alternativne i komplementarne terapije u anksioznim poremećajima. Od navedenih 509 istraživanja, samo su 303 uključena u konačnu analizu jer je 1 istraživanje bilo u animalnim modelima, 15 nisu bila ustrojena kao randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje te 190 nisu imali intervenciju iz područja alternativne ili komplementarne terapije.

Slika 3 prikazuje ukupan broj istraživanja uključenih u analizu prema godini objavljivanja znanstvenog članka. Najveći udio, 24,4% istraživanja iz područja komplementarne terapije anksioznosti, objavljen je 2021. godine, dok je 23,8% objavljeno u zadnjoj godini promatranog perioda, 2022. godini.



**Slika 3.** Ukupan broj istraživanja alternativne i komplementarne terapije anksioznosti u promatranom periodu.

Slika 4 prikazuje pet najčešće istraživanih intervencija u analiziranim randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima komplementarne terapije anksioznosti prema godini objave istraživanja. Najveći porast u broju istraživanja zamijećen je za jogu kao komplementarnu terapiju anksioznosti, a jedino je kod fitoterapije došlo do smanjenja broja istraživanja u promatranom periodu.



**Slika 4.** Najčešće intervencije istraživanja alternativne i komplementarne terapije anksioznosti.

Medijan ukupnog zbira svih stavki CONSORT liste za sažetke iznosio je 7, a IKR 6 do 8. Nisu pronađene statistički značajne razlike između medijana ukupnog zbira stavki za pet najčešćih intervencija, joga 8 (6-8), akupunktura 7 (7-8), terapijska glazba 7 (6-9), fitoterapija 7 (6-8) te psihoterapija 6 (4-7),  $P=0,159$ .

Udio sažetaka koji je sadržavao određenu stavke CONSORT liste prikazan je u Tablici 2. Stavke najčešće obuhvaćene u sažecima randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja bile su cilj istraživanja, 96,7%, mjere ishoda istraživanja, 93,7% te zaključak istraživanja 94,4%. Stavke koje su najčešće nedostajale u istim sažecima su izvor financiranja istraživanja, koje nije bilo navedeno niti u jednom sažetku, štetni učinci u istraživanju koji su bili prijavljeni u samo 2 istraživanja (0,7%) te način randomizacije u ispitivanu i kontrolnu skupinu, koji je bio naveden u 6,3% sažetaka.



**Tablica 2.** Udio sažetaka koji sadrži navedenu stavku CONSORT liste.

	N (%)
Naslov sadrži dizajn	190 (62,9)
Autori za kontakt	138 (45,7)
Dizajn istraživanja	29 (9,6)
Ispitanici	45 (14,9)
Intervencija	192 (63,6)
Cilj istraživanja	292 (96,7)
Ishod	283 (93,7)
Način randomizacije	19 (6,3)
Zasljepljivanje	65 (21,5)
Raspodjela ispitanika	132 (43,7)
Period istraživanja	41 (13,6)
Broj analiziranih ispitanika	134 (44,4)
Ishod istraživanja	167 (55,3)
Štetni učinci prijavljeni	2 (0,7)
Zaključak istraživanja	285 (94,4)
Registracija istraživanja	43 (14,2)
Financiranje	0 (0)

Prema pregledanim sažetcima veći je udio istraživanja imao značajne rezultate za primarni ishod, 62,9% u usporedbi s 37,1%. U Tablici 3 prikazane su razlike u CONSORT stavkama između randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja su imala značajne rezultate za primarni ishod i onih koji nisu pokazali značajniju razliku između ispitivane i kontrolne skupine. Generalno, istraživanja koja su ostvarila značajne rezultate za primarni ishod imala su veću zastupljenost stavki CONSORT liste od istraživanja bez značajnih razlika u ishodima ispitivane i kontrolne skupine. Istraživanja koja su ostvarila značajne rezultate za primarni ishod imala su u većem udjelu nego istraživanja bez značajnih razlika u primarnom ishodu stavke naslov koji sadrži dizajn istraživanja, 66,0% naspram 52,5%,  $P=0,046$ , način raspodjele ispitanika, 49% naspram 22,4%,  $P<0,001$  te registraciju istraživanja, 22,4% naspram 11,9%,  $P=0,049$ .

