

Analiza kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja alternativne i komplementarne terapije shizofrenije te poremećaja sličnih shizofreniji

Tadić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:678366>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
I
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

ANA TADIĆ

**ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE TERAPIJE
SHIZOFRENIJE TE POREMEĆAJA SLIČNIH SHIZOFRENIJI**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

Split, listopad 2023.

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

Tema rada: prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko- tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

Pomoć pri izradi: Ivanka Maleš, mag. pharm.

ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE TERAPIJE SHIZOFRENIJE TE POREMEĆAJA SLIČNIH SHIZOFRENIJI

Ana Tadić, broj indeksa: 201828

Sažetak

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost alternativne i komplementarne terapije u osoba oboljelih od shizofrenije i sličnih poremećaja.

Materijal i metode: Istraživanjem je procijenjena kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih ispitivanja dostupnih u *Medline* bazi. Ključne riječi uključivale su „schizophrenia“, „complementary therapies“ i „psychiatric disorders“. Sažetci su evaluirani prema kriterijima CONSORT liste za sažetke te analizirani pomoću programa za statističku obradu podataka *MedCalc*.

Rezultati: U analizu je uključeno 98 istraživanja koja su zadovoljila kriterije uključivanja. Vrijednost medijana za ukupan zbroj svih uključenih stavki iznosila je 7, a interkvartilni raspon bio je 6-8. Zaključak i status istraživanja predstavljaju stavke CONSORT liste s najvećom pojavnnošću u analiziranim sažetcima dok su izvor financiranja, štetni učinci i način randomizacije ispitanika stavke s najmanjom pojavnnošću.

Zaključak: Prema kriterijima CONSORT liste sažetci znanstvenih istraživanja su niske do umjerene kvalitete. Kako bi sažetci mogli biti korišteni u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao izvori informacija, potrebno je da budu veće kvalitete.

Ključne riječi: shizofrenija, alternativna terapija, komplementarna terapija

Rad sadrži: 51 stranicu, 2 slike, 4 tablice, 56 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Doris Rušić, član
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član - mentor

Datum obrane: 31.10.2023

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

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

Thesis subject: was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Tehnology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

Mentor: Josipa Bukić, asst. prof., PhD

Technical assistance: Ivanka Maleš, MPharm

ANALYSIS OF THE QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS ON ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPY FOR SCHIZOPHRENIA AND DISORDERS SIMILAR TO SCHIZOPHRENIA

Ana Tadić, index number: 201828

Summary

Objectives: Assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in which the effectiveness of alternative and complementary therapy in schizophrenic patients was examined.

Material and methods: The study assessed the quality of summaries of randomised controlled trials available in the *Medline* database. Keywords included "schizophrenia", "complementary therapies" and "psychiatric disorders". The abstracts were evaluated according to the criteria of the CONSORT summary list and analyzed using the *MedCalc* statistical data processing program.

Results: The analysis included 98 studies that met inclusion criteria. The median value for the total sum of all items included was 7 and interquartile range was 6-8. Conclusion and status of the research represent the items of the CONSORT list with the highest occurrence in the analyzed summaries, while the source of funding, adverse effects and the method of randomization of respondents are the items with the lowest occurrence.

Conclusion: According to the criteria of the CONSORT list, summaries of scientific research are of low to moderate quality. In order for summaries to be used in everyday clinical practice as sources of information, they need to be of higher quality.

Key words: schizophrenia, alternative therapy, complementary therapy

Thesis contains: 51 pages, 2 figures, 4 tables, 56 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. asst. prof., Ana Šešelja Perišin, PhD, chair person
2. asst. prof., Doris Rušić, PhD, member
3. asst. prof., Josipa Bukić, PhD, member - supervisor

Defense date: 31.10.2023.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine, Šoltanska 2

ZAHVALA

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na neizmjernom razumijevanju, ukazanom povjerenju i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, a posebno mojoj dragoj mami koja je uvijek bila moj najveći oslonac. Mama, čuvam te u srcu iako više nisi tu.

Hvala mojim prijateljima na svakom izmamljenom osmijehu i bezuvjetnoj podršci.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. MENTALNO ZDRAVLJE.....	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.2. SHIZOFRENIJA	3
1.2.1. Klinička slika.....	3
1.2.2. Stigmatizacija	5
1.2.3. Epidemiologija	5
1.2.4. Rizični faktori.....	5
1.2.5. Komorbiditeti	7
1.2.6. Tipovi shizofrenije	9
1.2.7. Poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja	10
1.3. LIJEČENJE	12
1.3.1. Farmakoterapija.....	12
1.3.2. Nefarmakološko liječenje.....	14
1.3.3. Alternativna i komplementarna medicina u liječenju shizofrenije.....	16
2. CILJ.....	19
3. MATERIJALI I METODE	21
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA.....	28
6. ZAKLJUČCI.....	31
7. LITERATURA.....	33
8. SAŽETAK.....	39

9. SUMMARY	41
10. ŽIVOTOPIS	43

1. UVOD

1.1. MENTALNO ZDRAVLJE

1.1.1. Definicija

Definicija dobrog zdravlja koje obuhvaća mentalnu i društvenu domenu razlikuje se u različitim sustavima, kulturama i kliničkim praksama koje se razlikuju u vrijednostima. Dobro mentalno zdravlje može se definirati kao stanje blagostanja koje pojedincima omogućuje da se nose s normalnim životnim stresom i produktivno funkcioniraju, no ono ipak ne znači odsustvo neugodnih emocija s obzirom na to da se svi ponekad susrećemo s raznim problemima, već nam ono omogućuje da se s tim emocijama nosimo uspješno (1, 2).

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) definira promicanje zdravlja kao "proces omogućavanja ljudima da povećaju kontrolu i poboljšaju svoje zdravlje". Slično tome, promicanje dobrog mentalnog zdravlja definira se kao "poboljšanje sposobnosti pojedinaca, obitelji, grupa ili zajednica da ojačaju ili podrže pozitivna emocionalna, kognitivna i povezana iskustva" (3).

Osnovna sposobnost funkcioniranja u društvenim ulogama i sudjelovanje u smislenim društvenim interakcijama navodi se u definicijama dobrog mentalnog zdravlja i smatra se njegovim važnim segmentom s obzirom na to da doprinosi otpornosti osjećajima tuge i nelagode. Također se smatra kako je um utjelovljen i snažno povezan s tijelom i prirodom te da poremećaji ovih interakcija mogu rezultirati psihotičnim iskustvima, poremećajima prehrane, samoozljeđivanjem, tjelesnim dismorfnim poremećajem ili općenito lošim fizičkim zdravljem (4).

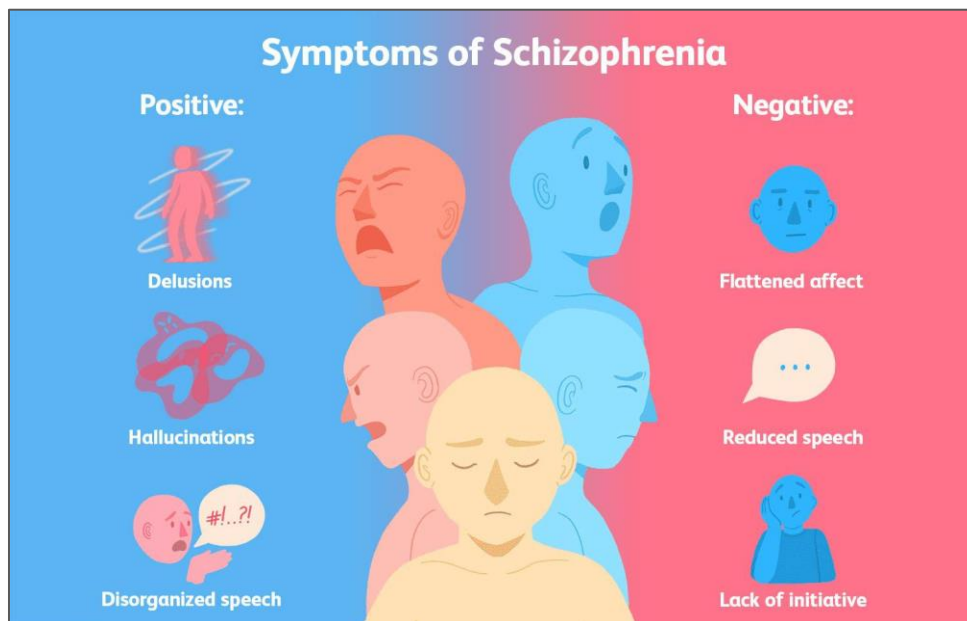
Mentalni poremećaji, uključujući promjene raspoloženja i anksioznosti, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i shizofreniju, predstavljaju značajan javnozdravstveni problem koji pogađa oko 9,6% do 27,8% opće populacije (5). Unatoč sve većim saznanjima o patološkim mehanizmima koji čine podlogu razvoja ovih poremećaja, visok postotak pacijenata ne reagira na prvu liniju kliničkog liječenja; stoga postoji potreba za alternativnim terapijskim pristupima (6).

