

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

I

MEDICINSKI FAKULTET

Andrea Babić

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE
HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU POREMEĆAJA
HIPERAKTIVNOSTI I NEDOSTATKA PAŽNJE (ADHD): SUSTAVNI PREGLED
LITERATURE**

Diplomski rad

Akademski godina: 2016/17.

Mentor:

prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

I

MEDICINSKI FAKULTET

Andrea Babić

**PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE
HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU POREMEĆAJA
HIPERAKTIVNOSTI I NEDOSTATKA PAŽNJE (ADHD): SUSTAVNI PREGLED
LITERATURE**

Diplomski rad

Akademska godina: 2016/17.

Mentor:

prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Nastavni predmet:

Tema rada je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na XX. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun

Pomoć pri izradi:

PRONALAZENJE DOKAZA O SIGURNOSTI I DJELOTVORNOSTI PRIMJENE HOMEOPATSKIH PRIPRAVAKA U LIJEČENJU POREMEĆAJA HIPERAKTIVNOSTI I NEDOSTATKA PAŽNJE

Andrea Babić, broj indeksa 84

Sažetak:

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti homeopatskih pripravaka u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje.

Materijal i metode: Temelj istraživanja je sustavni pregled „Homeopathy for attention deficit/hyperactivity“ pronađen na stranici Cochrane Library. U bazama DARE, CENTRAL i MEDLINE traženi su novi randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi, u skladu s ulaznim i izlaznim kriterijima Cochrane sustavnog pregleda. Procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda i novih pronađenih pregleda je učinjena koristeći R-AMSTAR kriterije.

Rezultati: Uz Cochrane sustavni pregled pronađen je jedan novi sustavni pregled. Niti jedno ispitivanje nije pokazalo značajno poboljšanje simptoma poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje. Samo se u jednoj studiji proučavala sigurnost primjene homeopatije te nije pronađena značajna razlika između homeopatije i placeba te, također, nije bilo prijavljenih nuspojava. Cochrane sustavni pregled je prema R-AMSTAR procjeni ocijenjen s 36 boda, a drugi sustavni pregled s 15 boda.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti homeopatije u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje su limitirani zbog upitne metodološke kvalitete ispitivanja i nekonzistentnosti rezultata te se ne može izvesti pouzdan zaključak o djelotvornosti i sigurnosti prije nego se provedu nove, bolje dizajnirane studije.

Ključne riječi: attention deficit/hyperactivity disorder, homeopathy

Rad sadrži: 67 stranica, 2 slike, 8 tablica, 0 priloga, 72 literaturne reference

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof.dr.sc. Zoran Valić
2. izv.prof.dr.sc. Maja Valić
3. prof.dr.sc. Darko Modun

Datum obrane: (23. listopad 2017.)

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia**

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title:
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. and Faculty Council of School of Medicine, session no.
Mentor: Darko Modun, MD, PhD, associate prof.
Technical assistance:

**FINDING EVIDENCE ON EFFICACY AND SAFETY OF APPLICATION OF HOMEOPATHIC
SUBSTANCES IN TREATING ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD): A
SYSTEMATIC REVIEW**

Andrea Babić, index number: 84

Summary:

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of homeopathy in attention deficit/hyperactivity disorder.

Material and methods: The basis of the research is the systematic review "Homeopathy for attention deficit/hyperactivity" found on Cochrane Library website. New randomised controlled trials and systematic reviews were found by searching MEDLINE, DARE and CENTRAL databases, following the inclusion and exclusion criteria used in Cochrane systematic review. Quality assessment of Cochrane and other reviews was made using R-AMSTAR tool.

Results: Alongside Cochrane review, one more systematic review is included in this thesis. Systematic reviews found no clear evidence of efficacy on patients with attention deficit/hyperactivity disorder. There was only one study that included safety data and reported that no significant differences were recorded between verum and placebo homeopathy groups and also no adverse events were recorded in either group. R-AMSTAR score for Cochrane systematic review was 36 points. Other review was rated and scored 15 points.

Conclusion: Clinical evidence in support of homeopathy treatment in attention deficit/hyperactivity disorder is inadequate and inconclusive because of questionable methodological quality of trials and inconsistency of their results so a reliable conclusion of efficacy and safety of homeopathic treatment in this disorder cannot be made.

Key words: attention deficit/hyperactivity disorder, homeopathy

Thesis contains: 67 pages, 2 figures, 8 tables, 0 supplements, 72 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Zoran Valić, MD, PhD, prof.
2. Maja Valić, MD, PhD, associate prof.
3. Darko Modun, MD, PhD, prof.

Defence date: (23rd October 2017.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

Sadržaj

1. UVOD	4
1.1. Poremećaj hiperaktivnosti i nedostatka pažnje	5
1.1.1. Definicija poremećaja.....	5
1.1.2. Epidemiologija ADHD-a	5
1.1.3. Etiologija ADHD-a.....	6
1.1.4. Klinička slika ADHD-a.....	7
1.1.5. Dijagnoza ADHD-a.....	8
1.1.6. Liječenje ADHD-a	11
1.2. Homeopatija.....	14
1.3. Homeopaija i ADHD.....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	17
3. MATERIJALI I METODE	19
3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda.....	20
3.1.1. Vrste ispitivanja	20
3.1.2. Vrste sudionika	21
3.1.3. Vrste intervencija.....	21
3.1.4. Vrste mjernih ishoda.....	22
3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija	22
3.2.1. Elektronsko pretraživanje.....	22
3.2.2. Objavljena ispitivanja	23
3.3. Analiza podataka.....	25
3.3.1. Odabir studija.....	25
3.3.2. Izvlačenje i upravljanje podacima.....	25
3.3.3. Procjena rizika pristranosti u uključenim studijama	25
3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda.....	26
4. REZULTATI.....	35
4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda	36
4.1.1. Opis studija	36
4.1.2. Sudionici	43
4.1.3. Intervencije	43
4.1.4. Ishodi.....	43
4.1.5. Rizik od pristranosti u uključenim studijama	44

4.1.6.	Utjecaji intervencija	44
4.1.7.	Sigurnost.....	47
4.2.	Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda.....	47
4.2.1.	Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT).....	47
4.2.2.	Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede.....	49
4.2.3.	R-AMSTAR ocjena sustavnih pregleda	50
5.	RASPRAVA.....	52
6.	ZAKLJUČAK.....	55
7.	LITERATURA	57
8.	SAŽETAK	62
9.	SUMMARY	64
10.	ŽIVOTOPIS.....	66

Zahvala

Zahvaljujem svojem mentoru prof.dr.sc. Darku Modunu na njegovim savjetima te na pruženom strpljenju i vremenu da odgovori na sve moje upite i pruži mi potrebnu pomoć pri izradi ovog diplomskog rada.

Najviše od svega zahvaljujem svojim roditeljima, Davorki i Milanu. Bili ste mi bezuvjetna podrška kroz cijeli život te kroz ovih 5 godina studiranja. Uvijek ste bili tu za mene, čak i onda kada je bilo najteže. Hvala vam na pruženoj neograničenoj ljubavi i strpljenju jer bez vas ovo ništa ne bi bilo moguće. Nadam se da sam vas učinila ponosnim.

Također se zahvaljujem svojim prijateljima, posebice SJ, koji su bili tu za mene kada mi je trebao razgovor u bilo koje doba dana, riječ utjehe ili kada je samo trebalo bit uz mene i ne pričati ništa. Pokazali ste se pravim prijateljima.

Za kraj se želim zahvaliti svom najdražem Tončiju koji je uvijek imao strpljenja za mene i uvijek znao reći pravu stvar u pravom trenutku. Hvala ti što si i kada si umoran dolazio s posla pokazao trud i volju čitat moj diplomski za koji znam da nisi ništa razumio. Više nego jučer, manje nego sutra jer *enough is never enough*.

1. UVOD

1.1. Poremećaj hiperaktivnosti i nedostatka pažnje

1.1.1. Definicija poremećaja

Poremećaj hiperaktivnosti i nedostatka pažnje još se naziva i ADHD (engl. *Attention-deficit/hyperactivity disorder*). Definicija je zasnovana na maladaptivno visokim razinama impulzivnosti, hiperaktivnosti i nedostatka pažnje. Svi se ti simptomi temelje na promatranju dječjeg ponašanja. Impulzivnost se odnosi na nezrela i nepromišljena djela, hiperaktivnost na neumorno kretanje i neprestane promjene položaja, a poremećaj pažnje na neorganiziranost i nemogućnost koncentracije. Pojavljuju se kod različitih individua u različitim opsezima te kontekst situacije i konstitucija osobe, također, imaju utjecaj na pojavnost (1).

Povijesno, početni koncepti su se temeljili na ideji da postoji poremećaj u ponašanju kojemu je uzrok moždano oštećenje ili minimalna disfunkcija mozga, poput onih koji su se vidali u pandemijama encefalitisa dvadesetih godina prošlog stoljeća ili kao trauma nakon porođaja. Te neurološke formulacije su dovedene u pitanje nakon što su epidemiološka istraživanja sistemno proučila uzroke poremećaja ponašanja u djetinjstvu.

Klasifikacija mentalnih poremećaja započinje osamdesetih godina prošlog stoljeća kada Američka Psihijatrijska Udruga predstavlja Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual*) izdanje III, odnosno kasnije revidirano izdanje IV, poznatije kao DSM-IV dijagnostički kriterij (2). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*) je po prvi puta klasificirala bolest u Međunarodnoj statističkoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) u 9. izdanju odnosno kasnije revidiranom 10. izdanju, poznatijem kao ICD-10 smjernice (1).

1.1.2. Epidemiologija ADHD-a

Prevalenciju ADHD-a je teško izmjeriti. Vrijednosti u literaturama variraju od 1,7% do visokih 17,8% (3, 4). Razlike u prevalenciji se mogu objasniti širokim spektrom varijacija u upotrebi mjera za dijagnostiku i procjenu, stupnjem poremećaja potrebnog za dijagnozu, kulturalnim razlikama i uzorku populacije (5, 6).

Prema ranijim dijagnostičkim kriterijima, DSM-IV procjenjuju prevalenciju između 3% i 5% u djece školske dobi (5), dok je trenutna procjena prevalencije u djece školske dobi prema DSM-IV kriterijima bliža 10% (6). Prethodni dijagnostički kriteriji su imali uži spektar koji se fokusirao samo na hiperaktivnost dok se prema novijim kriterijima uključuju podgrupe hiperaktivnosti/impulzivnosti i poremećaja pažnje. Viša stopa dijagnoze može biti zbog povećane svjesnosti i priznavanja podgrupe u koju spada poremećaj pažnje, povećanog prihvaćanja tog stanja i većeg znanja o tijeku bolesti (7). Također, postoji i povećanje upotrebe stimulativnih lijekova koje se može tumačiti kao povjerenje u učinkovitost i sigurnost lijekova temeljeno na godinama iskustva liječnika te velikom broju kontroliranih kliničkih ispitivanja (8).

Omjer muških i ženskih pacijenata kojima je dijagnosticiran ADHD varira ovisno o proučavanoj populaciji i korištenim dijagnostičkim kriterijima. Među pacijentima koji su upućeni psihijatrima i psiholozima iz kliničkog okruženja, omjer muškog spola prema ženskom spolu u populaciji djece školske dobi je 9:1 (9, 10), dok epidemiološka ispitivanja iz zajednice pokazuju omjer 2:1 (11, 12). Razlika se tumači pristranosti liječnika da upućuje psihijatrima više muški spol od ženskog dok kod ispitivanja koja su izvedena iz opće populacije nema te pristranosti. Omjer spolova među adolescentima je otprilike 1:1 (11).