**Tablica 3.** Razlike u učestalosti CONSORT stavki u istraživanjima sa značajnim rezultatima i istraživanjima bez značajnih razlika u ishodima ispitivane i kontrolne skupine.

	N (%)= 67	N (%) = 236	<i>P</i> *
	Bez razlika	Značajni	
Naslov sadrži dizajn	35 (52,5)	155 (66,0)	0,046
Autori za kontakt	32 (47,8)	106 (45,1)	0,813
Dizajn istraživanja	7 (10,4)	22 (9,4)	0,975
Ispitanici	5 (7,5)	40 (17,0)	0,012
Intervencija	38 (56,7)	154 (65,5)	0,238
Cilj istraživanja	59 (88,1)	233 (99,1)	<0,001
Ishod	51 (76,1)	232 (98,7)	<0,001
Način randomizacije	3 (4,5)	16 (6,8)	0,683
Zasljepljivanje	16 (23,9)	49 (20,9)	0,716
Raspodjela ispitanika	15 (22,4)	117 (49,8)	<0,001
Period istraživanja	11 (16,4)	30 (12,)	0,573
Broj analiziranih ispitanika	15 (22,4)	119 (50,6)	<0,001
Ishod istraživanja	20 (29,9)	147 (62,6)	<0,001
Štetni učinci prijavljeni	0 (0)	2 (0,9)	0,923
Zaključak istraživanja	51 (76,1)	234 (99,6)	<0,001
Registracija istraživanja	15 (22,4)	28 (11,9)	0,049
Financiranje	0 (0)	0 (0)	-

\*hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Sažetci istraživanja alternativne i komplementarne terapije anksioznosti generalno se mogu ocijeniti kao sažetci veoma niske kvalitete nakon evaluacije prema CONSORT listi. Nakon provedene statističke analize uočeno je da osim stavki koje se odnose na cilj istraživanja, mjere ishoda i zaključak istraživanja, a koje su bile pronađene u više od 93% sažetaka, sve ostale stavke su bile zastupljene u najviše 63,6% sažetaka. Ovome zaključku pridonosi i informacija da su stavke dizajn istraživanja, način randomizacije ispitanika i štetni učinci bili opisani u čak manje od 10% sažetaka dok izvor financiranja nije bio spomenut ni u jednome sažetku. Slični rezultati su pronađeni i u istraživanju Kuriyama i suradnika o kvaliteti sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o intenzivnoj njezi, gdje je učestalost odgovarajućeg izvještavanja o izvoru financiranja i načinu randomizacije bila suboptimalna (58). S podacima ovog istraživanja se podudaraju i oni istraživanja Songa i suradnika koji su procjenjivali kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja iz područja psihijatrije i izvijestili o vrlo niskoj zastupljenosti stavki o štetnim učincima, dizajnu istraživanja, zaslijepljenosti i izvoru financiranja koje su bile spomenute u manje od 25% sažetaka (59). Intervencije koje su bile najčešće istraživane su joga, akupunktura, glazbena terapija, fitoterapija i psihoterapija te unatoč njihovoj raznolikosti među njima nije pronađena razlika u zastupljenosti stavki s CONSORT liste. Ovakvi propusti u izvještavanju o istraživanju sa sobom nose veliki broj problema, počevši od izuzetno malog broja sažetaka koji su sadržavali informacije o štetnim učincima intervencija, koji ukoliko su neočekivani, u pacijenata koji pate od anksioznosti mogu predstavljati dodatan stresor, a naravno u pitanje dolazi i mogućnost da neke intervencije, kao što je fitoterapija, uđu u interakciju s postojećom farmakološkom terapijom pacijenta. Nedostatak informacija o načinu randomizacije ispitanika, ali i izvora financiranja izaziva poteškoće u interpretiranju rezultata istraživanja te oduzima od njegove transparentnosti. Važno je istaknuti razlike u učestalosti CONSORT stavki u istraživanjima sa značajnim rezultatima i istraživanjima bez značajnih razlika u ishodima gdje je u istraživanjima sa značajnim rezultatima bilo značajno više sažetaka koji su sadržavali informaciju o dizajnu istraživanja u naslovu, cilj istraživanja, ishodu, raspodjelu ispitanika, zaključak i registraciju istraživanja.