1.2. SHIZOFRENIJA

1.2.1. Klinička slika

Sam naziv shizofrenija uveo je Eugen Bleuler 1911. godine mijenjajući raniji naziv te bolesti koja se po Kraepelinu nazivala *dementia praecox*. Prema Kraepelinu ona je predstavljala poremećaj koji se javlja u mlađoj životnoj dobi te završava intelektualnim propadanjem tipa demencije (7).

Shizofrenija je bolest koja obuhvaća cijelu osobnost, a karakteriziraju je vrlo specifični poremećaji mišljenja, percepcije i afekta. Predstavlja doživotni rizik od 0,7 – 1%, a njezin rani početak i sklonost kroničnosti znače da je prevalencija relativno visoka. Početak bolesti obično se javlja u dobi od 15 do 30 godina, ali može i kasnije (7). Obično se javlja postupno tako da ni najbliži članovi obitelji ne prepoznaju odmah da se radi o bolesti. U slučaju kada se simptomi razvijaju naglo, klinička slika obično ima katatoni karakter (8).



Slika 1. Slikovni prikaz simptoma shizofrenije (9).

Karakterizirana je „pozitivnim“ i „negativnim“ simptomima (10).

„Pozitivni“ simptomi shizofrenije (10) :

- Slušne halucinacije – jedan od najčešćih simptoma koje mogu biti u formi škripanja, buke, šumova ili glazbe, ali mogu biti i u formi glasova koji se ponekad obraćaju bolesniku i s njime razgovaraju
- Vidne halucinacije – rijetko se javljaju same, najčešće su povezane sa slušnim halucinacijama
- Tjelesne halucinacije – doživljaj bolesnika da je njegovo tijelo promijenjeno ili se trenutno mijenja pod utjecajem neke sile
- Sumanute misli (deluzije) – pacijent je uvjeren da se događa nešto što je u stvarnosti nemoguće
- Neorganiziran govor i ponašanje

„Negativni“ simptomi shizofrenije (10) :

- Socijalna i profesionalna disfunkcija
- Ograničen raspon emocija
- Anhedonija
- Avolicija
- Alogija

1.2.2. Stigmatizacija

Riječ stigma izvedena je iz niza starogrčkih riječi koje su se odnosile na simbol kojim su bile označene osobe društveno neprihvatljivog morala ili djela. Stigmatizacija se javlja kada se osoba ponaša nenormalno prema društvenim standardima (11).

Shizofrenija je jedna od najstigmatiziranih psihičkih poremećaja. U posljednjih 20 godina zabilježen je porast istraživanja o samostigmi osoba s teškim duševnim bolestima. Istraživanja pokazuju kako gotovo polovica pacijenata koja boluje od shizofrenije razvije umjerenu do visoku razinu samostigme i više od polovice pacijenata doživi neku vrstu diskriminacije (12). S obzirom na to da među ljudima prevladava percepcija kako su oboljeli od shizofrenije nepredvidivi i opasni, povezana je s lošom društvenom socijalizacijom i slabom podrškom što rezultira negativnim učinkom na oporavak (13).

1.2.3. Epidemiologija

Brojni dokazi upućuju na to da spol utječe na učestalost, osjetljivost, pojavu, dijagnozu i težinu mnogih psihijatrijskih poremećaja. Učestalost shizofrenije veća je među muškarcima nego među ženama, s omjerom od gotovo 1,4:1, iako nekoliko pregleda nije pronašlo spolne razlike u doživotnoj prevalenciji bolesti. Muškarci i žene pokazali su različitu osjetljivost na pojavu bolesti u različitim stadijima života. Prevalencija shizofrenije bila je veća među muškarcima mlađim od 40 godina, s najvećom incidencijom između 20 i 29 godina. Spolni gradijent bio je suprotan za žene, veća prevalencija utvrđena je za one starije od 40 godina s dva vrhunca incidencije - prvi u dobi od 20 do 39 godina i drugi u razdoblju perimenopauze (14).

1.2.4. Rizični faktori

Shizofrenija je složen, heterogen, bihevioralni i kognitivni sindrom koji je uzrokovan poremećajima razvoja mozga uzrokovanim genetskim i/ili okolišnim čimbenicima (15).

Brojni psihosocijalni čimbenici, uključujući usamljenost, nepovoljne životne događaje i nedostatak obiteljske/društvene podrške, mogu pridonijeti razvoju psihoze. Važni psihosocijalni čimbenici, uključujući obrazovanje, trudnoću i brak, usko su povezani s pojavom shizofrenije, odgovorom na liječenje i recidivom. Međutim, slični životni događaji mogu imati različite učinke na muškarce i žene. Pojedina istraživanja upućuju na to da bi u žena određene traume, kao što je zlostavljanje u djetinjstvu, mogle biti povezane s rizikom od razvoja bolesti i ranijim pojavljivanjem nego u muškaraca. Stratificirane analize također su otkrile da su stope urbanizacije, stope razvoda i socioekonomski uvjeti odraslih žena povezani s povećanim rizikom od razvoja shizofrenije. Za odrasle muškarce niski socioekonomski uvjeti bili su povezani sa smanjenim rizikom od shizofrenije i nije bilo značajne povezanosti između stopa razvoda i rizika od razvoja bolesti (16).

Pozitivna obiteljska anamneza shizofrenije predstavlja najznačajniji čimbenik rizika razvoja bolesti. Pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom, u usporedbi s osobama kod kojih nije prisutna obiteljska povijest psihoze, imaju veći rizik od samoubojstva, lošijeg socijalnog funkcioniranja te ih obilježava ranija dob prve pojave psihoze (17). U 1940-ima, ideja da je shizofrenija uzrokovana odnosom majka-dijete bila je široko prihvaćena s Fromm-Reichmannovim izrazom „shizofrenogena majka“, naglašavajući ulogu koju je imala okolina. Međutim, epidemiološke studije kao što su studije usvajanja, studije blizanaca i studije visokog rizika podržavaju ideju da genetski čimbenici igraju značajnu ulogu u pogledu uzroka shizofrenije (16).

Studije blizanaca psihijatrijskih poremećaja kao što je shizofrenija koristile su epidemiološke pristupe koji određuju nasljednost usporedbom stope podudarnosti između monozigotnih i dizigotnih blizanaca. Osnova ovih studija bila je da monozigotni blizanci dijele 100% svojih genetskih informacija čime je njihova stopa podudarnosti veća u odnosu na dizigotne koji dijele 50% svojih genetskih informacija. Nedavno istraživanje Hilker i suradnika, u kojem su upotrijebili podatke iz Danskog registra blizanaca i Danskog psihijatrijskog registra, ispitalo je stopu podudarnosti shizofrenije u više od 30 000 blizanaca. Korištenjem *probandwise* metode, otkrili su da je stopa podudarnosti za monozigotne blizance iznosila 33%, odnosno 7% za dizigotne, dok je stopa nasljednosti iznosila 79% (16).

Opstetričke komplikacije dokumentirane su kao faktor rizika nastanka shizofrenije; povećana osjetljivost povezana je s hitnim carskim rezom, krvarenjem tijekom trudnoće,

preeklampsijom, gestacijskim dijabetesom, abnormalnim razvojem fetusa i niskom porođajnom težinom (18, 19). Neke epidemiološke studije također sugeriraju da je izloženost virusima i drugim infektivnim uzročnicima u kasnijem stadiju trudnoće povezana s rizikom od psihotičnih poremećaja. Međutim, treba imati na umu da ti rezultati nisu uvijek bili ponovljivi (19).

Traume i društvene nejednakosti, bilo tijekom djetinjstva ili odrasle dobi, opsežno su istražene kao potencijalni čimbenici rizika. Istraživanjima je pronađena snažna veza između traume u djetinjstvu i simptoma shizofrenije, odnosno najtežim oblicima pozitivne simptomatologije u odrasloj dobi, a posebice halucinacijama i afektivnim simptomima. Što se tiče društvene nejednakosti neke studije ukazuju na povezanost niskog socioekonomskog statusa, obično mjerenog očevim zanimanjem, s povećanim rizikom od razvoja psihoze (19).

Odnos između zlouporabe supstanci i shizofrenije je složen. Mnoge droge, odnosno psihostimulansi, kao što su ketamin, amfetamin i kokain mogu izazvati akutnu psihozu sličnu shizofreniji. Prospektivne epidemiološke studije također izvještavaju o povezanosti između uporabe kanabisa i shizofrenije s procijenjenim dva do tri puta većim rizikom. Dob u kojoj započinje uporaba kanabisa u korelaciji je s dobi u kojoj je nastupila psihoza, dok je uporna uporaba kanabisa nakon prve epizode povezana s lošijom prognozom, većim stopama recidiva i duljim hospitalizacijama (19).