1.1.3. Etiologija ADHD-a

Iako točan uzrok ADHD-a još uvijek nije razjašnjen, smatra se da je poremećaj najvjerojatnije uzrokovan kompleksnim uzajamnim djelovanjem neuroloških, bioloških i faktora okoline. Dokazi dobiveni dijagnostičkim metodama vizualizacije patoloških promjena u lubanji živog pacijenta tzv. „neuroimaging“ te oni dobiveni obiteljskim anamnezama impliciraju neurobiološke i genetičke faktore kao jedne od najvažnijih u razvoju bolesti. Nekoliko studija koje su proučavale slike dobivene magnetskom rezonancijom (MRI) su pokazale abnormalnosti i/ili manje promjene na specifičnim područjima mozga pacijenata koji boluju od ADHD-a u odnosu na zdrave pojedince. Ova područja uključuju nucleus caudatus i globus pallidus regije koje su uključene u motorne aktivnosti, frontalni režanj koji je povezan s pažnjom te neka područja corpus callosuma (13-16). Analiza rezultata kvantitativnih MRI studija ukazuju na to da su ta područja mozga 10% smanjena u osoba oboljelih od ADHD-a u odnosu na kontrolnu grupu (17).

Ispitivanja koja su proučavala obiteljsko nasljeđe su pokazala kako rođaci prvog koljena pacijenata s ADHD-om imaju veći rizik da će oboljeti od poremećaja u odnosu na rođake kontrolne grupe (18-20). Braća i sestre djece koja boluju od ADHD-a imaju 2 do 3 puta veći rizik da imaju ADHD u usporedbi s braćom i sestrama kontrolne grupe (21). Pojavnost je veća u prave braće, nego u polubraće te u jednojajčanih blizanaca u odnosu na dvojajčane blizance. Ispitivanja na blizancima su pokazala kako je prosječno nasljeđe ADHD-a oko 0.80 (22) što znači da se 80% varijacije u fenotipu može prepisati genetičkim faktorima u odnosu na faktore okoliša. Molekularna genetika je implicirala da nekoliko gena mogu biti povezana s razvojem ADHD-a, a uključuju gene za humane tireoidne receptore- β , gene za dopaminske transportere (DAT1) te gene za D4 receptor (DRD4) (23-27). Genetički mehanizmi uključeni u nasljeđivanje ADHD-a će biti područje od interesa u budućim istraživanjima.

1.1.4. Klinička slika ADHD-a

U kasnom djetinjstvu i ranoj adolescenciji veliki broj pacijenata s ADHD-om će pokazati akademsku, socijalnu i obiteljsku disfunkciju. Potencijalne posljedice neliječenja će uključivati nisko samopoštovanje, socijalni i akademski neuspjeh te potencijalni rizik od kasnijeg asocijalnog ponašanja (28, 29). Adolescenti s ADHD-om češće sudjeluju u automobilskim nesrećama i dobivaju prometne kazne (30). Dodatno, ovi pacijenti su podložniji pušenju i eksperimentiranju s drogama (10, 31).

Značajna podgrupa djece s ADHD-om će razviti ozbiljnu psihopatologiju i disfunkciju tijekom adolescencije i ranije odrasle dobi, međutim, prediktivni faktori su nepoznati (32). Zabilježeno je da odrasli s ADHD-om imaju veće poremećaje ponašanja u djetinjstvu, odrasli asocijalni poremećaj osobnosti, promjene raspoloženja te anksioznost u usporedbi s istom kontrolnom grupom po dobi i spolu. Odrasli s perzistentnim simptomima ADHD-a imaju niži stupanj obrazovanja i nalaze se na nižim pozicijama na poslu, ali nemaju i nižu stopu zaposlenosti (10, 31, 33).

1.1.5. Dijagnoza ADHD-a

Ne postoji jedinstven test za dijagnosticirati ADHD. Dijagnoza za ADHD, kao i za ostala psihijatrijska i mnoga druga medicinska stanja, se temelji na simptomatologiji i povezanim stanjima.

1.1.5.1. Dijagnostički kriteriji

Dijagnostički kriteriji koji se primarno koriste u praksi u Sjedinjenim Američkim Državama su određeni u DSM-IV (tablica 1) (34). Kriteriji se temelje na ispitivanjima koja su provedena pretežito na djeci između 5 i 12 godina (35). Dijagnostički kriteriji zahtijevaju da simptomi budu uporni (npr. da se javljaju u raznim situacijama), da traju najmanje 6 mjeseci do razine da su maladaptivni i inkonzistentni s razvojnom razinom, da se manifestiraju prije 7. godine života te da uzrokuju značajan problem u akademskom ili socijalnom razvoju. Postoje 3 podtipa ADHD-a koja su opisana u DSM-IV, a uključuju:

- a) tip dominantnog poremećaja pažnje;
- b) dominantno hiperaktivno-impulzivni tip;
- c) kombinirani tip.

Klinička obilježja poremećaja široko variraju između podgrupa i dobnih skupina. Naprimjer, ispitivanja su pokazala kako je veća vjerojatnost da će se poremećaj pažnje kod pacijenata dijagnosticirati u kasnijim godinama nego hiperaktivno-impulzivni tip.

Tablica 1 Dijagnostički kriteriji za Hiperaktivnost i poremećaj pažnje (34)

A. Ili (1) ili (2):

(1) **Poremećaj pažnje:** pacijent pokazuje najmanje 6 simptoma poremećaja pažnje najmanje kroz 6 mjeseci do razine da se smatraju maladaptivnim i nekonzistentnim za razvojnu razinu:

- a) Često ne uspije pridati dovoljno pažnje detaljima ili radi neoprezne greške u školi, na poslu ili drugih aktivnostima;
- b) Često ima problem zadržati pažnju na aktivnosti koju obavlja;
- c) Često se čini da ne sluša što mu sugovornik govori;
- d) Često ne prati upute koje su mu dane te doživi neuspjeh da izvrši obaveze u školi, u svakodnevnim zadaćama te na poslu;
- e) Često ima problema u organizaciji obaveza i aktivnosti;

- f) Često izbjegava obaveze koje ne voli izvršavati (primjerice u školi ili domaće zadaće) koje zahtijevaju povećan mentalni rad;
 - g) Često gubi stvari koje su potrebne za obavljati zadaće ili aktivnosti (npr. školske zadaće, bilježnice, olovke, pribor);
 - h) Često se lako omete vanjskim čimbenicima;
 - i) Često zaboravlja dnevne zadaće.
- (2) **Hiperaktivno-impulzivni tip:** pacijent pokazuje najmanje 6 simptoma hiperaktivnosti-impulzivnosti koji traju najmanje 6 mjeseci do razine da se smatraju maladaptivnim i nekonzistentnim za razvojnu razinu:

Hiperaktivnost:

- a) Često uznemireno lupka rukama ili nogama ili se vrpolti na stolicu;
- b) Ustaje se sa stolice u učionici ili u situacijama u kojima se očekuje da nastavi sjediti;
- c) Često trči ili se penje u situacijama gdje je to neprikladno;
- d) Često ima problem da sudjeluje u mirnim aktivnostima gdje je potrebno da bude tišina;
- e) Često pretjerano priča;
- f) Često se ponaša „kao da je na motor“.

Impulzivnost:

- a) Često odgovara na pitanje dok još pitanje nije do kraja postavljeno;
- b) Često ima problem čekati mirno u redu ili čekati na svoj red u igrama ili u grupnim situacijama;
- c) Često prekida i upada u riječ drugima.

B. Simptomi se pojavljuju do 7 godine života.

C. Simptomi se moraju pojavljivati u barem 2 različita okruženja (npr. u školi ili na poslu ili doma).

D. Postoje dokazi u klinički značajnom pogoršanju u socijalnom, akademskom ili radnom funkcioniranju.

E. Tijek simptoma nije poput onog u shizofreniji ili tijekom razvojnog poremećaja ili nekog drugog psihotičnog poremećaja te se ne mogu bolje opisati poremećajima raspoloženja, anksioznosti, disocijativnosti ili poremećajima osobnosti.

1.1.5.2. Procjena pacijenta

Američka udruga pedijatara (engl. *The American Academy of Pediatrics (AAP)*) je nedavno objavila kliničke smjernice (engl. *Clinical Practice Guideline*) (36) u kojima preporučuje procjenu sve djece u dobi od 6 do 12 godina koja pokazuju znakove poremećaja pažnje, hiperaktivnosti, impulzivnosti, akademskog neuspjeha ili problema u ponašanju. Dijagnoza ADHD-a zahtjeva opsežnu kliničku procjenu koja uključuje detaljnu povijest pacijenta, kliničke razgovore i promatranja i potpuni fizikalni pregled. Idealno, proces zahtjeva nekoliko posjeta liječniku, a ako je broj posjeta ograničen samo na jedan, liječnik treba odvojiti najmanje 1 sat da bi napravio procjenu. Pacijent može biti sposoban kontrolirati svoje ponašanje u kliničkom okruženju stoga je razgovor s roditeljem važan u cjelokupnom procesu procjenjivanja. Strukturirani obrasci za roditelje i DSM-IV lista simptoma mogu biti koristan alat za pomoć u procjeni. Drugi psihijatrijski poremećaji se trebaju isključiti temeljem razgovora s roditeljem i pacijentom (6).

Također, važno je da učitelj ispuni obrazac s odgovorima kako bi se utvrdila pacijentova povijest ponašanja, akademski napredak i pohađanje škole. Ocjene roditelja i učitelja mogu biti vrlo korisne u postizanju ispravne dijagnoze. Najčešće upotrebljavana te najbolje prihvaćena i validirana ljestvica uključuje „*Child Behavior Checklist*“ koji ispunjavaju roditelji, „*Teacher Report Form*“ (TRF) i Connerovu skalu procjene roditelja i učitelja („*Conners Parent and Teacher Rating Scales*“), „*ADDH Comprehensive Teacher Rating Scale*“ (ACTeRS) i „*Barkley Home Situations Questionnaire and School Situations Questionnaire*“ (6).

Liječnici bi trebali procijeniti djetetovu intelektualnu sposobnost s obzirom na to da djeca s ispodprosječnom inteligencijom mogu biti nepažljiva ili se ne ponašati prikladno ako su im zadane obveze previše složene. Sukladno tome, pedijatri trebaju biti svjesni mogućnosti da dijete ima problem s učenjem ili s obradom slušnih podataka zbog toga što su to stanja koja često koegzistiraju s ADHD-om odnosno mogu prikriti (maskirati) njegove simptome (6). Simptomi koji upućuju na problem s učenjem ili obradom slušnih podataka uključuju problem u jezičnom izražavanju, zbunjenost u prostornoj orijentaciji, poteškoće u praćenju uputa i/ili obiteljsku povijest s problemima u učenju.

1.1.6. Liječenje ADHD-a

Prva komponenta ikojeg liječenja ADHD-a treba biti diseminacija edukativnog materijala pacijentu i obitelji. Pacijent i obitelj trebaju biti upoznati s nacionalnim organizacijama koje mogu pružiti uvid u medicinske, legalne i edukativne informacije. Roditelji trebaju biti upoznati da je ADHD neurobiološki poremećaj bez točno poznatog uzroka koji je često, ali ne uvijek, naslijeđen. Obitelj, također, treba biti uvjerena da iako ne postoji lijek, tretmani liječenja su dostupni kako bi se smanjili simptomi (28).

Liječenje ADHD-a može uključivati psihosocijalne intervencije, farmakoterapiju ili njihovu kombinaciju.

1.1.6.1 Psihosocijalne intervencije

Rezultati opsežnog pregleda psihosocijalnih tretmana liječenja ADHD-a kojeg su proveli Pelham i suradnici (37) ukazuju da bihevioralni trening roditelja te bihevioralne intervencije u razredu u školi se mogu promatrati kao dobro izučeni i prihvaćeni tretmani, ali da kognitivne intervencije poput samopraćenja i samoprocjene ne pronalaze kriterije za empirijsku potvrdu takvog načina liječenja. Psihosocijalne intervencije imaju značajna ograničenja koja uključuju činjenicu da se intenzivan rad i učinci ne mogu primjenjivati u različitim okruženjima te prema neciljanim ponašanjima (5).