Zanimljiv je podatak o rastu broja istraživanja o anksioznosti u promatranom periodu, posebno od 2020. godine. Ovakva pojava korelira nastupom COVID-19 pandemije koja je uz utjecaj na tjelesno zdravlje, zasigurno imala povećati utjecaj na psihičko zdravlje populacije. Društvena izolacija, strah od nepoznate bolesti i strah od predstojeće ekonomske krize bili su neki od čimbenika povećane prevalencije anksioznosti, a onda i povećanog broja istraživanja

vezanih za isto (60). Simptomi anksioznosti su se u ovom razdoblju u visokom postotku počeli razvijati i u zdravstvenih radnika koji su bili izuzetno opterećeni velikim brojem pacijenata, visokom mogućnosti infekcije, niskim količinama prijeko potrebne zaštitne opreme, visokim razinama smrtnosti među pacijentima te pritiskom javnosti (61). Kako ove posljedice ne bi postale dugotrajne, zdravstveni sustavi diljem svijeta su počeli provoditi brojne studije koje sugeriraju da bi se trebale primijeniti posebne intervencije za promicanje mentalne dobrobiti zdravstvenih djelatnika izloženih COVID-19 pandemiji (62).

Jedna od intervencija koje su bile najzastupljenije među alternativnim i komplementarnim metodama liječenja anksioznosti bila je joga, grupa međupovezanih antičkih hinduističkih fizičkih i mentalnih vježbi porijeklom iz Indije. Tijekom perioda od 2012. do 2016. godine, prakticiranje joga u Sjedinjenim Američkim Državama je poraslo za 75%, s 36 milijuna ljudi koji su prakticirali jogu u 2016. godini. Smatra se da je do rasta popularnosti došlo zbog fizičkih dobrobiti joga, no s kontinuitetom izvođenja razlogom postaju i pozitivni psihički i duhovni učinci (63). Mehanizmi djelovanja joga na tijelo koji su istraženi obuhvaćaju reduciranje aktivacije povratne sprege hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i simpatičkog živčanog sustava izazvano stresorom. Istraživanja su pokazala da joga smanjuje razine kortizola u slini, glukoze u krvi, kao i razinu renina u plazmi i razinu adrenalina i noradrenalina u 24-satnom urinu. Pronađeno je da djeluje i na smanjenje utjecaja stresa na imunološki sustav povisujući razinu imunoglobulina A. Smanjuje i upalne markere kao što su C-reaktivni protein i upalni citokini (64). U istraživanju More-a i suradnika prakticiranje joga je umanjilo subjektivne simptome anksioznosti i njihovu težinu u pacijenata te nisu prijavljene nikakve nuspojave (65).

Fitoterapija, odnosno terapija koja uključuje određeni biljni proizvod, nije bila najčešći istraživani oblik komplementarne terapije prema rezultatima ovog istraživanja. Jedan od mogućih razloga je taj što se, prema zakonskoj regulativi, nalaže registracija biljnih proizvoda kao lijeka, ukoliko zadovoljava kriterije tradicionalne ili provjerene medicinske upotrebe. Zbog navedenog, određeni udio biljnih proizvoda danas se može na tržištu pronaći kao lijek u ljekarnama ili specijaliziranim prodavaonicama na malo te se kao takav više ne nalazi u kategoriji komplementarne terapije, kao što se primjerice korištenje eteričnih ulja za masažu i dalje kategorizira kao komplementarna terapija.