1.2.5. Komorbiditeti

Osobe koje boluju od shizofrenije imaju značajan komorbiditet koji pridonosi smanjenom životnom vijeku od 15 do 20 godina. Uvelike je važno identificirati komorbiditete na koje možemo utjecati, s obzirom na to da neuspješna dijagnoza komorbiditeta i odgađanje traženja medicinske pomoći pridonose ranoj smrti (20).

Omjer smrtnosti povećava se za gotovo četiri puta kada je shizofrenija praćena drugim stanjima i nastavlja rasti s dodatnim komorbiditetima. Multimorbiditet se javlja u 64% pacijenata sa shizofrenijom. Komorbiditeti su uglavnom vezani za glavne organske sustave, a to su bolesti dišnog sustava, bolesti probavnog sustava, kardiovaskularne bolesti, neurološki poremećaji, bolesti mišićno-koštanog sustava, imunološke i genitourinarne bolesti (20).

Pregledima prethodno objavljenih radova i primjenom Bonferronijeve korekcije utvrđeno je 77 značajnih fenotipova koji su bili komorbidni uz shizofreniju. Četrdeset šest fenotipova bilo je psihijatrijske prirode uključujući psihozu, suicidalne ideje ili pokušaje, bipolarni poremećaj, poremećaje ponašanja i raspoloženja te halucinacije. Trideset jedan fenotip uključivao je neurološke poremećaje kao što su epilepsija, distonija i kronična bol. Druga najveća skupina nepsihотиčnih komorbiditeta bile su ozljede i otrovanja kao što je trovanje psihotropnim tvarima, štetni događaji uzrokovani lijekovima i alergije na lijekove, fraktura lubanje i druge intrakranijalne ozljede. U tablici 1 prikazani su neki od prethodno navedenih komorbiditeta shizofrenije (20).

Tablica 1. Komorbiditeti shizofrenije (20).

<i>Phecode</i>	<i>Kategorija</i>	<i>Fenotip</i>	<i>TOST* P-vrijednost</i>	<i>PRS^a Beta</i>	<i>PRS^a P-vrijednost</i>	<i>SCZ VE^b (%)</i>
345.1	Neurološki	Epilepsija	9.09E-17	-0,008	8.46E-01	0,000
427.7	Krvožilni sustav	Tahikardija	7.46E-61	0,018	3.32E-01	0,003
368.9	Osjetilni organi	Subjektivni poremećaji vida	4.37E-08	-0,056	2.93E-01	0,011
819	Ozljede i otrovanja	Prijelom lubanje i lica i druge intrakranijalne ozljede	2.28E-10	0,068	1.11E-01	0,024
979	Ozljede i otrovanja	Neželjena djelovanja lijekova i alergije na lijekove	2.34E-25	0,048	8.88E-02	0,021
291.8	Mentalni poremećaji	Promjena svijesti	5.02E-23	0,054	7.80E-02	0,024
497	Dišni	Bronhitis	3.51E-13	0,074	6.39E-02	0,019
296.22	Mentalni poremećaji	Veliki depresivni poremećaj	2.01E-21	0,159	1.75E-14	0,165
300	Mentalni poremećaji	Poremećaji anksioznosti	1.72E-04	0,343	7.86E-15	0,290
300.1	Mentalni poremećaji	Anksiozni poremećaj	4.22E-18	0,180	2.23E-23	0,242

*TOST - two one-sided test; ^aPRS – polygenic risk scores; ^bSCZ VE – schizophrenia variance explained

1.2.6. Tipovi shizofrenije

Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) shizofrenija se vodi pod šifrom F20, a uz nju se vežu i poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja. Karakteristično za sve tipove shizofrenije je nezainteresiranost za okolinu, nedostatak motivacije, razdražljivost, zanemarivanje skrbi o samome sebi te povlačenje u sebe. Također ono što karakterizira shizofreniju kao psihozu su poremećaj percepcije stvarnosti (derealizacija) te poremećaj percepcije samoga sebe (depersonalizacija). Psihičke funkcije koje ostaju nepromijenjene su: svijest, inteligencija, memorija i pažnja (21).

F20.0 Paranoidna shizofrenija

Paranoidna shizofrenija primarno uključuje pozitivne simptome kao što su deluzije i halucinacije, osobito slušne. Poremećaji govora te katatoni simptomi su ili odsutni ili relativno neprimjetni. Javlja se nešto kasnije i početak je obično polaganiji (22).

F20.1 Hebefrena shizofrenija

Osobe u kojih se razvije ovaj tip shizofrenije često već u djetinjstvu pokazuju nestabilnost emocionalnog reagiranja. Početak je obično polagan i najčešće se javlja u pubertetu ili poslije njega, ali prije 25. godine života. Dominira poremećaj mišljenja, nezrelo i djetinjasto ponašanje, neadekvatne emocionalne reakcije, a prisutne su i halucinacije i deluzije te postoji tendencija društvene izolacije (23).

F20.2 Katatona shizofrenija

Katatonija predstavlja složenu kombinaciju psihomotornih abnormalnosti, raspoloženja i misaonih procesa. Katatona shizofrenija lakše se dijagnosticira od ostalih tipova shizofrenije. Često nastupa naglo i pretežno se javlja u mlađih osoba. Za dijagnozu moraju biti prisutna barem 3 od 12 simptoma: katepsija (stanje krajnje mišićne ukočenosti), voštana fleksibilnost, stupor (izostanak motoričke aktivnosti), agitacija (psihomotorni nemir), mutizam (govorna šutnja), negativizam, poziranje, manirizam (karikatura normalnih pokreta), grimase, stereotipije (neprekidno,

ponavljajuće, besmisleno kretanje), eholalija (ponavljanje tuđih riječi, rečenica ili fraza), ehopraksija (oponašanje tuđih pokreta) (24).

F20.3 Nediferencirana shizofrenija

Kod nediferencirane shizofrenije simptomi su miješani te ne prevladava niti jedan od simptoma. Ova kategorija se često koristi kada simptomi ne odgovaraju točno jednom podtipu shizofrenije (23).

F20.4 Postshizofrena depresija

Karakterizira ju nastanak depresivne epizode koja se javlja nakon akutne faze shizofrene bolesti. Depresivna stanja povezana su s povećanim rizikom od samoubojstva (23).

F20.5 Rezidualna shizofrenija

Predstavlja kronični stadij shizofrenije koji se očituje slabljenjem pozitivnih i jačanjem negativnih simptoma uz njihovu kontinuiranu manifestaciju (23).

F20.6 Obična shizofrenija ili shizofrenija simplex

Nastupa postupno, a glavne karakteristike ovog tipa su apatija i emocionalna otupjelost. Halucinacija i deluzija u pravilu nema dok su negativni simptomi uvelike zastupljeni (23).

1.2.7. Poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja

F21. Poremećaj sličan shizofreniji (shizotipni poremećaj)

Predstavlja stanja karakterizirana ekscentričnim ponašanjem, neobičnim i paranoidnim uvjerenjima koja utječu na ponašanje te poremećajima afektivnosti koja su nalik onima u shizofreniji (25). Prethodna istraživanja sugeriraju da shizotipni poremećaj posjeduje biološke i psihološke sličnosti sa shizofrenijom te se prema teorijskim modelima Meehla, Lenzenwegera, Chapmana i Kwapila smatra premorbidnim stanjem (26).

F22. Stalna sumanuta stanja

Sumanute misli predstavljaju lažna uvjerenja koja se temelje na netočnoj interpretaciji stvarnosti unatoč dokazima koji govore suprotno. Dijagnoza sumanutog poremećaja uspostavlja se kada osoba razvije jednu ili skup sumanutih ideja koje traju duže od mjesec dana, a ne mogu se povezati s drugim stanjima kao mogućim uzrokom takvih ideja. Neki od najčešćih tipova zabluda koji se susreću su: deluzijska ljubomora, odnosno uvjerenje da je partner nevjeran, zabluda koja uključuje pojavu koja je nemoguća i nepovezana s normalnim životom, uvjerenje o velikom talentu, moći, znanju te odnosu s nekom slavnim osobom ili božanstvom, kao i uvjerenje o emitiranju ili umetanju misli (27).

F23. Akutna i prolazna mentalna oboljenja

Predstavljaju heterogenu skupinu psihotičnih stanja prolaznog karaktera, koja se najčešće javljaju nakon nekog stresnog i traumatskog događaja. Konkretno, dijagnoza zahtijeva prisutnost simptoma u razdoblju od jednog dana do jednog mjeseca i ti se simptomi ne mogu pripisati drugim uzrocima. Karakteristike ovog oboljenja uključuju halucinacije, delirije, neorganizirane misli/ponašanje ili neku njihovu kombinaciju unutar vremenskog okvira često kraćeg od mjesec dana. Također mogu biti prisutni nesanica, smetenost i zbunjenost. Farmakoterapijski odgovor je relativno brz i povoljan čime se postiže dobra remisija (28).