1.1.6.2. Farmakološko liječenje

Farmakološko liječenje ADHD-a je indicirano kada dijete odnosno adolescent pokazuje značajne znakove i simptome koje uzrokuje poteškoće do stupnja da je pacijentova sposobnost da uči i/ili se razvija ugrožena. Također, terapija lijekovima ne bi trebala biti jedina linija liječenja nego bi se trebao koristiti integrirani pristup koji uključuje i druge načine liječenja poput savjetovanja (38).

Najčešće propisivani lijekovi su stimulansi zbog njihovog poznatog djelovanja te sigurnosti primjene (6). Zbog velikog broja obavljenih radova te preko 60 godina kliničkog iskustva, više se zna o upotrebi stimulansa kod djece nego bilo koje druge skupine lijekova u pedijatrijskoj populaciji (6). Stimulansi koji se najviše upotrebljavaju su amfetamin, dekstroamfetamin, metilfenidat i pemolin.

Farmakološki stimulansi djeluju tako da pogađaju središnje adrenalinske i dopaminske puteve. Povećavaju koncentracije dopamina u sinaptičkim pukotinama što dovodi do njegove

povećane koncentracije koja može imati utjecaj na kontrolu impulsa kod djeteta te njegovu radnu memoriju. Stimulansi se brzo apsorbiraju nakon oralne primjene, imaju nisko vezivanje za proteine plazme i podložni su brzom i opsežnom jetrenom metabolizmu. Kratkodjelujuće formulacije s trenutačnim otpuštanjem omogućavaju farmakodinamske učinke na ponašanje, povećanu koncentraciju te smanjenu hiperaktivnost unutar 30 minuta, a maksimalnu vrijednost dostižu tijekom 1 do 3 sata s učinkom koji traje 3 do 5 sati (8).

Pemolin je stimulans dugog djelovanja i može se uzimati jednom dnevno, ali je njegova upotreba ograničena potencijalnom hepatotoksičnošću. Dostupni su i preparati metilfenidata s produljenim oslobađanjem (djelovanje kroz 8 sati). Kliničko iskustvo s ovim formulacijama je da su ti preparati manje pouzdani od više doznih formulacija s trenutačnim oslobađanjem. Dekstroamfetamin s produljenim oslobađanjem ima više konzistentne rezultate (6). Neka istraživanja sugeriraju da preparati metilfenidata s produljenim oslobađanjem dovode do akutne tolerancije i, samim time, smanjene učinkovitosti (39). Potreba za pouzdanijim jednodoznim pripravcima je dovela do proizvodnje metilfenidata s produljenim oslobađanjem. Ti preparati su pripremljeni da se progutaju cijeli i ne mogu se prožvakati ili zdrobiti.

Ako se pravilno doziraju, amfetamin, dekstroamfetamin i metilfenidat su učinkoviti u liječenju ADHD-a. 70% pacijenata će pozitivno odgovoriti na terapiju (40) u usporedbi s relativno niskim odgovorom na placebo koji je u rasponu od 3% do 30% (41). Odgovor na stimulanse je poboljšán ako se isproba više od jednog stimulansa. U dvostruko slijepom, unakrsnom ispitivanju u kojem su sudjelovala 48 dječaka te u kojem se uspoređivao metilfenidat, dekstroamfetamin i placebo, samo 4,2% pacijenata nije imalo dobar odgovor na barem 1 od 2 stimulansa (42). Slično, Manos i suradnici su prijavili poboljšanje u ponašanju nakon liječenja amfetaminom u 13 od 15 djece koja su prethodno bila neuspješno liječena metilfenidatom (43). Razlika u djelovanju psihostimulansa se može objasniti razlikama u učinkovitosti i toleranciji među pacijentima.

Klinički, može se očekivati da će liječenje stimulansima rezultirati trenutačnim, velikim poboljšanjem glavnih simptoma ADHD-a (nepažnja, hiperaktivnost i impulzivnost). Također, liječenje stimulansima može rezultirati smanjenom fizičkom i verbalnom agresijom, povećanom socijalnom interakcijom s kolegama, učiteljima i roditeljima, popravljenom akademskom produktivnošću i točnošću te boljom suradljivošću. Područja u kojima se nije

pokazao napredak tijekom liječenja stimulansima su sposobnosti čitanja, socijalne sposobnosti, učenje, dugoročan akademski uspjeh i antisocijalno ponašanje (40).

Ne postoji razlika između učestalosti i ozbiljnosti nuspojava stimulansa, ali ozbiljnost nuspojava se može razlikovati ovisno o pojedincu (6). Svi pripadnici skupine imaju sličan profil nuspojava. Najčešće se javlja povećan apetit, glavobolja, iritabilnost, nesanica i bol u trbuhu (44). Ovi učinci se javljaju kratko nakon uvođenja tretmana, nisu ozbiljni po prirodi i mogu se smanjiti pažljivom titracijom doze (41). Ozbiljnije nuspojave se javljaju kod manjeg dijela pacijenata. U njih spadaju supresija rasta u djece, povećan rizik za razvoj vokalnog ili motornog tika, hepatotoksičnost te postoji rizik od potencijalne ovisnosti (8).

Iako su stimulansi učinkoviti kod većine pacijenata, postoji postotak pacijenata koji nema odgovor na stimulanse ili je intolerantan. Iako Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) (engl. *U.S. Food and Drug Administration*) nije odobrila nestimulativne lijekove, najbolje istraženi lijekovi u liječenju ADHD-a su antidepresivi i α_2 agonisti.

Najprihvaćeniji lijekovi za liječenje ADHD-a iz skupine antidepresiva su triciklički antidepresivi (TCA). Ovi lijekovi imaju inhibitorni učinak na ponovan unos neurotransmitera, poglavito adrenalina i serotonina. Neželjeni učinci potječu iz njihovih učinaka na druge neurotransmitske sustave poput histaminskog, kolinergičnog, adrenergičnog te serotoninergičkog (45). TCA koji su se najviše izučavali u liječenju ADHD-a uključuju desipramin, imipramin i nortirptilin.

TCA se koriste kao druga linija liječenja ADHD-a, najviše kod djece koja nemaju zadovoljavajući odgovor na liječenje stimulansima ili kod kojih su stimulansi kontraindicirani. TCA su učinkoviti u kontroliranju simptoma ponašanja u ADHD-u, ali nisu jednako učinkoviti kao stimulansi u poboljšavanju pažnje i koncentracije (44). TCA su se pokazali korisnim u liječenju pacijenata koji imaju komorbiditete depresiju, anksioznost, tikove i Touretteov sindrom (6). Druge prednosti TCA nad stimulansima su duži poluvijek života koji omogućuje veće intervale doziranja, manji rizik od zloupotrebe, manje poremećaje u spavanju, apetitu i rastu (5, 44).

Od drugih podskupina antidepresiva proučavali su se inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), poglavito trancilopromin i klorgilin, no oni se rijetko koriste zbog restrikcija u prehrani (46). Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI) nisu opsežno proučeni u pacijenata s ADHD-om.

Ako nema odgovora na prvu i drugu liniju liječenja, liječnici mogu potražiti nestimulativnu i neantidepresivnu opciju. Od $\alpha 2$ agonista se koriste klonidin i guanfacin. Ispitivanja na klonidinu su pokazala korisne učinke na simptome agresije, impulzivnosti i hiperaktivnosti te manje učinaka na pažnju i koncentraciju. Od neželjenih pojava $\alpha 2$ agonista mogu se javiti vrtoglavica, sedacija i osjećaj mamurluka te, dodatno, kod klonidina disforija i iritabilnost (8).

1.1.6.3. Komplementarne terapije u liječenju ADHD-a

Roditelji mogu biti zabrinuti vezano za dugoročne učinke i neželjene posljedice konvencionalne terapije te pomoć potražiti u komplementarnoj medicini. Postoji mnogo komplementarnih načina liječenja ADHD-a, ali većinom bez dokaza koji potvrđuju učinkovitost tih metoda. Neke od tih metoda jesu:

- a) Prehrana;
- b) Nadomjesci vitamina;
- c) Masne kiseline;
- d) Ljekovite biljke;
- e) Antioksidansi;
- f) Biofeedback;
- g) Hipnoterapija;
- h) Homeopatija (8, 47).

1.2. Homeopatija

Homeopatija je grana komplementarne i alternativne medicine u Europi. Dolazi od riječi *omios* („slično“) i *pathos* („bolest“). Osnovao ju je Samuel Hahnemann (1775.-1843.) prije 200 godina. Hahnemann je odrastao u Meissenu u Njemačkoj, a medicinsku diplomu je dobio u Erlangenu 1779. Temelji se na zakonu sličnosti, odnosno „slično se liječi sličnim“ (lat. „*simile similibus curentur*“). Prema tome, homeopatski pripravak sadrži reducirane doze supstancije koje uzrokuju simptome u zdravoj osobi kada se administriraju u većoj količini. Homeopatski pripravci stimuliraju mehanizam samozacjeljivanja i obranu organizma od takvih simptoma (48).

Homeopatija se temelji na tri osnovna principa:

- a) Zakon sličnosti – supstancije životinjskog, biljnog ili mineralnog podrijetla mogu prouzročiti određene simptome u živom organizmu u kojem su administrirane. Ako se administriraju u dozama koje sadrže jednu ili nijednu molekulu djelatne tvari kao homeopatski lijek u bolesni organizam koji ima slične simptome, ove supstancije imaju ljekovito djelovanje;
- b) Individualizirano liječenje – liječenje se bazira na simptomima koje opisuje pacijent. U obzir se mora uzeti svačija osobnost te individualna percepcija samih simptoma;
- c) Zakon minimalnih doza – koriste se doze tvari koje su beskonačno razrijeđene. Nerazrijeđene supstancije su toksične za organizam, dok s razrjeđenjem njihova učinkovitost i potencija raste (49).

Tijekom homeopatske dijagnoze, simptomi svakog pacijenta se promatraju kao jedinstvena personalizirana bolest, kao i dokazi po kojima se pacijentu može prepisati konvencionalna kategorija bolesti. Kvalitativni aspekti pacijentovog iskustva bolesti, kao naprimjer osjećaj napuštenosti ili simptomi poput neurnosti, su od posebne važnosti kako bi se odredio tretman liječenja. Konkomitantni simptomi i komorbiditeti su, također, uključeni u analizi kao dio „kompleksnosti simptoma“. U homeopatskom liječenju, stoga, nema uniformnog lijeka koji se daje u određenim stanjima, nego se lijek bira za svakog pacijenta ovisno o njihovim simptomima i karakteristikama koje se podudaraju s primjerenim lijekom. Homeopatski lijekovi, kao što je ranije navedeno, prolaze procese u kojima se izvorni materijal razrjeđuje. Proces se nazivaju „dinamizacija“ ili „potencijacija“ te se mogu ponoviti mnogo puta dok teoretski ne preostane niti jedna molekula početne supstancije. Tijekom liječenja, lijekovi, razrjeđenja, doziranje i ponavljanja mogu biti promijenjeni kao odgovor na promjenu u pacijentovu stanju (50).

Različiti homeopatski pristupi su bili klinički ispitivani te kategorizirani kao klasični, klinički, kompleksni i izopatski podtipovi. Klasična homeopatija je kompleksna intervencija, opisana u tekstu iznad, koja uključuje konzultaciju i individualiziranu analizu. Klinička homeopatija nema holistički pristup liječenju, ali omogućava standardizirane lijekove za predefinirana stanja temeljeno na tradicionalnim preporukama ili novijoj analizi simptoma. Kompleksna homeopatija kombinira nekoliko kliničkih lijekova u jednoj formuli. Izopatski lijekovi se pripremaju iz poznatih ili pretpostavljenih etioloških agensa. Klasična homeopatija

može potencijalno uključivati i ostale modalitete, kao dio individualiziranog tretmana liječenja (50).