U ovome istraživanju su prisutna i neka ograničenja. Za početak, činjenica je da je za pretraživanje korištena samo jedna baza podataka, *PubMed*, koja nije i jedina baza koja se

može koristiti u medicinske svrhe. U eventualnim budućim istraživanjima, trebalo bi se poslužiti i ostalim pretraživačima, kao što je *Scopus* ili *Google Scholar* koji bi mogli pružiti širi opus istraživanja. Isto tako, s obzirom na dosta širok pojam koji obuhvaćaju ključne riječi koje su korištene u pretraživanju, moguće je da bi se veći broj dostupnih istraživanja pronašao kada bi se koristili pojmovi koji se odnose na pojedine intervencije. Uzevši u obzir da je ovo istraživanje obuhvatilo vrlo širok raspon intervencija, dodatnu problematiku predstavlja činjenica da je učinak potencijalnih terapija koje su primijenjene na različit način, na primjer glazbena terapija kao slušna intervencija i fitoterapija koja je najčešće u obliku aromaterapije, teže usporediv.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su:

1. Prema CONSORT listi s ukupno 17 točaka, kvaliteta analiziranih sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti je niska.
2. U promatranom periodu porastao je broj istraživanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti.
3. Najčešće istraživane intervencije u alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti su joga, akupunktura, glazbena terapija, fitoterapija i psihoterapija.
4. Stavke koje su najčešće nedostajale su izvor financiranja istraživanja, štetni učinci te način randomizacije ispitanika.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. American Psychological Association (APA). Anxiety. [Internet]. [citirano 28.2.2023.] Dostupno na: [dictionary.apa.org/anxiety](https://dictionary.apa.org/anxiety).
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. izdanje. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. 189-235 str.
3. National Institute of Mental Health. Anxiety Disorders. [Internet]. 2021 [citirano 28.02.2023.] Dostupno na: [www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders](https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders).
4. National Library of Medicine. Anxiety. [Internet]. StatPearls. 2022 [citirano 28.02.2023.]. Dostupno na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470361/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470361/).
5. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;155(37):611-20.
6. Poljak M, Begić D. Anksiozni poremećaji u djece i adolescenata. *Socijalna psihijatrija*. 2016;4:310-29.
7. Kim YK. Panic Disorder: Current Research and Management Approaches. *Psychiatry Investig*. 2019;16(1):1-3.
8. Preti A, Piras M, Cossu G, Pintus E, Pintus M, Kalcev G i sur. The Burden of Agoraphobia in Worsening Quality of Life in a Community Survey in Italy. *Psychiatry Investig*. 2021;18(4):277-83.
9. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):147-58.
10. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):327-35.
11. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 ;397(10277):914-27.
12. Adwas, AA, Jbireal, JM, Azab, AE. Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Scholars J Med Sci*. 2019;10;580-91.
13. Meier SM, Deckert J. Genetics of Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(3):16.
14. Oruč LJ, Memić A, Kapur J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *MEDIX*. 2007;71:79-83.
15. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 183-98.
16. Lader MH. Assessment methods and the differential diagnosis of anxiety. *J Clin Psychopharmacol*. 1981;1(6):342-9.

17. Bajs M, Janović Š, Štrkalj Ivezić S. Instrumenti u procjeni anksioznosti i anksioznih poremećaja. *MEDIX*. 2007;71:75-8.
18. Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in Mental Health. 2. izdanje. Hudson (Cleveland) : Lexi-Comp Inc., 2003. 19-33 str.
19. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):93-107.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 371-85, 509-28 str.
21. Frančević I. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 564-597 str.
22. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J i sur. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77-84.
23. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-70.
24. Mimica N, Folnegoić-Šmalc V, Uzun S. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus*. 2002;183-8.
25. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD i sur. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584.
26. Strawn JR, Mills JA, Cornwall GJ, Mossman SA, Varney ST, Keeshin BR i sur. Buspirone in Children and Adolescents with Anxiety: A Review and Bayesian Analysis of Abandoned Randomized Controlled Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(1):2-9.
27. Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V i sur. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:259-76.
28. Kaczurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):337-46.
29. Barbarić R. Komplementarna medicina u psihijatriji. *Zdravstveni glasnik*. 2020;6.2:76-87.