F24. Inducirana sumanutost („*Folie-à-deux*“)

„*Folie-à-deux*“, u prijevodu „ludilo u dvoje“, predstavlja zajednički psihotični poremećaj u kojem se deluzije prenose s jedne osobe na drugu, a obično nestaju kad se osobe razdvoje. Jedna od osoba predstavlja pravog duševnog bolesnika koji je u načelu dominantan, a druga osoba je sugestibilnija, pasivnija, prihvaća njegove sumanute ideje te se u okolnostima zajedničkog života ponaša po psihotičnom principu. Javlja se u slučajevima jake emocionalne povezanosti te najčešće kod bračnih partnera. Često se javlja kad je jedan od bračnih partnera neplodan i društvo u kojem se osobe kreću pridaje veliku važnost obitelji i rađanju djece. Zabilježen je slučaj u kojem je žena imala zabludu o trudnoći, a suprug je podržavao njezinu deluziju unatoč značajnim medicinskim dokazima (29).

F25. Shizoafektivni poremećaji

Shizoafektivni poremećaj je kronična i teška bolest koja se sastoji od istodobne prezentacije simptoma shizofrenije i afektivnih poremećaja kao što su depresija i manija. Prva karakterizacija shizoafektivne psihoze napravljena je 1933. godine kada je Jacob Kasanin opisao skupinu od devet slučajeva u kojima je pronašao miješanje shizofrenih i afektivnih simptoma. Opisao je psihozu kao obilježenu iznenadnim napadom u okruženju emocionalnog nemira s iskrivljenjem vanjskog svijeta uz prisutnost lažnih osjetilnih dojmova (30).

1.3. LIJEČENJE

1.3.1. Farmakoterapija

Dopaminergička hipoteza shizofrenije predstavlja temelj istraživanja i liječenja shizofrenije, a prvi put je predložena 1960-ih kada je klorpromazin uveden kao prvi antipsihotik te kada je dokazan njegov učinak na pozitivne simptome bolesti. Naknadno otkriće da amfetamin izaziva psihozu, odnosno utječe na neurotransmisiju dopamina, potvrdilo je ulogu dopamina u nastanku shizofrenije. Napredak novih antipsihotika bio je u skladu s dopaminergičkom hipotezom s obzirom na to da je uočeno da se pozitivni simptomi bolesti mogu ublažiti antagonistima dopaminskih receptora. Međutim, neki nalazi bili su u suprotnosti s ovom hipotezom. Klozapin, koji je vrlo učinkovit antipsihotik kod bolesnika s rezistentnom shizofrenijom, ima prilično nizak afinitet prema dopaminskim D₂ receptorima. Također, neki pacijenti sa shizofrenijom imaju normalnu razinu metabolita dopamina u cerebrospinalnoj tekućini ili serumu (31).

Navedeno ukazuje na to da su osim dopaminskih receptora i neki drugi receptori povezani s razvojem shizofrenije. To uključuje serotoninske, histaminske, muskarinske i adrenergičke receptore. U ovisnosti o mehanizmu djelovanja antipsihotika na pojedine receptore, proizlazi njihov profil nuspojava prikazan u tablici 2 (18).

Tablica 2. Neželjeni i štetni farmakološki učinci antipsihotika (18).

MEHANIZAM	NUSPOJAVE
Blokada dopaminskih receptora	Poremećaji motorike, hiperprolaktinemija
Blokada muskarinskih receptora	Suha usta, glaukom, gubitak akomodacije oka, retencija urina i opstipacija
Blokada alfa-adrenoreceptora	Ortostatska hipotenzija, tahikardija, seksualna disfunkcija
Blokada histaminskih receptora	Porast tjelesne težine, sedacija
Blokada serotoninskih receptora	Vrtoglavica, sedacija

Razlika između antipsihotika prve i druge generacije temelji se na kriterijima kao što su: profil receptora, pojava ekstrapiramidalnih nuspojava, učinkovitost u skupini pacijenata rezistentnih na liječenje i učinkovitost protiv negativnih simptoma (32).

Antipsihotici prve generacije uglavnom djeluju blokiranjem dopaminskih receptora u mozgu. Ne pokazuju selektivnost ni za jedan dopaminski put u središnjem živčanom sustavu stoga mogu dovesti do niza nuspojava, a posebno do ekstrapiramidalnog sindroma i povišenih razina prolaktina. Ekstrapiramidalni sindrom uključuje 4 nuspojave, a to su: parkinsonizam, akutna distonija, akatizija i tardivna diskinezija (32).

Parkinsonizam izazvan antipsihoticima javlja se između nekoliko dana i nekoliko tjedana od početka liječenja, a smatra se reverzibilnim stanjem iako je njegovo trajanje varijabilno. Nastaje kao rezultat blokade dopaminergičke transmisije u nigrostrijatalnom putu. Karakteriziraju ga rigor, tremor i hipokinezija uz otežan hod te pognuto držanje (33, 34)

Akutna distonija javlja se unutar nekoliko dana od početka liječenja antipsihoticima i može se učinkovito spriječiti ili poništiti antikolinergičkim lijekovima kao što je biperiden. Karakteriziraju ju mišićni spazam jezika, lica, vrata i leđa kao i nenamjerno pokretanje očiju prema gore (33).

Akatiziju karakteriziraju nemir i nemogućnost mirovanja. Manifestira se kao osjećaj mišićne nelagode koja izaziva agitaciju, uzastopno izmjenjivanje sjedenja i ustajanja te neprekidno koračanje (33) .

Tardivna diskinezija javlja se nakon nekoliko mjeseci ili godina terapije antipsihoticima, a rizik od razvoja najveći je u prvih pet godina. Karakteriziraju ju ponavljajući, nevoljni pokreti lica, jezika i žvakanja tzv. „grimase“ (33).

Antipsihoticima prve generacije pripadaju fenotijazini (klorpromazin, promazin, flufenazin, tioridazin), tioksanteni (tiotiksen) te butirofenoni (haloperidol i droperidol). Najstariji tipični antipsihotik, klorpromazin, je izrazito nespecifičan te će pored dopaminskih blokirati i alfa-adrenergičke, muskarinske i histaminske receptore. Neki noviji tipični antipsihotici, poput haloperidola, imaju veći afinitet za dopaminske receptore (35).

Antipsihotici druge generacije koriste se i u drugim bolestima kao što su bipolarni poremećaj, anksiozni poremećaj i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Ovoj grupi pripadaju: klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, paliperidon, ziprasidon. Atipični antipsihotici prvenstveno djeluju na serotoninske 5-HT_{2A} receptore. Serotonin ima važnu ulogu u regulaciji mnogih fizioloških procesa: raspoloženja, apetita, sna, tjelesne temperature, boli i seksualne funkcije. Slabiji antagonizam prema dopaminskim receptorima očituje se manjom učestalošću ekstrapiramidalnih simptoma, no većina dovodi do metaboličkog sindroma koji se među ostalom očituje kao inzulinska rezistencija, dislipidemija, povećanje krvnog tlaka i tjelesne težine. Za razliku od tipičnih antipsihotika, koji imaju bolji učinak na pozitivne simptome, atipični antipsihotici imaju podjednak učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije (35).

Najnoviju skupinu antipsihotika, opisanu kao treća generacija, čine aripiprazol, breksipiprazol i kariprazin. Za razliku od drugih neuroleptika, lijekovi treće generacije nisu antagonisti dopaminskih D2/D3 receptora, već su njihovi parcijalni agonisti. Također su i parcijalni agonisti serotoninskih 5-HT_{1A} receptora. 5-HT_{1A} receptor je autoreceptor, njegova stimulacija dovodi do inhibicije otpuštanja 5-HT-a i naknadne inhibicije otpuštanja dopamina u prefrontalnom korteksu (otpuštanje dopamina u prefrontalnom korteksu odgovorno je za negativne simptome shizofrenije) (35).

1.3.2. Nefarmakološko liječenje

Liječenje shizofrenije zahtijeva i tretman lijekovima i psihosocijalne intervencije (36).

A. Psihoedukacija

U ovoj edukaciji naglašena je važnost pridržavanja terapije i razumijevanja bolesti, a razvijaju se i strategije za prepoznavanje mogućih recidiva i sprečavanja novih epizoda. Osim pružanja informacija, važno je obratiti pozornost na ispravljanje pogrešnih stajališta koje pacijent i njegova obitelj mogu imati. Informacije se prenose pacijentu i njegovoj obitelji na interaktivan način, a kao dodatna referenca mogu se dijeliti knjige ili letci. Navedeno uključuje: grupe podrške, trening društvenih i životnih vještina, profesionalne rehabilitacije, kognitivno-bihevioralnu terapiju, terapiju kognitivne remedijacije te radno-okupacijsku terapiju (36).