1.3. Homeopaija i ADHD

Homeopati su često prijavljivali učinkovitost homeopatije u liječenju mnogih poremećaja, ali su pružali dokaze niske kvalitete kao potporu tim tvrdnjama (npr. prikaze slučaja, opservacijske studije). Zadnjih desetljeća je pružanje dokaza visoke kvalitete (zaslijepljenih randomiziranih kliničkih ispitivanja) za liječenje homeopatskim pripravcima bilo jedno od većih problema. Kratki pregled objavljene literature indicira stotine kliničkih ispitivanja koja su koristila homeopatiju u raznim bolestima, ali je većina rezultata bila neuvjerljiva. Postoji očita potreba za više sistemskih pregleda u ovoj području.

Dokazi u području homeopatije za liječenje ADHD-a su nejednaki i nedosljedni. U ovom radu ćemo pokušati sažeti najbolje moguće dokaze u učinkovitosti i sigurnosti upotrebe homeopatije u liječenju ADHD-a.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene homeopatskih pripravaka u liječenju hiperaktivnosti i poremećaja pažnje. Vodeći se načelima farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa (razina dokaza 1a) i pojedinačne randomizirane kontrolirane pokuse (razina dokaza 1b), kao najpouzdanije izvore dokaza.

3. MATERIJALI I METODE

Osnovu diplomskog rada predstavlja pronađeni Cochrane sustavni pregled „Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder (review)“ autora Heirs M, Dean ME (50). Rezultatima sustavnog pregleda su pridruženi rezultati drugih kliničkih ispitivanja i sustavnih pregleda objavljenih nakon njegovog zadnjeg pregleda literature. Pretražene su baze DARE, CENTRAL i Medline (Pubmed) prema istim ulaznim i izlaznim kriterijima.

Baza MEDLINE pretraživana je prema ključnim riječima „*attention deficit/hyperactivity disorder*“ i „*homeopathy*“. Korišten je filter „*Clinical Trial*“ te je prilagođen „*Publication date*“ (28.2.2006.). Sljedeći korak bila je eliminacija publikacija za koje se iz naslova vidjelo da ne odgovaraju temi, odnosno u kojima predmet istraživanja nije bila homeopatija u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje. Potom je uslijedilo čitanje sažetaka preostalih studija. Nakon čitanja sažetaka, preostali radovi su detaljnije proučeni te je odlučeno jesu li prikladni za rad (odgovaraju li kriterijima Cochrane sustavnog pregleda (50)). Baza MEDLINE također je pretražena i za sustavne preglede koristeći filter „*Systematic Reviews*“:

Na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice u tražilicu su upisane ključne riječi: „*attention deficit/hyperactivity disorder*“ i „*homeopathy*“. Oznaka „*Trials*“ daje rezultate iz baze CENTRAL, što je baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse. Biranjem izbornika „*Trials*“ može se vidjeti koliko kliničkih pokusa na zadanu temu je indeksirano i kad su objavljeni. Oznaka „*Other Reviews*“ pokazuje koliko je drugih sustavnih pregleda i meta-analiza objavljenu na tu temu u bazi DARE (engl. *Database of Abstracts of Reviews of Effect*) što je jedna od baza Cochrane knjižnice koja indeksira druge sustavne preglede i pritom se daje procjena njihove kvalitete.

Nakon pretraživanja literature, napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (50) i drugih pronađenih sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR obrasca (51).

3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda

3.1.1. Vrste ispitivanja

Uključena su randomizirana i kvazi-randomizirana klinička ispitivanja u kojima se homeopatija uspoređuje s neliječenjem, placebo, lijekom, bihevioralnom ili edukativnom

intervencijom, ili nekom drugom vrstom skrbi. Kvazi-randomizirana klinička ispitivanja su uključena u pregled, ali ne u meta-analize (50).

3.1.2. Vrste sudionika

Uključeni su sudionici kojima je dijagnosticiran ADHD ili HKD prema kriterijima raspoznavanja DSM-IV (52) ili ICD10 (53).

Klasična homeopatija liječi „cijelog pacijenta“ u dodatku s njihovim konvencionalnim bolestima. Sudionici koji imaju odvojenu dijagnozu poput autizma ili problema s učenjem će biti analizirani odvojeno ako se takva studija pojavi u budućnosti (50).

3.1.3. Vrste intervencija

Homeopatski proizvodi su pripremljeni prema nacionalnim farmakopejama ili drugim eksplicitnim protokolima. Usporedbe koje ispunjavaju uvjete ovog pregleda su sastavljene prema relevantnoj literaturi (54-56) i uključuju sljedeće:

- a) Listu čekanja ili neliječenje;
- b) Farmakološko liječenje (npr. metilfenidat itd.);
- c) Uobičajenu skrb (ako pacijent nije bio upućen na sekundarnu skrb, ovo se odnosi na bilo koju intervenciju liječnika opće prakse, zdravstvenog radnika za primarnu mentalnu skrb ili psihologa);
- d) Multidisciplinarnu pristupe (sekundarna skrb: intervencije provedene u školi, bihevioralne treninge, vještine roditelja);
- e) Placebo (uobičajeno pacijent sudjeluje u redovnoj homeopatskoj konzultaciji, ali prima identičan placebo umjesto homeopatskog pripravka) (50).

Ispitivanja koja će procijeniti „dodatnu vrijednost“ homeopatije (npr. ispitivanja liječenja s lijekom i homeopatskim pripravkom u odnosu na liječenje samo lijekom) će biti uzeta u obzir ako se pojave u budućnosti (50).

3.1.4. Vrste mjernih ishoda

Ispitivanja koja uključuju jedan od sljedećih ishoda:

- a) Sveukupnu incidenciju/ozbiljnost problema ponašanja mjenog koristeći skalu procjene ispunjenu od strane roditelja, kliničara i djeteta;
- b) Incidenciju/ozbiljnost glavnih simptoma (npr. hiperaktivnost, nepažnju i impulzivnost);
- c) Školsku/akademsku performansu mjerenu putem ocjena ili izvješćem učitelja;
- d) Depresivno/anksiozne ishode povezane sa skalom procjene ispunjenom od strane roditelja, liječnika ili djeteta;
- e) Ishodi poremećaj opozicijskog otpora dobiveni koristeći skalu procjene ispunjenu od strane roditelja, liječnika ili djeteta;
- f) Nuspojave, koje se preferirano mjere validiranom skalom (temeljenom na odgovorima roditelja ili djeteta) poput „*Barkley Stimulant Drugs Side Effects Rating Scale*“;
- g) Kvalitetu života procijenjenu od strane roditelja, djeteta ili kliničara mjerom poput Clinical Global Impression score changes (50).

Ishodi bi trebali preferirati mjerenja koristeći validirane i objavljene skale.

3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija

3.2.1. Elektronsko pretraživanje

Baze podataka su pretražene za homeopatiju i sinonime (homeop\$ OR homoeop\$ OR homöop\$ OR omeop\$).

Prikupljeni podaci svakog istraživanja su sastavljeni u jednu EndNote knjižnicu i duplicirani. Knjižnica je zatim pretražena koristeći sljedeće specifične termine za bolest:

- a) Poremećaj pažnje s hiperaktivnosti/;
- b) Adhd;

- c) Addh;
- d) Adhs;
- e) Hiperaktiv*;
- f) Hiperkin*;
- g) Poremećaj pažnje*;
- h) Disfunkcija mozga;
- i) Ili/1-8 (50).

Rezultati su zatim pretraženi prema terminima specifičnim za populaciju da se razdvoje studije prema onima koje se bave djecom i mladim ljudima i onima koje se odnose na odrasle pacijente:

- a) Dijete/;
- b) Adolescent/;
- c) (dijete* ili dječak* ili djevojčica* ili školarac* ili adolescent* ili tinejdžer* ili mlada osoba* ili omladina*);
- d) Ili/1-3 (50).

Prilikom pretraživanja rezultata nije primijenjeno nikakvo ograničenje jezika.

3.2.2. Objavljena ispitivanja

Registar sadrži zapise iz sljedećih baza podataka:

a) Zdravstvene baze:

CENTRAL (The Cochrane Library 2006, Issue 1);

MEDLINE (1966 – ožujak 2006);

PreMedline (ožujak 2006);

AMED (1985 - ožujak 2006);

BIOSIS (1985 - ožujak 2006);

Centre for Complementary Medicine Research (University of Munich, Germany) (ožujak 2006);

CISCOM (Research Council for Complementary Medicine) (do kraja 2005);

CINAHL (1982 - ožujak 2006);

Dissertation Abstracts International (kasne 1960-te – ožujak 2006);

ECH (European Committee for Homeopathy thesis database) PDF (ožujak 2006)
[<http://www.homeopathyeurope.org/>];

EMBASE (1980 – ožujak 2006);

ERIC (1966 – ožujak 2006);

HomInform (Glasgow Homeopathic Hospital Library) (ožujak 2006);

LILACS (Latin American database) searched (1982 – ožujak 2006);

PsycINFO (1872 – ožujak 2006);

Science Citation Index (1945 – ožujak 2006);

SIGLE (Grey Literature in Europe) (1980 -2005).

b) Ispitivanja u tijeku:

Clinical Trials (USA) (ožujak 2006);

Current Controlled Trials (UK) (ožujak 2006);

National Research Register (UK) (ožujak 2006, Issue 1).

c) Zbornici radova s konferencija:

ISI Proceedings (1990 – ožujak 2006);

GIRI - International congress on ultra-low doses;

Liga Medicorum Homeopathica Internationalis;

SIGLE (1980 – 2005).

d) Pretraživanje drugih izvora:

Zatraženi su podaci nepubliciranih ispitivanja od autora publiciranih studija i vještaka i informativnih grupa u području ADHD ili homeopatije.

3.3. Analiza podataka

3.3.1. Odabir studija

Naslovi, sažetci i ključne riječi svih zapisnika su prikazani neovisno. Korišteni su termini specifični za bolest i populaciju. Članci koji su bili relevantni su zabilježeni te je bio preuzet referentni popis članaka za identifikaciju budućih istraživanja.

3.3.2. Izvlačenje i upravljanje podacima

Podaci o postavkama, populaciji, metodama dijagnoze, intervencijama, ishodima i analizama su izvučeni i provjereni.

Homeopatski tretman je kategoriziran kao:

- a) Individualizirani („klasični“, „konstitucionalni“);
- b) Formula (jedna komponentna „klinički“ ili s više komponenta „kompleksni“);
- c) Izopatija (50).

Ovi podaci su sažeti u tablici „Karakteristike uključenih studija“.

3.3.3. Procjena rizika pristranosti u uključenim studijama

Autori su neovisno procijenili rizik pristranosti u individualnim ispitivanjima prema sljedećim područjima:

- a) Generiranje sekvence;
- b) Način na koji je provedeno prikrivanje razvrstavanja;

c) Zasljepljivanje;

d) Nepotpuni podaci (50).

Ispitivanja su ocijenjena ocjenom dodijeljenom svakom ispitivanju za svaku navedenu stavku: A (odgovarajuće), B (nejasno) ili C (očito neodgovarajuće) .

Napravljene su statističke analize. Ispitivanja su grupirana i analizirana za glavne simptome (hiperaktivnost, impulzivnost, poremećaj pažnje), cjelokupno ponašanje i prema ocjeni procjenitelja (roditelj, učitelj, liječnik ili samoprocjena). Ishodi su analizirani koristeći srednju vrijednost i standardnu devijaciju. Korišten je interval pouzdanosti od 95%.