30. Akpınar Ş, Karadağ MG. Is Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Curr Nutr Rep.* 2022;11(4):675-81.
31. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord.* 2017;208:56-61.
32. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S i sur. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021;79(3):247-60.
33. Hou YC, Lai CH. Enhancing therapeutic effects after augmentation of omega-3 fatty acid with long-term antidepressant therapy in a chronic case of panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70(1):72-3.
34. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1725-34.
35. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med.* 2016;13(2):195-9.
36. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. *Phytother Res.* 2018;32(5):865-91.
37. Singh SK, Barreto GE, Aliev G, Echeverria V. Ginkgo biloba as an Alternative Medicine in the Treatment of Anxiety in Dementia and other Psychiatric Disorders. *Curr Drug Metab.* 2017;18(2):112-9.
38. Woelk H, Arnoldt KH, 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):472-80.
39. Benkherouf AY, Eerola K, Soini SL, Uusi-Oukari M. Humulone Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors and Its Role in Hops Sleep-Promoting Activity. *Front Neurosci.* 2020;14:594708.
40. Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. *Molecules.* 2022;27(18):6021.

41. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1735-42.
42. Müller WE, Sillani G, Schuwald A, Friedland K. Pharmacological basis of the anxiolytic and antidepressant properties of Silexan®, an essential oil from the flowers of lavender. *Neurochem Int*. 2021;143:104899.
43. Kim M, Nam ES, Lee Y, Kang HJ. Effects of Lavender on Anxiety, Depression, and Physiological Parameters: Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2021;15(5):279-90.
44. Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med*. 2015;49(4):542-56.
45. de Manincor M, Bensoussan A, Smith CA, Barr K, Schweickle M, Donoghoe LL i sur. Individualized yoga for reducing depression and anxiety, and improving well-being: A randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2016;33(9):816-28.
46. Simon NM, Hofmann SG, Rosenfield D, Hoepfner SS, Hoge EA, Bui E i sur. Efficacy of Yoga vs Cognitive Behavioral Therapy vs Stress Education for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(1):13-20.
47. Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, i sur. Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):786-92.
48. Lu G, Jia R, Liang D, Yu J, Wu Z, Chen C. Effects of music therapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2021;304:114137.
49. Wang S, Agius M. The use of Music Therapy in the treatment of Mental Illness and the enhancement of Societal Wellbeing. *Psychiatr Danub*. 2018;30:595-600.
50. Lai HL, Chen PW, Chen CJ, Chang HK, Peng TC, Chang FM. Randomized crossover trial studying the effect of music on examination anxiety. *Nurse Educ Today*. 2008;28(8):909-16.
51. Amorim D, Brito I, Caseiro A, Figueiredo JP, Pinto A, Macedo I i sur. Electroacupuncture and acupuncture in the treatment of anxiety - A double blinded randomized parallel clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022;46:101541.
52. Jayaraman J. Guidelines for reporting randomized controlled trials in paediatric dentistry based on the CONSORT statement. *Int J Paediatr Dent*. 2020;31(1):38-55.