Grupe podrške okupljaju pacijente koji boluju od shizofrenije kako bi jedni drugima pružili podršku stvaranjem pozitivne terapijske atmosfere, razmijenili svoja iskustva, mehanizme suočavanja i resurse koji su im tijekom terapije pomogli. Moderira ih psihijatrijski stručnjak (36).

Trening društvenih vještina predstavlja niz treninga važnih za razvoj vještina i poboljšanje društvenih odnosa kod pacijenata koji imaju poteškoće i/ili doživljavaju stres i tjeskobu povezanu s društvenim interakcijama. Metode uključuju podučavanje o važnosti verbalnih i neverbalnih segmenta društvenog ponašanja, modeliranje, igranje uloga, vježbe ponašanja te domaću zadaću (37).

Trening životnih vještina je važan jer neki pacijenti imaju manjak vještina povezanih s osobnom higijenom, kućanstvom i upravljanjem novcem. Programi osposobljavanja usmjereni su na te nedostatke, no mali je broj istraživanja koja procjenjuju učinkovitost tih intervencija (37).

Glavni cilj profesionalne rehabilitacije je pomoći pacijentima da pronađu posao, a uključuje razne programe zapošljavanja. Pacijenti prolaze obuku na privremenom radnom mjestu i tijekom tog razdoblja se pripremaju za traženje posla. U početku se smatralo kako bi zapošljavanje moglo imati negativne učinke na pacijente s visokom osjetljivošću na stres, ali studije su kasnije pokazale da ono smanjuje hospitalizacije, povećava kvalitetu života i stopu ostanka na poslu (36).

Kognitivno-bihevioralna terapija vrsta je psihoterapijskog liječenja koja pomaže ljudima da nauče kako prepoznati i promijeniti destruktivne ili uznemirujuće obrasce misli koji negativno utječu na njihovo ponašanje i emocije (38). Glavni cilj je pomoći pacijentima da se nose sa svojim psihotičnim simptomima, odnosno promicati korisne načine suočavanja s njima, poboljšati funkcioniranje i eliminirati simptome kao što su depresija i anksioznost. Također je važna ponovna

procjena percepcija, uvjerenja i misaonih procesa koji doprinose simptomima. Iako nema dokaza o minimalnom broju tretmana potrebnih za terapijski učinak, većina dokaza proizlaze iz studija koje uključuju najmanje 16 tretmana pa se ono preporučuje kao minimalna terapija (36, 37).

Kognitivna remedijacija predstavlja rehabilitacijsku metodu provođenja niza vježbi i intervencija usmjerenih na rješavanje problema pažnje, pamćenja i izvršnih funkcija te pružanje potpore kako bi se pacijentima pomoglo u obavljanju kognitivnih zadataka (37).

Radno-okupacijske terapije sastoje se od niza okupacijskih i umjetničkih aktivnosti koje koriste psihoterapijske tehnike kao što su razvoj kreativnog izražavanja, poboljšanje komunikacijskih vještina, stjecanje uvida i potpora socijalizaciji. Ove prakse uključuju slikanje, glazbu, ples, ručni rad itd. te se provode u grupama pod vodstvom osoba specijaliziranih u pojedinim područjima (37).

1.3.3. Alternativna i komplementarna medicina u liječenju shizofrenije

Pojmovi „alternativni“ i „komplementarni“ često se koriste kao sinonimi, no ove dvije riječi zapravo opisuju dvije različite vrste liječenja. Izraz „alternativni“ se odnosi na situacije kada se umjesto konvencionalnih tretmana koriste neki drugi pristupi, dok se izraz „komplementarni“ odnosi na tretmane koji se primjenjuju zajedno s konvencionalnim tretmanima (39).

Elektrokonvulzivna terapija uključuje indukciju napadaja izazivanjem električnog podražaja putem elektroda koje se obično postavljaju bilateralno na vlasište, a uvedena je kao tretman shizofrenije 1938. godine. Predstavlja kontroverzan tretman jer uzrokuje dugoročne nuspojave kao što je gubitak pamćenja. Iznimno je važno utvrditi kliničku učinkovitost i sigurnost ove terapije za osobe koje ne reagiraju na farmakoterapiju (40).

Duboka moždana stimulacija predstavlja način liječenja Parkinsonove bolesti i drugih poremećaja kretanja, a uporaba ove tehnike posljednjih je godina proširena i na psihijatrijske bolesti (41). Uključuje visokofrekventnu stimulaciju dubokih područja mozga putem elektroda implantiranih tijekom operacije. Stimulacije se kontroliraju uređajem nalik pacemakeru smještenim ispod kože u gornjem dijelu prsa, a taj uređaj s elektrodama u mozgu povezuju žice koje su također smještene ispod kože (42). Posljednjih godina pojavili su se i pojedinačni slučajevi

uspješnog liječenja shizofrenije, bipolarnog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja primjenom ove tehnike (43).

Akupunktura uključuje tradicionalnu akupunkturu, elektroakupunkturu, lasersku akupunkturu i akupunkturu injekcijom. Pokazala se relativno sigurnom s malo nuspojava. Uključuje stimulaciju određenih točaka (akupunkturnih točaka) zabadanjem igli u kožu. Elektroakupunktura se temelji na tradicionalnoj akupunkturi, uz dodatnu primjenu električnog impulsa na akupunkturne točke za pojačavanje učinka. Proučavanjem koristi akupunkturu u liječenju shizofrenije, zabilježeni su njezini korisni učinci na pozitivne i negativne simptome. Učinci na kognitivne simptome nisu proučavani (44).

Tzv. „*Guided imagery*“ terapija, poznata je još kao vizualizacija ili vođena meditacija. Predstavlja interakciju između uma, tijela i ponašanja. Uključuje koncentriranje na određeni objekt, zvuk ili iskustvo kako bi se promicalo opuštanje i smirenost. Ideja je da naše tijelo reagira na vlastite pozitivne misli koje ujedno zamjenjuju one negativne. Istraživanja navode na to da vizualizacija smanjuje stres i tjeskobu te ublažava razne simptome povezane sa stresom (45).

Aromaterapija se koristi tisućama godina, a temelji se na uporabi eteričnih ulja ekstrahiranih iz dijelova biljaka. Molekule eteričnih ulja udišu se različitim metodama ili apsorbiraju kroz kožu tijekom masaže (46).

Ova terapija ima značajan klinički učinak na anksioznost, depresiju i stres, a također poboljšava opuštanje i koncentraciju. Hipokrat, otac moderne medicine, zagovarao je njenu uporabu s uvjerenjem da su aromatične kupke i mirisna masaža ključni za dobro zdravlje (47).

Terapija jogom smanjuje psihijatrijske simptome te poboljšava mentalnu i fizičku kvalitetu života, a također smanjuje metabolički rizik. Najvjerojatnije objašnjenje učinkovitosti terapije jogom je proizvodnja oksitocina u tijelu. U jednoj istraživačkoj studiji 40 pacijenata je u kombinaciji s antipsihoticima primjenjivalo oksitocin. Utvrđeno je da su se kod tih pacijenata poboljšali i pozitivni i negativni simptomi bolesti. Nadalje, farmakološke intervencije često dovode do pretilosti. Istraživanja ukazuju na to da joga pomaže u reduciranju tjelesne težine uzrokovane primjenom antipsihotika (48).

McCreadie i suradnici proučavali su prehrambene navike 102 osobe oboljele od shizofrenije s posebnim naglaskom na unos voća i povrća te pušačke navike. Studija je zaključila

kako su pacijenti, a osobito muške osobe, imali loš izbor prehrane. Istraživanje Strassniga i sur. također je uočilo kako su pacijenti konzumirali veću količinu hrane koja uključuje proteine, ugljikohidrate i masnoće od onih u kontrolnoj skupini. Takve navike mogu dovesti do kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II i sustavnih upala kod osoba sa shizofrenijom te su povezani s njihovim kratkim životnim vijekom. Najčešće istraživani dodaci prehrani uključuju: omega-3 masne kiseline, ginkgo bilobu, lecitin, glicin te vitamine kao što su vitamini B, C i E (49).

Omega-3 masne kiseline primjenjuju se u psihijatriji za liječenje psihijatrijskih simptoma kao i za smanjenje rizika od kardiovaskularne smrtnosti. Preporučuju se kao dodatna terapija na standardnu psihofarmakoterapiju depresije, bipolarnog poremećaja i shizofrenije kao i za one koji su izloženi stresnom okruženju (50).

U kombinaciji s antipsihoticima preporučuje se i ginkgo biloba. Djeluje antioksidacijski, poboljšava cirkulaciju i ima zaštitne učinke na neurone. Ublažava simptome vrtoglavice i glavobolje te poboljšava pamćenje, koncentraciju i raspoloženje (51).

Lecitin ima zaštitnu ulogu na naše stanice, reducira razinu kolesterola te pojačava rad srčanog mišića. Nekoliko studija ukazuje na to da aminokiselina glicin povećava aktivnost neurotransmitera i smanjuje negativne simptome shizofrenije kada se koristi uz terapiju antipsihoticima (52).