Heterogenost je procijenjena uzimajući u obzir razlike između (a) ispitanika, (b) intervencija, (c) mjernih ishoda, (d) kvalitete studije. Heterogenost je procijenjena koristeći Chisquare test i I^2 koji opisuju varijaciju učinka zbog heterogenosti, a ne greške u uzorkovanju.

Gdje je bilo dovoljno podataka, napravljena je meta-analiza koristeći RevMan 4.2. software (50).

3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda

Nova znanost sinteze istraživanja u zdravstvenoj skrbi potekla je iz prvobitnog rada Archibalda Cochranea (1909. – 1988.) (57). Glavni cilj sinteze istraživanja je sakupiti, ispitati i sustavno procijeniti podatke iz istraživanja koja teže prema odgovaranju na pažljivo izrađena istraživačka pitanja. Pitanje je izgrađeno tako da se jasno i nedvosmisleno navede problematična populacija pacijenata, razmatrana intervencija, usporedba alternativnih intervencija i klinički ishod od interesa. Rezultat sustavnog pregledavanja istraživačke literature primjerene za istraživačka pitanja (engl. *Patient, Intervention, Comparison, Outcome, P.I.C.O.*) naziva se sustavni pregled (58-60).

Sustavni pregled nije identičan pretraživanoj literaturi jer je utemeljen na objektivnom i transparentnom pristupu, koji se temelji na znanosti istraživačke sinteze sa specifičnom namjerom i ciljem da se pristranost svede na najmanju moguću mjeru. U tu svrhu, većina se sustavnih pregleda temelji na eksplicitnoj kvantitativnoj analizi mjerljivih podataka (npr. meta-analiza). Usprkos ovim naporima, određene prijetnje za pristranost i dalje postoje (npr.

pristranost u objavljivanju). Isto tako, znatan dio sustavnih pregleda je kvalitativne prirode, i uz poštivanje prihvaćenih standarda za sakupljanje, procjenu i objavljivanje dokaza, ne dopušta kvantitativnu procjenu podataka (51, 58, 60).

Usprkos činjenici da sustavni pregledi omogućuju najvišu razinu dokaza za zdravstvenu skrb utemeljenu na dokazima, nisu svi sustavni pregledi jednako pouzdani i dovoljne kvalitete da zadovoljavajuće umanje pristranost (60).

Da bi se riješio taj problem, razvijeno je i validirano nekoliko instrumenata kojima se procjenjuje kvaliteta sustavnih pregleda, počevši s jednostavnom listom koja je razvijena prije više od 15 godina (61), do AMSTAR upitnika koji procjenjuje 11 najvažnijih svojstava sustavnog pregleda (62). AMSTAR je bio naveliko prihvaćen i korišten od strane profesionalnih zdravstvenih udruga i drugih institucija te je stekao respektabilnost, pouzdanost i reproducibilnost (51). Međutim, AMSTAR, iako prikladan i jednostavan za korištenje, ne daje kvantitativnu ocjenu kvalitete sustavnog pregleda. Iz tog razloga AMSTAR je revidiran, ništa nije izbačeno iz njegovog sadržaja i izgrađene vrijednosti, korišteni su isti kriteriji kao i u originalnom razvoju te je proizveden revidirani AMSTAR (R-AMSTAR), koji uspješno kvantificira kvalitetu sustavnih pregleda (51).

Kvantitativna mjera ljestvice R-AMSTAR su bodovi za svaku od individualnih 11 domena originalnog instrumenta (AMSTAR-a). Bodovi svake domene u rasponu su od 1 do 4 (najveći broj bodova), a R-AMSTAR ukupni zbroj bodova je u rasponu od 11 do 44 (najveći broj bodova). Prema tome, ukupni rezultat 11 bodova pokazuje da nijedan od AMSTAR kriterija nije zadovoljen među navedenih 11 domena. Naprotiv, ukupan rezultat od 44 boda pokazuje da su svi kriteriji izvrsnosti sustavnog pregleda zadovoljeni (51).

REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR)

1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) „a priori“ dizajn je spomenut.
(B) Navedeni su kriteriji uključenja.
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i>).

2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.
(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).

4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale

dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj uključenih studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj isključenih studija nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta).
(C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio razlog za isključenje ozbiljno razmatranih studija.
(D) Osoba koja čita članke može ući u trag uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama <u>i</u> ishodima.
(B) Navesti raspone relevantnih obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)
(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne.
(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.
(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.
(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE-Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.)

8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su eksplicitno navedeni u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsenzusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?
(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, I^2).
(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?

(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.
--

(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.
--

10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv. „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.

(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove).
--

(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression test</i>).
--

11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji li sukob interesa u uključenim primarnim studijama.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

4.1.1. Opis studija

Karakteristike studija koje su uključene u sustavni pregled (50)

FREI 2005 (63)

Metode	Faza probira za identifikaciju odgovora, unakrsno randomizirana kontrolirana studija (računalno generirana podijeljena po godinama i CGI koristeći blokove od 4)
Ispitanici	83 djece s ADHD-om potvrđenim neuropsihološkim ispitivanjem su ušli u fazu probira. Svi ostali lijekovi ili tretmani za ADHD su morali biti prekinuti za vrijeme trajanja probira i ispitivanja. 62 djece između 7-15 godina su ušla u unakrsnu RCT fazu kada su njihovi simptomi popravljani za 50% za vrijeme homeopatskog tretmana
Intervencije	Individualizirani homeopatski pripravci su prepisani u fazi probira (n=83) u dnevnoj tekućoj dozi (LM potencija). Lijekovi su prepisani prema Hahnemannu i Bönninghausenu. Homeopatski liječnik je djecu vidio samo jedanput, a napredak u liječenju su procijenili roditelji u 4-tjednom intervalu i gdje je lijek prilagođen prema potrebi. U fazi ispitivanja, ispitanici su primili ili uspješni lijek (n=31) ili identični placebo (n=31) koji se primao dnevno u trajanju od 6 tjedana praćeno unakrsno. Nije postojao kontakt s homeopatskim liječnikom za vrijeme trajanja unakrsne faze ispitivanja.
Ishodi	Faza probira: CRS-R Parent and Teacher forms, Kinsbourne Attention Questionnaire Okosnica ispitivanja: Conners Global Index-Parent form, Questionnaire of Change of Behaviour (QCB), VLMT (auditory learning test), subtests of WISC (Wechsler intelligence test), K-ABC Kaufman Assessment Battery for Children, TAP Test Assessment battery for Attention Performance. Ishodi: CGI-Parent, VLMT, QCB, WISC
Bilješke	Cilj ovog istraživanja bio je identificirati djecu koja je uspješno odgovorila na homeopatiju pritom pokazujući barem 50% redukciju

	ADHD simptoma. Iz prethodnih istraživanja bilo je za pretpostaviti da će ovaj dobitak ostati prisutan dok dijete nastavi uzimati lijek, a da će ispitanici koji primaju placebo imati pogoršanje simptoma u usporedbi s napretkom onih koji su primali istinsku homeopatiju.	
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Slojevito računalno generirana randomizirana tablica. Varijable slojevitosti: godine i ozbiljnost simptoma mjerena s CGI-P
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	Randomizirane tablice su generirane na Sveučilištu u Bernu, tretmani liječenja su zatim zapečaćeni u numeriranim omotnicama prije nego su poslani proizvođačima lijekova. Proizvođači su pismeno informirani kada je dijete bilo spremno ući u unakrsno ispitivanje bez ikakvog kontakta s djelatnicima studije. Raspodjela teško da se mogla predvidjeti.
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	Tijekom faze probira svi lijekovi su bili slani izravno od proizvođača. Kada se ulazilo u unakrsnu fazu, relevantni lijek ili placebo je poslan prema raspodijeli liječenja. Lijek i placebo nisu imali primjetnih razlika. Ni dijete/obitelj, liječnik ili istraživač nisu znali raspodjelu liječenja. Zasljepljivanje se nije provelo tijekom ovog ispitivanja.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Da	5 pacijenata je odbilo ući u unakrsnu fazu i nastavilo s poznatim liječenjem. Nije bilo gubitaka ili odustajanja tijekom unakrsnog ispitivanja, ali 4 pacijenta (od 62) su bila povučena iz ispitivanja zbog medicinskih stanja (1 je razvio tikove, 2 poremećaje u ponašanju, 1 reaktivnu depresiju). ITT analiza je korištena i prijavljena. Oni koji su povučeni tijekom unakrsnog perioda su autori pretpostavili da nedostaju.

Jacobs 2005 (64)

Metode	Randomizirana kontrolirana studija (računalno generirana, blokirana, slojeviti algoritam)	
Ispitanici	43 djece s potvrđenom ADHD dijagnozom (računalizirani Diagnostic Interview Schedule for Children) s prosjekom od 9 godina. 9 sudionika je već bilo uzimalo stimulans, ali i dalje pokazivalo simptome (n=5 aktivno, n=4 placebo)	
Intervencije	Individualizirani homeopatski pripravci su prepisani koristeći Bombay ili Sankaran metodu s opcijom da recept varira na 6 i 12 tjedana kontrole. Randomizaciju je provela ljekarna kada je prvi recept prepisan, a da ni sudionik ni homeopat nisu znali raspodjelu. 21 sudionik je primio pravu homeopatiju, a 22 placebo, među kojima je razlika bila neprimjetna. Homeopatski tretman je ukupno trajao 18 tjedana.	
Ishodi	Osnovica: Conners Parents Rating Scale (CPRS), Conners Global Index-Parent(CGI-P), Conners Global Index-Teacher (CGI-T), Continuous Performance Test (CPT). Praćenje u 18. tjednu: CPRS, CGI-P, CGI-T, CPT, Stimulant Side Effects Checklist, Clinical Global Impression (Clinicians)	
Bilješke	Uključena učinkovitost i sigurnost	
Rizik od pristranosti		
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Raspodjela sekvence je temeljena na računalno generiranim blokovima, slojevitom brožčanom generirajućem algoritmu. Slojevite varijable: inicijalna ozbiljnost simptoma i trenutna upotreba stimulansa.
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	Raspodjela je prenesena distribuirajućoj ljekarni. Kako je svako dijete započinjalo liječenje, homeopat bi poslao recept ljekarni. Ljekarnik je ispunjavao recept s pravim homeopatskim pripravkom ili placeboom prema randomiziranoj raspodjeli. Nije postojao daljni kontakt

		između liječnika i distributora lijeka ili raspodjele liječenja. Raspodjela se teško mogla predvidjeti.
Zaslijepljivanje? Svi ishodi	Da	Pacijenti, pružatelji skrbi i procijenitelji ishoda su bili zaslijepljeni raspodjelom liječenja. Pružatelji skrbi (homeopati) kada su upitani koji pacijent prima koji lijek nisu pogodili više nego što je to moglo biti slučajno.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Nejasno	ITT analiza i prijavljeni gubici u fazi praćenja (jedan u placebo grupi) i nedostajeće vrijednosti zbog odustajanja (dvoje u intervenciji, troje u placebo). Nisu dostupne dodatne informacije razloga odustajanja. Nisu prijavljene procedure koje su se koristile s nedostajećim podacima.