53. Hua F, Walsh T, Glenny AM, Worthington H. Structure formats of randomised controlled trial abstracts: a cross-sectional analysis of their current usage and association with methodology reporting. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):6.
54. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2008;5(1):20.
55. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ i sur. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:869.
56. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263):1191-4.
57. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. The EQUATOR Network and reporting guidelines: Helping to achieve high standards in reporting health research studies. *Maturitas.* 2009;63(1):4-6.
58. Kuriyama A, Takahashi N, Nakayama T. Reporting of critical care trial abstracts: a comparison before and after the announcement of CONSORT guideline for abstracts. *Trials.* 2017;18(1):32.
59. Song SY, Kim B, Kim I, Kim S, Kwon M, Han C i sur. Assessing reporting quality of randomized controlled trial abstracts in psychiatry: Adherence to CONSORT for abstracts: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(11):0187807.
60. Pashazadeh Kan F, Raoofi S, Rafiei S, Khani S, Hosseinifard H, Tajik F i sur. A systematic review of the prevalence of anxiety among the general population during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord.* 2021;293:391-8.
61. Fiol-DeRoque MA, Serrano-Ripoll MJ, Jiménez R, Zamanillo-Campos R, Yáñez-Juan AM, Bennasar-Veny M i sur. A Mobile Phone-Based Intervention to Reduce Mental Health Problems in Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic (PsyCovidApp): Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(5):27039.
62. Dincer B, Inangil D. The effect of Emotional Freedom Techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *Explore (NY).* 2021;17(2):109-14.

63. Francis AL, Beemer RC. How does yoga reduce stress? Embodied cognition and emotion highlight the influence of the musculoskeletal system. *Complement Ther Med.* 2019;43:170-75.
64. Ross A, Thomas S. The health benefits of yoga and exercise: a review of comparison studies. *J Altern Complement Med.* 2010;16(1):3-12.
65. More P, Kumar V, Usha Rani MR, Philip M, Manjunatha N, Varambally S i sur. Development, validation, and feasibility of a generic yoga-based intervention for Generalized Anxiety Disorder. *Complement Ther Med.* 2021;63:102776.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je procjena kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti.

**Materijal i metode:** Kako bi se procijenila kvaliteta sažetaka korištena je CONSORT lista sa 17 stavki. Pretraživač koji je izabran za pronalazak sažetaka bio je *PubMed*, a korištene ključne riječi u pretraživanju “*anxiety*“ i “*alternative and complementary therapies*“.

**Rezultati:** U ovom istraživanju analizirano je 303 sažetka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti. Medijan ukupnog zbira svih stavki CONSORT liste za sažetke iznosio je 7, a IKR 6 do 8. Stavke koje su bile najčešće obuhvaćane su cilj istraživanja, mjere ishoda te zaključak istraživanja. Stavke koje su najčešće nedostajale su izvor financiranja istraživanja, koje nije bilo navedeno niti u jednom sažetku, štetni učinci te način randomizacije u ispitivanu i kontrolnu skupinu. Veći udio istraživanja imao značajne rezultate za primarni ishod.

**Zaključak:** Ovo istraživanje je pokazalo da su sažetci randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o alternativnoj i komplementarnoj terapiji anksioznosti niske kvalitete prema CONSORT listi te da postoji izuzetno velik nedostatak informacija o izvorima financiranja, štetnim učincima i načinu randomizacije ispitanika što oduzima od transparentnosti istraživanja. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu za kvalitetnijim sažetcima na ovu tematiku u budućnosti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The Reporting Quality of Abstracts of Randomized Controlled Trials on Alternative and Complementary Therapy for Anxiety.

**Objectives:** The aim of this research is to assess the quality of summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for anxiety.

**Materials and methods:** In order to assess the quality of abstracts, the CONSORT list with 17 items was used. The search engine chosen for finding abstracts was PubMed, and the keywords used in the search were “*anxiety*” and “*alternative and complementary therapies*”.

**Results:** In this research, 303 abstracts of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for anxiety were analyzed. The median of the total sum of all items of the CONSORT summary list was 7, and the IKR 6 to 8. The items that were most frequently included were the research objective, outcome measures, and research conclusion. The items that were most often missing were the source of funding for the research, which was not mentioned in any of the abstracts, adverse effects, and the method of randomization into the test and control groups. A greater proportion of studies had significant results for the primary outcome.

**Conclusion:** This research has shown that the summaries of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary anxiety therapy are of low quality according to the CONSORT list and that there is an extremely large lack of information about funding sources, adverse effects and the method of randomization of subjects, which takes away from the transparency of the research. The results of this research indicate the need for better summaries on this topic in the future.

## **10. ŽIVOTOPIS**