Zbog njihove loše prehrane, većini pacijenata koji boluju od shizofrenije preporučuje se primjena multivitamina. Vitamini B skupine imaju važnu ulogu u funkcioniranju živčanog sustava. Primjena folne kiseline može pomoći u ublažavanju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Vitamini C i E također su se pokazali učinkovitima. Vitamin C sudjeluje u sintezi noradrenalina koji kao neurotransmiter ima ulogu u ponašanju pojedinaca dok vitamin E ima snažni antioksidacijski učinak čime usporava gubitak mentalnih sposobnosti. Ipak, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se ispitala povezanost između primjene ovih dodataka prehrani i shizofrenije (52).

2. CILJ

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost alternativne i komplementarne terapije u osoba oboljelih od shizofrenije i sličnih poremećaja.

3. MATERIJALI I METODE

Ovo istraživanje izvršeno je kao presječna analiza kvalitete javno dostupnih sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja učinka alternativne i komplementarne terapije u oboljelih od shizofrenije te poremećaja sličnih shizofreniji. Istraživanje je provedeno tijekom listopada 2023. godine, a baza korištena za pretraživanje bila je *Medline*. Ključne riječi upotrijebljene prilikom pretraživanja baze bile su „schizophrenia“, „complementary therapies“ i „psychotic disorders“. Dostupnost sažetka i istraživanje ustrojeno kao randomizirani kontrolirani pokus predstavljali su kriterije uključenja.

Prema CONSORT-u (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) sažetak svakog znanstvenog rada bi trebao imati određene kategorije prikazane u tablici 3 (53). Uz kategorije navedene u tablici 3, u ovom istraživanju evaluirane su i dodatne kategorije: ukupan broj ispitanika (manji ili veći od 100), multicentričnost, vrsta farmakološkog ispitivanja, financiranje od strane industrije, značajnost rezultata primarnog ishoda, broj autora, strukturiranost sadržaja sažetka, zemlja ili regija u kojoj se provodilo istraživanje te bolnica kao mjesto istraživanja.

Tablica 3. Tablični prikaz ključnih kategorija prema CONSORT-u (53).

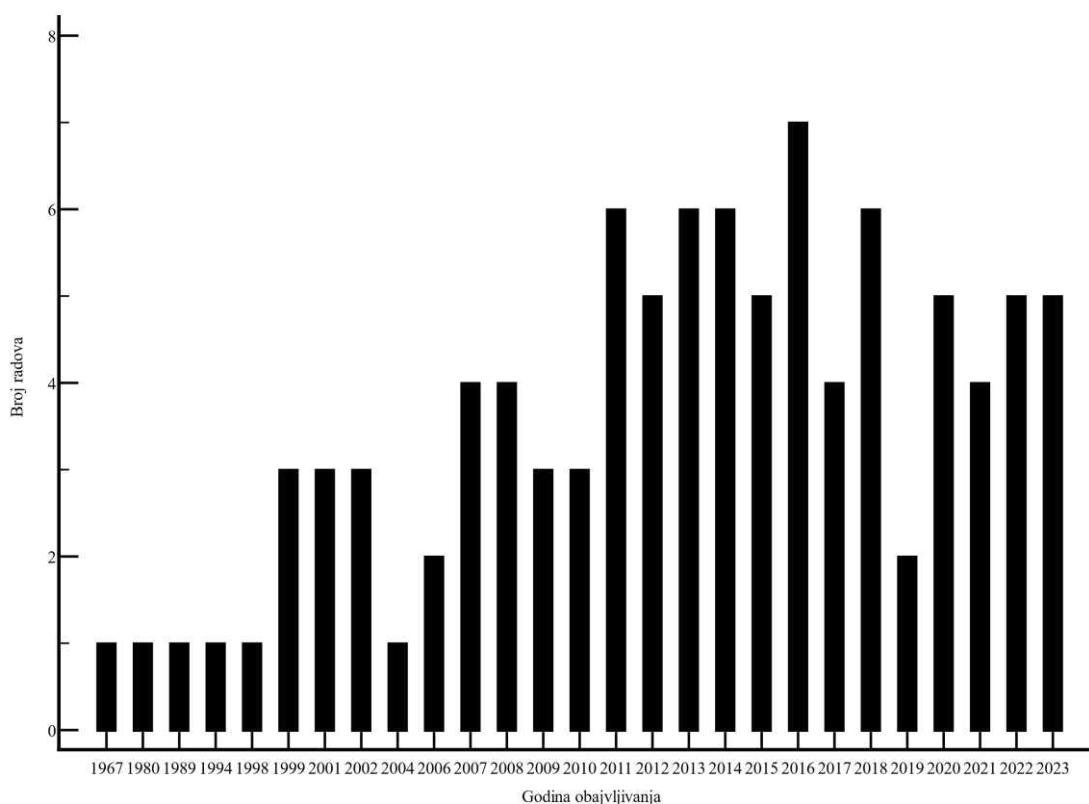
<i>KATEGORIJA</i>	<i>OPIS</i>
Naslov	Identifikacija randomiziranog istraživanja
Autori	Kontakt autora
Dizajn istraživanja	Navedena struktura istraživanja
Ispitanici	Kriteriji uključivanja u ispitivanje i mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	Intervencije u pokusnoj i kontrolnoj skupini
Cilj	Jasno definiran cilj ili hipoteza ispitivanja
Ishod	Jasno definiran primarni ishod ispitivanja
Randomizacija	Način raspodjele u pojedine grupe
Zasljepljivanje	Zasljepljenost ispitanika i/ili voditelja ispitivanja
Broj ispitanika	Broj ispitanika u svakoj skupini
Status istraživanja	Ispitivanje gotovo ili još traje
Broj analiziranih ispitanika	Broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod
Primarni ishod	Rezultati primarnog ishoda za svaku skupinu s procjenom veličine učinka
Štetni učinci	Nuspojave intervencija
Zaključak	Interpretacija rezultata
Registracija	Broj registracije i ime registra
Financiranje	Izvor financiranja

Prikupljeni podaci zabilježeni su u proračunskoj tablici u programu Microsoft Office Excel 2019. Rezultati analize iskazani su udjelima i cijelim brojevima. Statistička analiza podataka napravljena je korištenjem MedCalc Windows alata (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija), a statistički značajnom smatrana je vrijednost $p < 0,05$.

4. REZULTATI

Pretraživanjem *Medline* baze prema ključnim riječima „schizophrenia“, „complementary therapies“ i „psychiatric disorders“ pronađeno je 159 sažetaka. Međutim, samo 98 ih je uključeno u daljnju analizu. Šezdeset jedno istraživanje isključeno je iz analize s obzirom na to da 41 istraživanje nije uključivalo primjenu alternativne i/ili komplementarne terapije, 4 istraživanja nisu bila ustrojena kao randomizirani kontrolirani klinički pokus, 1 studija je bila otkazana zbog zabrinjavajućih nuspojava, 4 ispitivanja još nisu provedena, 2 istraživanja nisu provedena na oboljelima od shizofrenija, već na zdravim pojedincima, a za 9 istraživanja sažetak nije bio dostupan.

Slika 2 prikazuje broj istraživanja prema godini njihova objavljivanja. Najveći broj istraživanja objavljen je 2016. godine, a objavljeno ih je 7 (7,2%).



Slika 2. Broj sažetaka istraživanja prema godini njihove objave.

Većina analiziranih sažetaka uključivala je mali broj ispitanika. U 77 (78,6%) istraživanja sudjelovalo ih je manje od 100. Nadalje, u 77 (78,6%) sažetaka nije bila navedena zemlja u kojoj se provodilo istraživanje. Prema sažetcima u kojima je bila navedena, najviše je bilo onih koja su provedena u Kini (N=7; 7,1%) te Indiji, Tajvanu i UK-u (N=3; 3,1%). Najveći broj sažetaka bio je napisan od strane 6 autora (N=15; 15,3%) i 3 autora (N=12; 12,2%).

Najviše istraživane alternativne i/ili komplementarne terapije bile su joga (N=15; 15,3%), terapija glazbom (N=12; 12,2%) i akupunktura (N=10; 10,2%).

Vrijednost medijana za ukupan zbroj svih uključenih stavki iznosi 7, a interkvartilni raspon je 6-8. Niti jedan sažetak nije zadovoljio svih 17 stavki CONSORT liste. Najveći broj stavki sadržan u sažetku iznosio je 15 (N=1), a najmanji broj stavki iznosio je 3 (N=2).