Lamont 1997 (65)

Metode	Kvazi-randomizirano kontrolirano ispitivanje s parcijalnim unakrsom (naizmjenična raspodjela)
Ispitanici	43 djece s potvrđenim ADHD psihološkim testiranjem, prosječne dobi 10 godina. 35% crnaca, 47% hispanaca, 18% bijelaca. Sva djeca su bila u dječjim domovima, pod supervizijom socijalnom radnika.
Intervencije	Individualizirani homeopatski lijekovi su prepisani svakom djetetu s pratećom konzultacijom koristeći klasično homeopatsko propisivanje i RADAR repertory software. Lijekovi su dani 6x200c tableta dnevno kroz 5 dana. Napredak je praćen 10 dana nakon propisivanja s opcijom mijenjanja lijeka u dvije prilike. Placebo grupa je primala placebo tabletu, neprimjetne razlike od homeopatskog pripravka; unakrsno je prešla na pravi homeopatski pripravak kako je opisano iznad. Jedini kontakt djeteta i homeopata je bio na prvim konzultacijama. Praćenje je izvršeno putem telefona s roditeljima ili skrbnicima.
Ishodi	Ishodi su prijavljeni od strane roditelja/skrbnika ispitivaču putem telefona 10 dana nakon propisivanja lijeka koristeći validiranu skalu s pet-bodova na „promjeni u hiperaktivnosti“ s rasponom od -2 'veliko

	pogoršanje' do 0 'nema promjene' do +2 'veliko poboljšanje'. Autori su prijavili da je ta skala upotrebljena zbog halo efekta primijećenog u ranijim nepubliciranim pilot ispitivanjima koristeći Connors Rating Scales iako daljnje informacije nisu pružene.	
Bilješke	Roditelji/skrbnici i djeca nisu bili informirani o upotrebi placeba u ovoj studiji iako su bili svjesni da su dio ispitivanja homeopatije za ADHD	
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Adekvatno generiranje sekvence?	Ne	Kvazi randomizirana studija koristeći alternaciju
Prikrivanje razvrstavanja?	Ne	Raspodjela je bila izvršena od strane kliničara koji je ujedno bio i istraživač i izvršio analizu. Raspodjela je bila jednostavna za predvidjeti.
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Nejasno	Ispitanici (djeca) i njihove obitelji/skrbnici su bili zaslijepljeni raspodjelom liječenja budući da nisu bili informirano o primjeni placeba u ovom ispitivanju. Ispitivač, koji je također prikupljao podatke ishoda, nije bio zaslijepljen
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Ne	Troje djece (od 43) su povučena iz ispitivanja iz aktivne intervencije nakon promjena u njihovim stimulativnim lijekovima što je popraćeno homeopatskim liječenjem. Ovi ispitanici nisu uključeni u nijednu od analiza. Nije bilo prijavljenih osipanja za ovu studiju.

Strauss 2000 (66)

Metode	Randomizirano kontrolirano ispitivanje (nema detalja o randomizaciji)	
Ispitanici	20 djece s prethodno dijagnosticiranim ADHD (nema potvrde) u dobi između 7 i 10 godina. Polovica ispitanika (n=10) su već uzimala Ritalin. 18 dječaka, 2 djevojčice	
Intervencije	Formula homeopatskog kombiniranog lijeka je korištena sadržeći selenij 10X, 15X, 30X, 200X s kalijevim fosfatom 2X, 10X, 30X, 200X. Ta kombinacija se komercijalno prodavala s indikacijom da popravlja koncentraciju, pamćenje i opreznost. Doziranje je bilo 10 kapi 3 puta na dan. Placebo grupa je primala idetičnu tekuću otopinu s istim uputama. Kapi su se uzimala tijekom razdoblja od dva mjeseca	
Ishodi	Ishodi su se mjerili nakon 30 i 60 dana. Koristila se Conners' Rating Scale, verzija gdje su roditelji vršili izvješće, prije najnovije revizije. Performanse djeteta su se mjerile u Childrens' Checking Task kako bi se procijenila održana pozornost.	
Bilješke		
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	U publikaciji je ispitivanje opisano samo kao randomizirano, osobna komunikacija s autorom je prijavila da je suradnik istraživač izvršio randomizaciju koristeći računalo
Prikrivanje razvrstavanja?	Nejasno	Suradnik istraživač je izvršio randomizaciju i zatim razvrstao homeopatski pripravak i placebo prikladno (osobnom komunikacijom)
Zaslijepljivanje?	Da	U publikaciji opisano kao dvostruko slijepo. Ispitanici i obitelji su bile zaslijepljene – dobivali su

Svi ishodi		homeopatski pripravak i placebo između kojih razlika nije bila primjetna prema raspodijeli liječenja. Ispitivač je bio zaslijepljen raspodjelom tijekom ispitivanja (znao ju je samo kolega). Ispitivač je bio odslijepljen tijekom analize
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Ne	Objavljeni rad je sadržavao 20 randomiziranih ispitanika bez podataka o osipanju ili povlačenju. Komunikacija s autorom: od ishodnih 22, jedan je povučen zbog nedostatka suradljivosti, a drugom je liječnik opće prakse sugerirao da odustane (Strauss 2007). Nema podataka o ovim ispitanicima i oni su isključeni iz svih analiza

Pronađeno je 112 radova koji su potencijalno mogli odgovarati. Nakon provedene procjene naslova i sažetaka 106 radova je isključeno. Od preostalih 6 radova, 4 su odgovarala kriterijima koji su bili prihvatljivi za uključenje u ovaj pregled, a 2 su isključena jer je jedan bio duplikat, a drugi sustavni pregled već objavljenih radova. Sve studije su proveli različiti timovi stručnjaka između 1977. i 2005. godine i publicirani su u znanstvenim časopisima.

Dvije od četiri studije uključene u ovaj pregled su izašle u SAD-u. Jedna je provedena u privatnoj klinici u Seattleu (64), a druga je provedena konzultacijom nakon čega je slijedilo psihološko testiranje (65). Obje su provedene u dječjim domovima ili udrugama. Treća studija je locirana u Južnoj Africi (66), a posljednja se provodila u Švicarskoj u privatnoj ordinaciji homeopata (63).

Nijedna studija nije označavala doba godine u koje se odvijala tako da je nepoznato jesu li sudionici za vrijeme ispitivanja pohađali školu ili bili na praznicima.

4.1.2. Sudionici

Svi su sudionici bila djeca u dobi između 7 i 15 godina. Sva četiri rada su objavila da su djeca dijagnosticirana s ADHD-om, a u dvije od četiri studije je dijagnoza bila nanovo potvrđena od strane psihijatra ili dijagnostičkim upitnikom ispunjenim prije početka ispitivanja (63, 64).

4.1.3. Intervencije

Sve četiri studije su uspoređivale homeopatski pripravak s identičnim placebo (odgovarajuća tableta šećera ili otopina); tri rada su koristila individualiziranu homeopatiju (63-65), a jedan je koristio standardiziranu formulu koja je sadržavala različite potencije dvaju lijekova (66). Individualizirani homeopatski pripravci su bili primjetno različiti u svakoj od tri studije.

Homeopati koji su u ovim studijama bili propisivači su imali različite stupnjeve postkvalifikacijskog iskustva u opsegu od 20 godina (64) do 4 godine (65).

Sve studije su objavile podatke na najmanje jednom značajnom simptomu ADHD/HKD koji je procijenjen od strane roditelja ili na razini primarne skrbi.

4.1.4. Ishodi

Tri od četiri studije su koristile dobro poznatu validiranu ocjensku ishodnu skalu dizajniranu za procjenu ADHD simptoma pod nazivom Connersova skala procjene (engl. *Conners' Rating Scale*). Strauss je koristio stariju verziju (67) dok su Jacobs i Frei oboje koristili prerađenu formu („*Conners' Rating Scale – Revised*“ (*CRS-R*)) (68). Frei je koristio potpunu skalu koju ispunjavaju roditelji s primarnim ishodom koji se mjerio Connersovom skalom procjene roditelja (engl. *Conners' Global Index – Parent form (CGI-P)*) koja se sastoji od 10 stavki sažete skale. Jacobs je koristio i CGI-P i CRS-R roditeljski obrazac kroz studiju čime je postigao detaljnije podatke ishoda. Četvrta studija (65) je koristila nepubliciranu 5-ocjensku ljestvicu promjene u hiperaktivnosti.

U trima ispitivanjima se koristilo test temeljen na performansama djeteta kako bi se procijenila pažnja i impulzivnost. Jacobs je koristio Connersov kontinuirani test performanse

(engl. *Conners' Continuous Performance Test*) (69), Strauss je koristio zadatke provjere koji su procijenjivali mogućnost zadržavanja pažnje (70), a Frei je koristio test za procijenjivanje pažnje (engl. *Test battery for Attention Performance (TAP)*) (71) kako bi procijenio pažnju i impulzivnost.

4.1.5. Rizik od pristranosti u uključenim studijama

Prikrivanje razvrstavanja

Dvije randomizirane kontrolirane studije su koristile prikrivanje razvrstavanja (računalno generiranu stratificiranu randomizaciju) te su dobile pozitivnu ocjenu u ovoj kategoriji (63, 64). U trećem randomiziranom kontroliranom ispitivanju (66) se nije dovoljno jasno opisalo prikrivanje razvrstavanja, ali se ocijenilo kao dovoljno jer ga je provela treća strana. Četvrta studija (65) je bila kvazi-randomizirana, alternaciju je provodio liječnik koji je ujedno bio i istraživač te provodio analize što je ovo ispitivanje učinilo podložnim pristranosti.

Zaslijepljivanje

U dvije studije (63, 64) se provelo zaslijepljivanje pacijenata, pružatelja skrbi i procjenitelja ishoda te su opisane procedure kojima se osiguralo da se to provede do kraja ispitivanja. Jedno ispitivanje (66) je prijavljeno kao dvostruko slijepo, ali nije bilo detaljnijih podataka u objavljenom radu. U četvrtom ispitivanju (65) skrbnici/roditelji ili djeca nisu znali da sudjeluju u placebo kontroliranom ispitivanju što znači da su bili zaslijepljeni, ali istraživač koji je bio i procjenitelj ishoda nije bilo zaslijepljen.

4.1.6. Utjecaji intervencija

U tablicama 3, 4 i 5 su prikazani utjecaji intervencija na glavne simptome opovezane ishode ocijenjene od strane roditelja, učitelja i djeteta.

Tablica 2 Homeopatija vs placebo (ocjena roditelja)

Ishod ili naslov podgrupe	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka
1. Connerova skala globalne procjene (roditelj) CGI-P	2		Značajna razlika (fiksna, 95%CI)	-1,56 [-3,18, 0,06]
2. ADHD Indeks (roditelj)	2	63	Std. Značajna razlika (IV, fiksna, 95% CI)	0,06 [-0,43, 0,56]
3. Hiperaktivnost	2			Suma
3.1. Samo randomizirano	1	43	Std. Značajna razlika (IV, nasumična, 95% CI)	0,21 [-0,39, 0,81]
3.2. kvazi i potpuno randomizirano (krajnje vrijednosti)	2	86	Std. Značajna razlika (IV, nasumična, 95% CI)	-0,22 [-1,06, 6,63]
4. Nepažnja (roditelj)	1	43	Std. Značajna razlika (IV, fiksna, 95% CI)	0,39 [-0,21, 1,00]
5. Neumornost/impulzivnost (roditelj)	2	63	Std. Značajna razlika (IV, fiksna 95% CI)	-0,03 [-0,52, 0,46]
6. Poremećaj ponašanja (roditelj)	2	63	Std. Značajna razlika (IV, fiksna 95% CI)	-0,01 [-0,51, 0,48]
7. Emocionalna nestabilnost (roditelj)	1	43	Std. Značajna razlika (IV, fiksna 95% CI)	0,21 [-0,39, 0,81]
8. Anksioznost (roditelj)	1	20	Std. Značajna razlika (IV, fiksna 95% CI)	-0,55 [-1,45, 0,34]
9. Globalni indeks bodovi (roditelj)	1	43	Std. Značajna razlika (IV, fiksna 95% CI)	0,13 [-0,47, 0,73]

Tablica 3 Homeopatija vs placebo (ocjena učitelja)

Ishod ili naslov podgrupe	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka
1. Ukupni globalni indeks	1	43	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	0,41 [-0,20, 1,01]
2. Neumornost/impulzivnost	1	43	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	0,39 [-0,21, 1,00]
3. Emocionalna nestabilnost	1	43	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	0,41 [-0,19, 1,02]