Od ukupno 98 analiziranih sažetaka, 71 sažetak ima pozitivan primarni ishod. Provedenom statističkom analizom pomoću hi-kvadrat testa ispitana je povezanost pojavnosti stavki CONSORT liste u ovisnosti o značajnosti primarnog ishoda s $p < 0,05$. Ukupno je ispitano 17 stavki od kojih je 5 pokazalo statistički značajnu pojavnost s $p < 0,05$. Tri stavke pokazale su jaku statističku razliku s $p < 0,01$, a to su ishod, zaključak i registracija analiziranih istraživanja. Statistički značajna razlika s $p < 0,05$ nije pronađena kod sljedećih stavki: naslov, dizajn istraživanja, ispitanici, intervencija, cilj, randomizacija, zasljepljivanje, raspodjela ispitanika, status istraživanja, broj analiziranih ispitanika, primarni ishod i izvor financiranja.

Tablica 4. Razlike Consort stavki između sažetaka s pozitivnim i negativnim rezultatom za primarni ishod.

	N (%)	N (%)	N (%)	P vrijednost*
	N=71	N=27	N=98	
CONSORT stavka	Pozitivno	Negativno	Ukupno	
Naslov	30 (42,3)	11 (40,7)	41 (41,8)	0,893
Autori	30 (42,3)	18 (66,7)	48 (49,0)	0,032
Dizajn istraživanja	5 (7,0)	5 (18,5)	10 (10,2)	0,095
Ispitanici	13 (18,3)	9 (33,3)	22 (22,4)	0,113
Intervencija	66 (92,9)	23 (85,2)	89 (90,8)	0,236
Cilj	61 (85,9)	24 (88,9)	85 (86,7)	0,699
Ishod	64 (90,1)	16 (59,3)	80 (81,6)	<0,001
Randomizacija	1 (1,4)	2 (7,4)	3 (3,1)	0,125
Zasljepljivanje	21 (29,6)	13 (48,1)	34 (34,7)	0,086
Raspodjela ispitanika	28 (39,4)	12 (44,4)	40 (40,8)	0,654
Status istraživanja	67 (94,4)	25 (92,3)	92 (93,9)	0,667
Broj analiziranih ispitanika	11 (15,5)	2 (7,4)	13 (13,3)	0,294
Primarni ishod	28 (39,4)	7 (25,9)	35 (35,7)	0,215
Štetni učinci	1 (1,4)	3 (11,1)	4 (4,1)	0,031
Zaključak	70 (98,6)	23 (85,2)	93 (94,9)	0,007
Registracija	7 (9,9)	10 (37,0)	17 (17,3)	0,002
Izvor financiranja	0 (0)	1 (3,7)	1 (1,0)	0,105

*hi-kvadrat test

5. RASPRAVA

Sažetci randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, uključeni u ovu analizu, pokazali su djelomičnu sljedivost CONSORT liste. Naime, niti jedan sažetak nije zadovoljio svih 17 stavki CONSORT liste. Najveći broj stavki sadržan u sažetku iznosio je 15, a najmanji 3. Rezultati procjene sažetaka pokazali su veću prisutnost navedenih stavki kod znanstvenih radova s negativnim primarnim ishodom u odnosu na one s pozitivnim. Statistički značajna razlika pronađena je kod sljedećih stavki: kontakt podatci autora, ishod, štetni učinci, zaključak i registracija kliničkog istraživanja.

Kvaliteta sažetaka kliničkih ispitivanja alternativne i komplementarne terapije pokazala se niske do umjerene kvalitete. Relevantni podaci koji su nedostajali većini sažetaka u ovom istraživanju uključuju: dizajn istraživanja, kriterije za odabir ispitanika uz navedeno mjesto prikupljanja podataka, način randomizacije ispitanika, broj analiziranih ispitanika, štetne učinke, registraciju i izvor financiranja. U samo 13,3% sažetaka broj analiziranih ispitanika bio je veći od 100, što ukazuje na to da je u većinu istraživanja bio uključen mali broj sudionika. Nadolazeća istraživanja trebala bi uključivati veći broj ispitanika kako bi rezultati bili primjenjiviji u populaciji.

Najčešće ispitivane alternativne i/ili komplementarne terapije bile su joga, terapija glazbom i akupunktura. U analizu su također bili uključeni dodaci prehrani kao što su: ashwagandha, glicin, serin, N-acetil cistein, ginseng, ginkgo biloba, omega-3 masne kiseline te vitamini. Podaci o štetnim učincima sadržani su u samo četiri sažetka preglednih radova čime su izostavljene važne informacije s obzirom na to da dodaci prehrani mogu stupiti u interakcije s postojećom farmakoterapijom pacijenata.

Ashwagandha je jedna od najvažnijih biljaka u *Ayurvedi* koja predstavlja tradicionalni oblik alternativne medicine temeljen na indijskim načelima prirodnog iscjeljivanja. Pojedini dokazi ukazuju na njezino neuroprotektivno i protuupalno djelovanje, osobito u stanjima stresa, tjeskobe, umora, ali i dijabetesa, artritisa te epilepsije (54). Ginseng se u tradicionalnoj kineskoj medicini koristi već stoljećima. Farmakološke studije dokazale su njegove hipoglikemijske, imunomodulatorne, antihipertenzivne, antioksidativne i antitumorske učinke, kao i učinke na živčani sustav u pogledu poboljšanja pamćenja (55). N-acetil cistein ima važnu ulogu u zaštiti stanica od oksidativnog stresa i apoptoze, a također ima i neuroprotektivne te prokognitivne učinke (56).

Najveći broj istraživanja proveden je u azijskim zemljama kao što su Kina, Indija i Tajvan. Može se pretpostaviti da je razlog tomu to što tehnike i vježbe kao što su akupunktura, joga i meditacija potječu iz istočnih religija. Potrebno je povećanje broja istraživanja provedenih u europskim zemljama kako bi se isključila moguća varijabilnost podataka.

U ovom istraživanju prisutna su i određena ograničenja. Naime, analiza je provedena u *Medline* bazi podataka koja ne predstavlja jedinu bazu koja sadrži istraživanja iz područja biomedicine. Poželjno bi bilo uključiti istraživanja dostupna pretraživanjem i nekih drugih baza kao što su *Google Scholar*, *Scopus* ili *Web of Science*. Drugo ograničenje predstavlja relativno mali broj sažetaka dostupnih za procjenu. Pretraživanje po ključnim riječima rezultiralo je brojem od 159 članaka od koji je samo 98 uključeno u daljnju analizu. Također, ova analiza objedinjuje razne vrste intervencija koje nisu posve usporedive. Primjer takvih intervencija može predstavljati odnos elektrokonvulzivne terapije i meditacije ili odnos glazbene terapije i dodataka prehrani.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da:

1. Niti jedan sažetak nije sadržavao svih 17 stavki CONSORT liste
2. Najveći broj stavki sadržan u sažetku iznosio je 15, a najmanji 3
3. Vrijednost medijana za ukupan zbroj svih uključenih stavki iznosi 7, a interkvartilni raspon iznosi 6-8 čime je kvaliteta analiziranih sažetaka procijenjena kao niska do umjerena
4. Najviše istraživane alternativne i/ili komplementarne terapije bile su joga, terapija glazbom i akupunktura

7. LITERATURA

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman DH, Correll CU, Kessing LV i sur. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;31:33-46.
2. Adiva. [Internet] Mentalno zdravlje u svijetu nejednakosti. [pristupljeno 28. rujna 2023.]; Dostupno na: <https://www.adiva.hr/zdravlje/zanimljivosti-i-savjeti/mentalno-zdravlje-u-svijetu-nejednakosti/>.
3. World Health Organization. [Internet] [pristupljeno 28. rujna 2023.]; Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>.
4. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. A proposed new definition of mental health. *Psychiatr Pol.* 2017;51:407-11.
5. Scherma M, Muntoni AL, Riedel G, Fratta W, Fadda P. Cannabinoids and their therapeutic applications in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22:271-9.
6. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;43:177-84.
7. Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, Ichihashi K, Miura K, Inada K i sur. Toward recovery in schizophrenia: Current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;76:282-91.
8. Jakovljević M i sur. Shizofrenija: Klinička slika. U: Horvat R, urednik. Psihijatrija za studente stručnih zdravstvenih studija. Zagreb: A. G. Matoš; veljača 1995. str. 54-6.
9. Verywell Mind. [Internet]. Signs and symptoms of schizophrenia. [pristupljeno 29. rujna 2023.]; Dostupno na: <https://www.verywellmind.com/what-are-the-symptoms-of-schizophrenia-2953120>.
10. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S i sur. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010653.
11. Chiu YH, Kao MY, Goh KK, Lu CY, Lu ML. Renaming Schizophrenia and Stigma Reduction: A cross-sectional study of nursing students in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:3563.
12. Ivezić SŠ, Sesar MA, Mužinić L. Effects of a group psychoeducation program on self-stigma, empowerment and perceived discrimination of persons with schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2017;29:66-73.