Tablica 4 Homeopatija vs placebo (dijete)

Ishod ili naslov podgrupe	Broj studija	Broj ispitanika	Statistička metoda	Veličina učinka
1. Nepažnja	2		Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	Suma
1.1. Prvobitna procjena	2	63	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	-0,25 [-0,74, 0,25]
1.2. Prilagođena procjena	2	62	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	-0,21 [-0,71, 0,29]
2. Impulzivnost	1	43	Std. srednja razlika (IV, fiksna, 95% CI)	-0,07 [-0,67, 0,53]

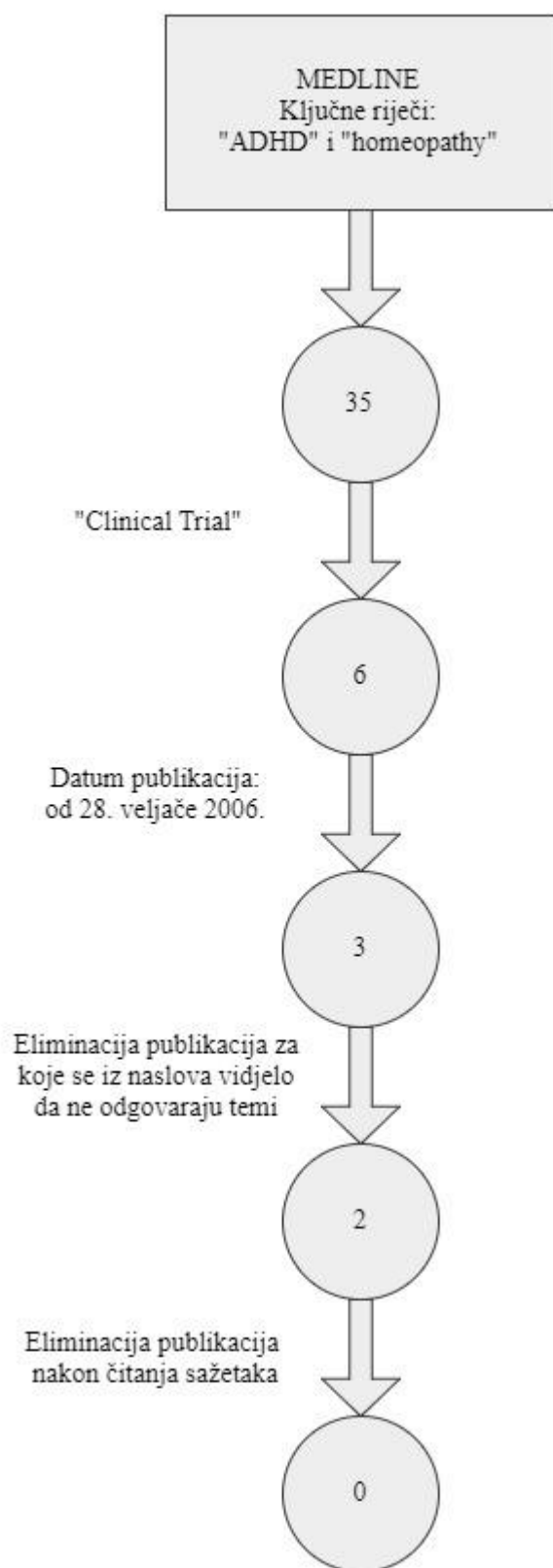
4.1.7. Sigurnost

Samo se u jednom ispitivanju proučavala sigurnost primjene homeopatskih pripravaka (64) i nije pronađena značajna razlika između homeopatije i placeba. Nisu zabilježene nuspojave u nijednoj grupi te nije bilo moguće statistički obraditi ove podatke.

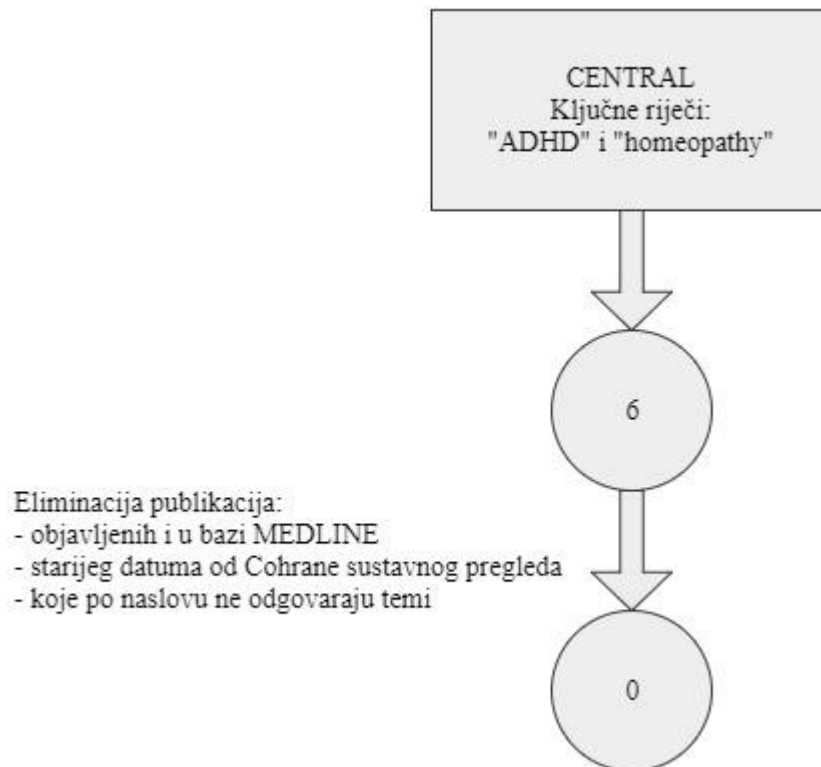
4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

4.2.1. Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)

Na slici prikazan je postupak pretraživanja baze MEDLINE. Na PubMed stranici u tražilicu su upisane ključne riječi: „ADHD“ i „homeopathy“. Dobiveno je 35 rezultata. Korišten je filter „*Clinical Trial*“ jer nas zanimaju samo kontrolirani klinički pokusi pa se broj rezultata smanjio na 6. U Cochrane sustavnom pregledu (50) navedeno je da je baza MEDLINE pretražena do 28. veljače 2006. godine pa je prema tome prilagođen i datum publikacija; odabrane su studije objavljene od 28. veljače 2006. godine. Tada se broj publikacija smanjio na 3. Sljedeći korak bila je eliminacija publikacija za koje se iz naslova vidjelo da ne odgovaraju temi. Na taj je način izbačen rad pod nazivom „*Complementary and alternative medicine use in Gilles de la Tourette syndrome*“. Uslijedilo je čitanje sažetaka preostale 2 studije. Studija pod nazivom „*Randomised controlled trials of homeopathy in hyperactive children: treatment procedure leads to an unconventional study design*“ je izbačena jer je retrospektivna analiza u kojoj se proučavaju podaci prikupljeni u fazi probira studije koja je uključena u Cochrane sustavni pregled (50). Preostala studija pod nazivom „*An Open-Label Pilot study of Homeopathic Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Youth*“ je, također, izbačena jer nije randomizirani klinički pokus.



Nakon pretraživanja baze CENTRAL broj indeksiranih kliničkih pokusa je bio 6. Klinički pokusi su najprije uspoređeni s onima na PubMedu pa su isti odmah isključeni, a nakon toga su isključeni oni starijeg datuma od Cochrane sustavnog pregleda te radovi koji po naslovu ne odgovaraju temi. Nakon toga nije preostao niti jedan klinički pokus koji bi odgovarao kriterijima uključenja u ovaj rad.



4.2.2. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede

Pretražena je baza MEDLINE za nove sustavne preglede. U tražilicu su upisane riječi: „*attention deficit/hyperactivity disorder*“ i „*homeopathy*“. Označen je filter „*Systematic reviews*“ jer nas zanimaju samo sustavni pregledi. Dobiveno je 13 rezultata. Nakon su članci eliminirani prema datumu te prema naslovu. Preostao je jedan pregled „*What Is the Best Available Evidence for Using Homeopathy in Patients with Intellectual Disabilities?*“ (72) koji je uključen u ovaj rad.

Nakon baze MEDLINE, pretražena je baza DARE prema istim kriterijima. Nije pronađen niti jedan noviji sustavni pregled.

Farshad Shaddel 2014

„What Is the Best Available Evidence for Using Homeopathy in Patients with Intellectual Disabilities?“ (72)

Cilj ovog sustavnog pregleda je bio rezimirati najbolje dostupne dokaze o upotrebi homeopatije u liječenju psihijatrijskih poremećaja u koje spadaju ADHD, disleksija, autizam i problemi u socijalnom i govornom razvoju kod pacijenata s cerebralnom paralizom. Ukupno su uzeti rezultati 12 ispitivanja (560 pacijenata), a 8 kliničkih ispitivanja koja su proučavala učinak homeopatije u ADHD-u. 3 su ispitivanja pokazala pozitivne ishode, dok 2 ispitivanja nisu uspjela dokazati učinkovitost homeopatije. Jedna je studija uspoređivala homeopatski kompleks s dijetetskom prehranom te je prijavila zbujujuće rezultate s malim poboljšanjem u nekim simptomima ADHD-a. U sažetku je sugerirala superiornost dijetetske prehrane nad homeopatijom. Preostala 2 ispitivanja su bila loše kvalitete te njihovi pronalasci nisu smatrani pouzdanim. Na kraju je zaključeno da dostupni dokazi nisu dovoljno opsežni ni konačni da bi se mogao izvesti razuman zaključak o upotrebi homeopatije u psihijatrijske populacije.

4.2.3. R-AMSTAR ocjena sustavnih pregleda

- 1) „Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder“ (50)
 1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA
 2. Zadovoljava kriterije A, B, i C → 4 BODA
 3. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
 4. Zadovoljava kriterij D → 2 BODA
 5. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
 6. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA
 7. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
 8. Zadovoljava kriterije A, B i C → 3 BODA
 9. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
 10. Zadovoljava kriterij A → 2 BODA
 11. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA : **36 boda.**

2) „*What Is the Best Available Evidence for Using Homeopathy in Patients with Intellectual Disabilities?*“ (72)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA
2. Zadovoljava kriterij A → 2 BODA
3. Zadovoljava kriterije A i B → 2 BODA
4. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
5. Zadovoljava kriterij A → 1 BOD
6. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
7. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
8. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
9. Zadovoljava kriterij C → 1 BOD
10. Zadovoljava 0 kriterija → 1 BOD
11. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA : **15 boda.**

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je pronaći dokaze o učinkovitosti i sigurnosti primjene homeopatije u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje (ADHD). U ovaj rad uključene su 4 studije koje su obuhvaćene u Cochrane sustavnom pregledu, a nakon njega nije pronađena nijedna studija koja bi odgovarala kriterijima uključivanja odnosno nije provedeno nijedno randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje (RCT) i/ili pojedinačni randomizirani klinički pokus.

U ovom pregledu nisu pronađeni dokazi da homeopatija ima značajan utjecaj na ozbiljnost bolesti, glavne simptome i ishode djece dijagnosticirane s poremećajem hiperaktivnosti i nedostatka pažnje (ADHD).

Tri od četiri studije su proučavale ukupne promjene u simptomima tijekom homeopatskog liječenja dok je četvrta studija pregledavala hoće li biti pogoršanja prethodnog poboljšanja simptoma ili neće biti promjene. Dok su se u svakom ispitivanju koristili različiti oblici homeopatije, u rezultatima se pokušalo odgovoriti na pitanje koji se učinci, ako ikoji, mogu proučavati kao rezultat korištenja izrazito niskih doza. Tri studije su koristile individualiziranu homeopatiju u modelu liječenja iako su koristili različite strategije propisivanja i izvora od onih koji se koriste kao standardna formula propisivanja.