13. Caqueo-Urizar A, Ponce-Correa F, Urzúa A, Irrázaval M, Fond G, Boyer L. Predictors of internalized stigma in patients with schizophrenia in Northern Chile: A longitudinal study. *Healthcare (Basel)*. 2022;10:2269.
14. Li X, Zhou W, Yi Z. A glimpse of gender differences in schizophrenia. *Gen Psychiatr*. 2022;35:e100823.
15. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388:86-97.
16. Imamura A, Morimoto Y, Ono S, Kurotaki N, Kanegae S, Yamamoto N i sur. Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:1501-15.
17. Díaz-Castro L, Hoffman K, Cabello-Rangel H, Arredondo A, Herrera-Estrella MÁ. Family history of psychiatric disorders and clinical factors associated with a schizophrenia diagnosis. *Inquiry*. 2021;58:469580211060797.
18. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
19. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:100.
20. Vessels T, Strayer N, Choi KW, Lee H, Zhang S, Han L i sur. Identifying modifiable comorbidities of schizophrenia by integrating electronic health records and polygenic risk. *medRxiv [Preprint]*. 2023:doi:10.1101/2023.06.01.23290057.
21. Yang J, Millman LSM, David AS, Hunter ECM. The prevalence of depersonalization-derealization disorder: A systematic review. *J Trauma Dissociation*. 2023;24:8-41.
22. World Health Organization. (2016). [Internet] International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. [pristupljeno 29. rujna 2023.]; Dostupno na: <https://icd.who.int/>.
23. Muičević V i sur. Klinički oblici shizofrenije. U: Muičević M, urednik. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995. str. 339-43.
24. Jain A, Mitra P. Catatonic schizophrenia. 2023. U: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 29. rujna 2023]
25. Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y i sur. Reduced cortical thickness in schizophrenia and schizotypal disorder. *schizophr bull*. 2020;46:387-94.

26. Kirchner SK, Roeh A, Nolden J, Hasan A. Diagnosis and treatment of schizotypal personality disorder: evidence from a systematic review. *NPJ Schizophr.* 2018;4:20.
27. Joseph SM, Siddiqui W. Delusional disorder. 2023. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
28. Vyas CM, Petriceks AH, Paudel S, Donovan AL, Stern TA. Acute psychosis: differential diagnosis, evaluation, and management. *Prim care companion CNS Disord.* 2023;25:22f03338.
29. Nagdive AB, Bhainsora RS, Fernandes R, Behere PB, Sethi S. Pseudocyesis leading to folie-à-deux. *J Neurosci Rural Pract.* 2021;12:419-23.
30. Spranger Forte A, Bento A, Gama Marques J. Schizoaffective disorder in homeless patients: A systematic review. *Int J Soc Psychiatry.* 2023;69:243-52.
31. Yang AC, Tsai SJ. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1689.
32. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *molecules.* 2018;23:2087.
33. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int.* 2014;2014:656370.
34. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N i Folnegović-Šmalc V. Poremećaji pokreta. U: Uzun S, Kozumplik O, urednici. *Nuspojave psihofarmaka.* Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 23-5.
35. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biała G. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci.* 2022;23:10624.
36. Yildiz M. Psychosocial rehabilitation interventions in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021;58(Suppl 1):77-82.
37. Norman R, Lecomte T, Addington D, Anderson E. Canadian Treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry.* 2017;62:617-23.
38. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Cognit Ther Res.* 2012;36:427-40.
39. Healthline. [Internet] Complementary and alternative treatments for schizophrenia. [pristupljeno 3. listopada 2023.]; Dostupno na:

<https://www.healthline.com/health/schizophrenia/alternative-treatments#conventional-treatments>.

40. Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JS, Adams CE. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD011847.
41. Corripio I, Roldán A, Sarró S, McKenna PJ, Alonso-Solís A, Rabella M i sur. -Solà V. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine*. 2020;51:102568.
42. Mayo Clinic. [Internet] Deep brain stimulation. [pristupljeno 3. listopada 2023.]; Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/deep-brain-stimulation/about/pac-20384562>.
43. Beszłej JA, Wieczorek T, Kobyłko A, Piotrowski P, Siwicki D, Weiser A i sur. Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. *Psychiatr Pol*. 2019;53:789-806. English, Polish.
44. Sun ZL, Liu J, Guo W, Jiang T, Ma C, Li WB i sur. Serum brain-derived neurotrophic factor levels associate with cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with electroacupuncture. *Psychiatry Res*. 2016;244:370-5.
45. Healthline. [Internet] The benefits of guided imagery and how to do it. [pristupljeno 4. listopada 2023.]; Dostupno na: [Guided Imagery: How To and Benefits for Sleep, Anxiety, More \(healthline.com\)](#).
46. Li D, Li Y, Bai X, Wang M, Yan J, Cao Y. The effects of aromatherapy on anxiety and depression in people with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front public health*. 2022;10:853056.
47. Farrar AJ, Farrar FC. Clinical aromatherapy. *Nurs Clin North Am*. 2020;55:489-504.
48. Ganguly P, Soliman A, Moustafa AA. Holistic Management of schizophrenia symptoms using pharmacological and non-pharmacological treatment. *Front public health*. 2018;6:166.
49. Ganguly P, Soliman A, Moustafa AA. Holistic Management of Schizophrenia Symptoms Using Pharmacological and Non-pharmacological Treatment. *Front Public Health*. 2018;6:166.
50. Nasir M, Bloch MH. Trim the fat: the role of omega-3 fatty acids in psychopharmacology. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319869791.

51. Mei N, Guo X, Ren Z, Kobayashi D, Wada K, Guo L. Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2017;35:1-28.
52. Babić D, Babić R. Complementary and alternative medicine in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2009;21:376-81.
53. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:380-7.
54. D'Cruz M, Andrade C. Potential clinical applications of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in medicine and neuropsychiatry. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15:1067-80.
55. Shan M, Bai Y, Fang X, Lan X, Zhang Y, Cao Y i sur. American ginseng for the treatment of Alzheimer's disease: A review. *Molecules.* 2023;28:5716.
56. Lee DK, Lipner SR. The potential of *N*-acetylcysteine for treatment of trichotillomania, excoriation disorder, onychophagia, and onychotillomania: An updated literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:6370.

8. SAŽETAK

Naziv: Analiza kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja alternativne i komplementarne terapije shizofrenije te poremećaja sličnih shizofreniji.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost alternativne i komplementarne terapije u osoba oboljelih od shizofrenije i sličnih poremećaja.

Materijali i metode: Istraživanjem je procijenjena kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih ispitivanja dostupnih u *Medline* bazi. Ključne riječi uključivale su „schizophrenia“, „complementary therapies“ i „psychiatric disorders“. Sažetci su evaluirani prema kriterijima CONSORT liste za sažetke te analizirani pomoću programa za statističku obradu podataka *MedCalc*.

Rezultati: U analizu je uključeno 98 istraživanja koja su zadovoljila kriterije uključanja. Vrijednost medijana za ukupan zbroj svih uključenih stavki iznosila je 7, a interkvartilni raspon bio je 6-8. Zaključak i status istraživanja predstavljaju stavke CONSORT liste s najvećom pojavnošću u analiziranim sažetcima dok su izvor financiranja, štetni učinci i način randomizacije ispitanika stavke s najmanjom pojavnošću.

Zaključak: Prema kriterijima CONSORT liste sažetci znanstvenih istraživanja su niske do umjerene kvalitete. Kako bi sažetci mogli biti korišteni u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao izvori informacija, potrebno je da budu veće kvalitete.

9. SUMMARY

Title: Analysis of the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on alternative and complementary therapy for schizophrenia and disorders similar to schizophrenia.

Objective: Assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials in which the effectiveness of alternative and complementary therapy in schizophrenic patients was examined.

Materials and methods: The study assessed the quality of summaries of randomised controlled trials available in the *Medline* database. Keywords included "schizophrenia", "complementary therapies" and "psychiatric disorders". The abstracts were evaluated according to the criteria of the CONSORT summary list and analyzed using the *MedCalc* statistical data processing program.

Results: The analysis included 98 studies that met inclusion criteria. The median value for the total sum of all items included was 7 and interquartile range was 6-8. Conclusion and status of the research represent the items of the CONSORT list with the highest occurrence in the analyzed summaries, while the source of funding, adverse effects and the method of randomization of respondents are the items with the lowest occurrence.

Conclusion: According to the criteria of the CONSORT list, summaries of scientific research are of low to moderate quality. In order for summaries to be used in everyday clinical practice as sources of information, they need to be of higher quality.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Ana Tadić
- Datum i mjesto rođenja: [REDACTED]
- Državljanstvo: [REDACTED]
- Adresa stanovanja: [REDACTED]
- E-mail: [REDACTED]

Obrazovanje:

- 2006. – 2014. Osnovna škola Josip Pupačić, Omiš
- 2014. – 2018. Srednja škola Jure Kaštelan, Omiš – opća gimnazija
- 2018. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

Radno iskustvo:

- 20.2.2023. – 25.8.2023. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Bačvice te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

Posebne vještine:

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, njemački – pasivno