Ako se fokusiramo na tri ispitivanja uključena u metaanalizu: postoji značajna heterogenost između ovih studija prema tome kako se homeopatski tretman operacionalizirao i implementirao, kao i između učinaka. U jednom ispitivanju (66) se koristila formula lijeka koja je dobivena bez individualizacije prema pacijentu i koja je davana tijekom relativno kratkog vremenskog perioda, a analizirani podaci nisu indicirali značajnu korist u odnosu na placebo. U drugom ispitivanju (64) se koristio oblik individualizirane homeopatije slične „klasičnoj“ homeopatiji korištene u praksi sa slobodom da se mijenjaju lijekovi i njihove potencije i frekvencije doziranja, iako su kritičari sugerirali da je liječenje u periodu od 18 tjedana prekratko da bi se vidjela korist homeopatije. Prethodna opservacijska studija koja je koristila različite protokole liječenja je otkrila kako je potrebno oko 6 mjeseci kako bi se identificirao pravi lijek i vidjele promjene u simptomima. U trećem ispitivanju (63) se koristio tretman liječenja temeljen na toj opservacijskoj studiji gdje lijek nije primjenjivan pod vremenskim ograničenjem. Sljedeća unakrsna placebo usporedna faza je pokazala malu, ali statistički značajnu korist homeopatskog liječenja gdje su glavni simptomi ocijenjeni od strane roditelja. Zanimljivo, ova se studija razlikovala od druge po tome što su se djeca vidjela s homeopatom samo jedanput, a sva praćenja su izvršena od strane roditelja preko telefona.

Namjera autora je bila smanjiti nespecifične učinke homeopatije i ispitati utjecaj samog lijeka koliko god je to bilo moguće.

Sveukupno, ispitivanja formule homeopatije nisu pronašla razliku između placeba i istinske homeopatije, ispitivanja klasične homeopatije, također, nisu pronašla značajnu razliku, ali ispitivanja individualizirane homeopatije s minimaliziranim nespecifičnim učincima su pronašla značajnu korist homeopatije.

Nije bilo dovoljno podataka za procjenu sigurnosti te je preporuka da se u budućim ispitivanjima obrati više pozornosti na sigurnost primjene homeopatije općenito te homeopatije u ovom konkretnom području.

Nije bilo dovoljno podataka prikupljenih od strane djece/mladih ljudi u ovim ispitivanjima u kojima bi oni sami procijenili svoje mišljenje o utjecaju i učincima liječenja. Preporuka je da se u budućim istraživanjima više pozornosti obrati na važnost uključivanja dječje perspektive i njihova mišljenja u zdravstvenom sustavu te da se da mogućnost da sami procjene zdravstveni status i kvalitetu života.

Nije bilo dovoljno podataka da se izvede robusni zaključak o učinku ikoje forme homeopatije u liječenju ADHD s obzirom da su napravljena samo randomizirana kontrolirana ispitivanja, a sva su napravljena s malenim uzorkom. Rezultati ne upućuju na značajnu korist homeopatije, ali zbog heterogenosti intervencija koje su se provodile, postoji prostor gdje bi se ciljano mogla provoditi istraživanja za ispitivanje različitih protokola liječenja te za ispitivanje sigurnosti primjene.

6. ZAKLJUČAK

1. Trenutno nema dovoljno dokaza o učinkovitosti homeopatije u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje.
2. Trenutno nema dovoljno podataka za izvesti zaključak o sigurnosti primjene homeopatije u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje.
3. Preporuka je, prije nego se provedu buduća ispitivanja, razviti optimalne detaljizirane protokole liječenja koji trebaju biti razvijeni tako da reflektiraju trenutačnu praksu.

7. LITERATURA

1. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK)2009.
2. Barkley R. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for treatment and diagnosis. New York & London:: Guilford Press; 1990.
3. Esser G, Schmidt MH, Woerner W. Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children--results of a longitudinal study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 1990;31(2):243-63.
4. Baumgaertel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorders in a German elementary school sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1995;34(5):629-38.
5. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *The New England journal of medicine.* 1999;340(10):780-8.
6. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1997;36(10 Suppl):85S-121S.
7. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *Jama.* 1998;279(14):1100-7.
8. Adelman AR. The Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry.* 2001;3(2):66-77.
9. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry.* 1985;24(2):211-20.
10. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1990;29(4):546-57.
11. Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence--I. Age- and gender-specific prevalence. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines.* 1993;34(6):851-67.
12. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Prevalence and comorbidity of DSM-III-R diagnoses in a birth cohort of 15 year olds. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1993;32(6):1127-34.
13. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology.* 1997;48(3):589-601.
14. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(7):607-16.
15. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of child neurology.* 1996;11(2):112-5.
16. Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of child neurology.* 1993;8(4):339-47.
17. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet.* 1998;351(9100):429-33.
18. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1990;29(4):526-33.
19. Morrison JR, Stewart MA. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biological psychiatry.* 1971;3(3):189-95.

20. Cantwell DP. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(3):414-7.
21. Faraone S, Biederman J. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 1994;3:285–302.
22. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 1998;44(10):951-8.
23. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Molecular psychiatry*. 1998;3(1):38-41.
24. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Molecular psychiatry*. 1997;2(4):311-3.
25. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379(6566):606-12.
26. Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *American journal of human genetics*. 1995;56(4):993-8.
27. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *The New England journal of medicine*. 1993;328(14):997-1001.
28. Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit-hyperactivity disorder. *The New England journal of medicine*. 1999;340(1):40-6.
29. Satterfield JH, Schell A. A prospective study of hyperactive boys with conduct problems and normal boys: adolescent and adult criminality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36(12):1726-35.
30. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics*. 1993;92(2):212-8.
31. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(1):77-83.
32. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 7:4-16.
33. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):937-47.
34. American Psychiatric Association. Attention-deficit and disruptive behavior disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
35. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *The American journal of psychiatry*. 1994;151(11):1673-85.
36. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 2000;105(5):1158-70.
37. Pelham WE, Jr., Wheeler T, Chronis A. Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical child psychology*. 1998;27(2):190-205.
38. Medication for children with attentional disorders. *American Academy of Pediatrics Committee on Children With Disabilities and Committee on Drugs. Pediatrics*. 1996;98(2 Pt 1):301-4.
39. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1999;66(3):295-305.

40. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(4):409-32.
41. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38(5):503-12.
42. Elia J, Borchering BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry research*. 1991;36(2):141-55.
43. Manos MJ, Short EJ, Findling RL. Differential effectiveness of methylphenidate and Adderall in school-age youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38(7):813-9.
44. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*. 1998;56(2):215-23.
45. Spencer TJ, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of ADHD with antidepressants. Barkley RA, editor. New York, NY: Guilford Press; 1998.
46. Popper CW. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58 Suppl 14:14-29; discussion 30-1.
47. Alternative treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatrics & child health*. 2003;8(4):243-6.
48. Csupor D, Boros K, Hohmann J. Low potency homeopathic remedies and allopathic herbal medicines: is there an overlap? *PloS one*. 2013;8(9):e74181.
49. Calina DC, Docea AO, Bogdan M, Bubulica MV, Chiotu L. The pharmacists and homeopathy. *Current health sciences journal*. 2014;40(1):57-9.
50. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):CD005648.
51. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *The open dentistry journal*. 2010;4:84-91.
52. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2000.
53. World Health Organisation (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Geneva: World Health Organisation; 1992.
54. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: NICE (National Institute for Clinical Excellence): 2000 (August).
55. The MTA Cooperative group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch of Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-1086.
56. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *HTA*. 2006;10(23).
57. Cochrane A. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections of Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust 1971.
58. CRD – critical review dissemination. systematic review. York GB: York university press; 2009.
59. Chiapelli F. The science of research synthesis: a manual of evidence-based research for the health sciences: NovaScience Publisher, Inc; 2008. 1-327 p.
60. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS medicine*. 2007;4(3):e78.
61. Oxman AD. Checklists for review articles. *BMJ*. 1994;309(6955):648-51.
62. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.

63. Frei H ER, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz S, Collenberg M, Fuhrer K, Hassink R, Steinlin M, Thurneysen A. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Eur J Ped* 2005;164 (12):758–67.
64. Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11(5):799-806.
65. Lamont J. Homeopathic treatment of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled trial. *JACM*. 1997;86:196–200.
66. Strauss L. The efficacy of a homeopathic preparation in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *Biomedical Therapy*. 2000;18(2):197–201.
67. Conners CK. Rating scales for use in drug studies with children. *Psychol Bull*. 1973(special issue):24-8.
68. Conners CK. *Conners Rating Scales - Revised: Technical Manual*. North Tonawanda: Multi-Health Systems; 2001.
69. Conners K. *Conners' Continuous Performance Test (CPT)*. Toronto: Multihealth Systems; 1995.
70. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 1983.
71. Zimmerman P, Fimm B. *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP Handbuch*. Freiburg: Psychologische Testsysteme PsyTest; 1992.
72. Shaddel F, Ghazirad M, Bryant M. What is the best available evidence for using homeopathy in patients with intellectual disabilities? *Iran J Pediatr*. 2014.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene homeopatskih pripravaka u liječenju hiperaktivnosti i poremećaja pažnje.

Materijal i metode: Na stranici Cochrane knjižnice je pronađen sustavni pregled „Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder“ koji je bio okosnica daljnjeg istraživanja. Dalje su pretražene baze podataka MEDLINE (PubMed), DARE i CENTRAL u potrazi za novim randomiziranim kontroliranim pokusima i sustavnim pregledima, a prema ulaznim i izlaznim kriterijima navedenima u Cochrane sustavnom pregledu. Nakon pretraživanja literature napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda i novih pronađenih sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR ljestvice.

Rezultati: Prema Cochrane sustavnom pregledu nije pronađen nikakav značajan učinak liječenja homeopatskim pripravcima za globalne simptome, glavne simptome poremećaja pažnje, hiperaktivnosti ili impulzivnosti, ili povezanih simptoma poput anksioznosti u poremećaju hiperaktivnosti i poremećaju pažnje.

Zaključak: Na temelju pregledanih sustavnih pregleda i randomiziranih kontroliranih pokusa nema dovoljno dokaza o sigurnosti i djelotvornosti primjene homeopatskih pripravaka u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i nedostatka pažnje. Preporučeno je razviti optimalne protokole liječenja prije nego se provedu daljnja randomizirana kontrolirana ispitivanja.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Finding evidence on efficacy and safety of application of homeopathic substances in treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of homeopathy in attention deficit/hyperactivity disorder.

Material and Methods: The basis of the research is the systematic review "Homeopathy for attention deficit/hyperactivity " found on Cochrane Library website. New randomised controlled trials and systematic reviews were found by searching MEDLINE, DARE and CENTRAL databases, following the inclusion and exclusion criteria used in Cochrane systematic review. Quality assessment of Cochrane and other reviews was made using R-AMSTAR tool.

Results: Clinical evidence in support of homeopathy treatment in attention deficit/hyperactivity disorder is inadequate and inconclusive because of questionable methodological quality of trials and inconsistency of their results so a reliable conclusion of efficacy and safety of homeopathic treatment in this disorder cannot be made.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Andrea Babić

Adresa: 1. Maja 38, Rijeka

Telefon: +385989004235

Elektronička pošta: andrea.babic93@yahoo.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 29. prosinac 1993. godine, Rijeka

ŠKOLOVANJE

- 2012. – 2017. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija
- 2008. – 2012. Prva riječka hrvatska gimnazija
- 2000. – 2008. Osnovna škola Eugena Kumičića, Rijeka

STRANI JEZICI

- Engleski jezik – tečno
- Talijanski jezik – osnovno

ČLANSTVA

- Od 2013. članica Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA)