Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti ginsenga u unaprijeđenju kognitivnih funkcija

Leskur, Dario

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:682708

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Dario Leskur

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI GINSENGA U UNAPRIJEĐENJU KOGNITIVNIH FUNKCIJA: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina 2015. / 2016.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Darko Modun

Split, travanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Dario Leskur

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI GINSENGA U UNAPRIJEĐENJU KOGNITIVNIH FUNKCIJA: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akademska godina 2015. / 2016.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Darko Modun

Split, travanj 2016.

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 sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	izv. prof. dr. sc. Darko Modun
Pomoć pri izradi:	

PRONALAŽENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI GINSENGA U UNAPRIJEĐENJU KOGNITIVNIH FUNKCIJA: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Dario Leskur, broj indeksa: 11

Sažetak:

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene ginsenga u poboljšanju kognitivnih sposobnosti zdravih ispitanika, ispitanika s blagim kognitivnim oštećenjem ili demencijom.

Materijal i metode: Temelj istraživanja je Cochrane sustavni pregled „Ginseng for cognition“. Pretraživanjem baza DARE, CENTRAL i MEDLINE pronađeni su novi randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi objavljeni nakon tog Cochrane sustavnog pregleda, 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, uključeno je šest novih randomiziranih kontroliranih pokusa i četiri sustavna pregleda. Četiri klinička ispitivanja te Cochrane i druga dva sustavna pregleda su pokazala poboljšanje nekih aspekata kognicije, ponajprije radnog pamćenja, ali i sekundarnog odnosno deklarativnog pamćenja i pozornosti. Jedina pronađena studija na pacijentima s blagim kognitivnim oštećenjem je pokazala poboljšanje pamćenja i učenja nakon 6 mjeseci terapije ginsengom. Dva sustavna pregleda nisu pronašla jasne dokaze djelotvornosti na pacijente s Alzheimerovom bolesti. Terapija ginsengom je dovela do pozitivnog učinka na faktore raspoloženje i kvalitete života zdravih ispitanika. Cochrane sustavni pregled je prema R-AMSTAR procjeni ocijenjen s 38 bodova. Preostala tri ocjenjena sustavna pregleda su dobili 18, 15 i 16 bodova.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti ginsenga su vrlo ograničeni i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete ispitivanja i nedosljednosti rezultata te se ne može dati pouzdan zaključak o djelovanju ginsenga na kognitivne sposobnosti zdravih ljudi i bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjima ili demencijom ni o poboljšanju njihove kvalitete života i raspoloženja.

Ključne riječi: panax, ginseng, kognitivne funkcije

Rad sadrži: 108 stranica, 4 slike, 13 tablica, 0 priloga, 89 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak - predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Maja Valić - član
3. izv. prof. dr. sc. Darko Modun - član-mentor

Datum obrane: (travnja 2016.)

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i 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
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 OF EFFICACY AND SAFETY OF GINSENG IN COGNITIVE FUNCTIONS ENHANCEMENT: "SYSTEMATIC" REVIEW

Dario Leskur, index number: 11

Summary:
Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of ginseng in cognitive performance enhancement in healthy participants, participants with mild cognitive impairment or dementia.
Material and methods: The basis of this study was Cochrane systematic review "Ginseng for cognition". New randomised controlled trials and systematic reviews, published after that Cochrane systematic review, 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, six new randomised controlled trials and four systematic reviews were included in this thesis. Four clinical trials as well as Cochrane and two other reviews had shown improvement of some cognitive aspects, particularly working memory, but also secondary or declarative memory and attention. The only study addressing participants with mild cognitive impairment had shown improved memory and learning after 6 months of ginseng treatment. Two systematic reviews found no clear evidence of efficacy on patients with Alzheimer's disease. Ginseng treatment had beneficial effects on some mood and quality of life factors in healthy participants. R-AMSTAR score for Cochrane systematic review was 38 points. Three other reviews were rated and scored 18, 15 and 16 points.
Conclusion: Clinical evidence in support of ginseng efficacy is inadequate and inconclusive because of the small number of subjects, questionable methodological quality of trials and inconsistency of their results so a reliable conclusion about ginseng effects on cognition, mood and quality of life in healthy participants, participants with mild cognitive impairment or dementia cannot be made.

Key words: panax, ginseng, cognitive functions

Thesis contains: 108 pages, 4 figures, 13 tables, 0 supplements, 89 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Livia Puljak, MD, PhD, associate prof.	chair person
2. Maja Valić, MD, PhD, associate prof.	member
3. Darko Modun, MD, PhD, associate prof.	supervisor

Defense date: (April 2016.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

SADRŽAJ

1. UVOD 5

1.1. Ginseng 6

1.2. Djelatne tvari ginsenga 7

1.3. Farmokokinetika djelatnih tvari ginsenga 11

1.4. Učinci ginsenga na kognitivne funkcije 12

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 21

3. MATERIJAL I METODE 23

3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda 24

3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija 26

3.3. Analiza podataka 30

3.4. Kvaliteta sustavnih pregleda 31

4. REZULTATI 39

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda 40

4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda 57

4.3. R- AMSTAR procjena sustavnih pregleda 81

5. RASPRAVA 84

6. ZAKLJUČCI 89

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 91

8. SAŽETAK 100

9. SUMMARY 102

10. POPIS KRATICA 104

11. ŽIVOTOPIS 107

1. UVOD

1.1. Ginseng

Pod nazivom ginseng smatraju se biljke iz porodice bršljanovki (*Araliaceae*), roda *Panax*. Unutar roda pronalazi se 12 priznatih vrsta od kojih su najviše proučavani i kao ljekovito bilje najznačajniji *Panax ginseng*, poznat kao azijski ili korejski ginseng i *Panax quinquefolius* odnosno američki ginseng (1-4). Ostale vrste su *Panax notoginseng*, *P. japonicus, P. vietnamensis*, *P. pseudoginseng*, *P. trifolius P. bipinnatifidus, P. omeiensis, P. stipuleanatus, P. wangianus i P. zingiberensis (1).* Sibirski (*Eleutherococcus senticosus*), brazilski (*Pfaffia paniculata*) i indijski ginseng (*Withania somnifera*) ne spadaju u rod *Panax*, ne sadrže karakteristične triterpenske saponine nazvane ginsenozidima i zbog toga se ne smatraju pravim ginsengom (4). Ime roda je dao ruski botaničar Carl Anton von Meyer i izvedeno je iz grčkog jezika i povezano s nazivom panacea što označava univerzalni lijek. Sam kineski naziv renshen znači ljudski korijen što ukazuje na njegov antropomorfni oblik (1, 5).



Slika 1. Korijen ginsenga (6)

Morfološki, ginseng je grmolika trajnica, visine 15-45 cm, mesnatog korijena. Stabljike ginsenga nose pršljenove dlanasto sastavljenih listova, najčešće 3 sastavljena od 3-5 listića. Cvjetovi su pentamerni, obrasle plodnice i čine jednostavni štitasti cvat s po 15-30 cvjetova s vjenčićima žuto-zelene boje. Iz cvijeta se razvijaju plodovi veličine graška koji postanu crveni kada dozriju i svaki sadrži po dvije sjemenke. Raste u mješovitim listopadnim

šumama u hladnijim područjima. Korejski ginseng raste i uzgaja se u Koreji, Kini, Japanu i Rusiji. Američki je podrijetlom iz Sjeverne Amerike, ali je uveden i uzgaja se u Kini (5, 7).

U medicinske svrhe koristi se korijen *radix ginseng* i *radix ginseng americanae* koji su oficinalne droge u Europskoj farmakopeji. Oficinalni oblici su bijeli i crveni ginseng. Bijeli ginseng se dobiva sušenjem svježeg korijena na zraku, dok crveni se dobiva parenjem svježeg korijena na temperaturi od 90° do 100°C i sušenjem dok udio vlage ne padne ispod 15% (8). Obrada utječe na kemijski sastav, pokazalo se da parenjem nastaje veći udio nepolarnih ginsenozida koji posjeduju snažniju farmakološku aktivnost. Postoje i druge metode obrade ginsenga poput parenja pod tlakom i višom temperaturom („*sun ginseng*“), ponovljenih ciklusa parenja i sušenja („*black ginseng*“) ili fermentacijom mikroorganizmima (4).

U alternativnoj medicini se smatra općim tonikom odnosno adaptogenom i vjeruje se da povećava sposobnost tijela da se odupre štetnim učincima stresa i promiče ili ponovno uspostavlja normalne fiziološke funkcije. Zdravstvene tvrdnje koje su pripisane ginsengu uključuju poticanje izdržljivosti, povećanje otpornosti na bolesti, uključujući i rak, poboljšavanje fizičke izvedbe, smanjenje fizičkog umora i psihičkog stresa, poboljšavanje mentalne svijesti, obnavljanje i unaprjeđenje seksualne funkcije i produljenje životnog vijeka (9).

1.2. Djelatne tvari ginsenga

Tvari pronađene u korijenu biljaka porodice *Panax* uključuju ginsenozide, polifenole, poliacetilene, polisaharide, masne kiseline, peptidoglikane, amino kiseline, oligopeptide, proteine i mnoge druge (4, 10-12).

1.2.1. Ginsenozidi

Smatraju se nositeljima farmakološke aktivnosti (13). Nalaze se u korijenu biljke, ali i u stabljici, listovima, cvijetu, plodovima i sjemenkama (11). Ginsenozidi su triterpenski saponini. Saponini su glikozidi koji potreseni u vodi stvaraju pjenu slično sapunima. Glikozidi se sastoje od polarnog šećernog dijela i nepolarnog aglikona (14). Šećerna komponenta je najčešće glukoza, arabinoza, ksiloza ili ramnoza (4). Aglikoni su triterpeni steroidne strukture s četiri prstena (10). Oni su sekundarni metaboliti biljaka nastali mevalonskim sintetskim putem. Imaju zaštitnu ulogu u biljci jer odbijaju insekte, zbog svog gorkog okusa čine biljku nejestivom te djeluju antimikrobno i protugljivično (13).

Ginsenozidi se s obzirom na strukturu dijele na (15):

- damaranski tip

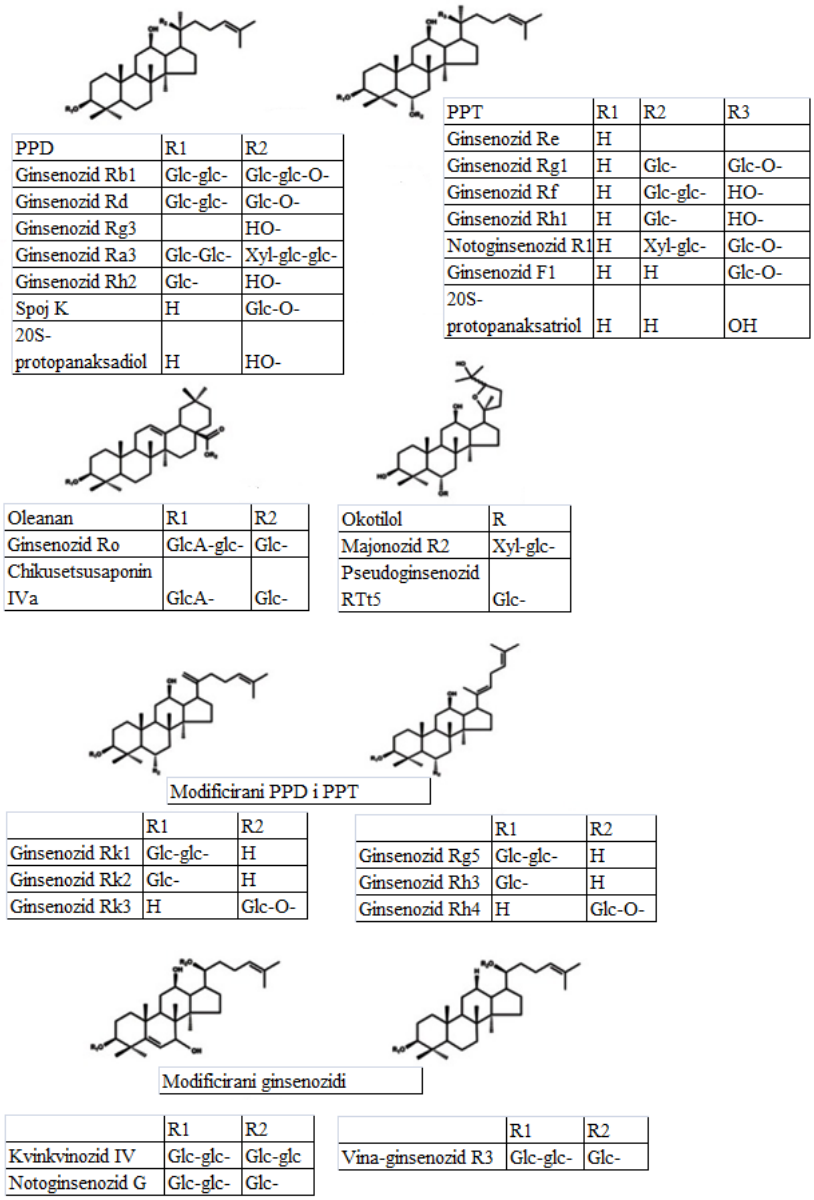
- oleananski tip

- okotilolni tip

- damaranski tip s modificiranim steroidnim skeletom

Damaranski tip se dijeli na protopanaksadiole (PPD) i protopanaksatriole (PPT). Šećerne komponente se mogu povezati O-glikozidnom vezom preko C-3 i C-20 kod PPD-a, odnosno C-3, C-20 i C-6 kod PPT-a. Oleanani su iznimka jer nemaju steroidnu strukturu, također, u odnosu na damaranski tip, oni imaju modificirani bočni lanac na poziciji C-20 (11). Okotilolni sadrži peteročlani tetrahidrofuranski prsten na C-20 (11, 16).

Ginsenozidi se označuju s Rx gdje se R odnosi na korijen (engl. *root*), a x opisuje abecedno polarnost spojeva odvojenih tankoslojnom kromatografijom to jest Ra su najmanje polarni dok Rb, Rc itd. su sve polarniji ginsenozidi (13). Strukture najvažnijih ginsenozida su prikazane na Slici 2.



PPD	R1	R2
Ginsenozid Rb1	Glc-glc-	Glc-glc-O-
Ginsenozid Rd	Glc-glc-	Glc-O-
Ginsenozid Rg3		HO-
Ginsenozid Ra3	Glc-Glc-	Xyl-glc-glc-
Ginsenozid Rh2	Glc-	HO-
Spoj K	H	Glc-O-
20S-protopanaksadiol	H	HO-

PPT	R1	R2	R3
Ginsenozid Re	H		
Ginsenozid Rg1	H	Glc-	Glc-O-
Ginsenozid Rf	H	Glc-glc-	HO-
Ginsenozid Rh1	H	Glc-	HO-
Notoginsenozid R1	H	Xyl-glc-	Glc-O-
Ginsenozid F1	H	H	Glc-O-
20S-protopanaksatriol	H	H	OH

Oleanan	R1	R2
Ginsenozid Ro	GlcA-glc-	Glc-
Chikusetsusaponin IVa	GlcA-	Glc-

Okotilol	R
Majonozid R2	Xyl-glc-
Pseudoginsenozid RTt5	Glc-

Modificirani PPD i PPT

	R1	R2
Ginsenozid Rk1	Glc-glc-	H
Ginsenozid Rk2	Glc-	H
Ginsenozid Rk3	H	Glc-O-

	R1	R2
Ginsenozid Rg5	Glc-glc-	H
Ginsenozid Rh3	Glc-	H
Ginsenozid Rh4	H	Glc-O-

Modificirani ginsenozidi

	R1	R2
Kvinkvinozid IV	Glc-glc-	Glc-glc
Notoginsenozid G	Glc-glc-	Glc-

	R1	R2
Vina-ginsenozid R3	Glc-glc-	Glc-

Slika 2. Struktura ginsenozida (11)

Sam sastav ginsenozida varira ovisno o vrsti, dobi, dijelu biljke, načinu i uvjetima uzgoja, vremenu berbe i metodi sušenja, načinu i dužini skladištenja i obradi (5, 13). Postojanje razlika u sastavu je korisno za identifikaciju vrste ginsenga. Korejski i kineski (*P. notoginseng*) sadrže ginsenozid Rf koji nije prisutan u američkom ginsengu dok potonji sadrži karakteristični pseudoginseng F11 (15). Razlika postoji u ukupnim količinama ginsenozida, ali i u pojedinih ginsenozida pa tako imamo različite omjere PPD/PPT ili Rb1/Rg1 što je vidljivo iz Tablice 1 (15).

	Panax ginseng	***Panax quinquefolius***
Ukupni ginsenozidi	20- 40 g/kg	40- 60 g/kg
Glavni ginsenozidi	Rb1, Rb2, Rg1	Rb1, Re, Rd
Pseudoginsenozid F11	0	1- 2 g/kg
Ginsenozid Rf	1- 2 g/kg	0
PPD/PPT	<2.0	>2.0
Rb1/Rg1	<5.0	>5.0
Rb1/Re	>1.0	<1.0
Rb2/Rc	>0.4	<0.4

Tablica 1. Razlike sastava korejskog i američkog ginsenga (15)

Obradom ginsenga također dolazi do promjene sastava. Parenje, izloženost visokoj temperaturi i fermentacija mikroorganizmima dovodi do deglikolizacije čime se oslobađa nepolarni aglikon koji se lakše apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i ima veću bioraspoloživost što objašnjava veću bioaktivnost crvenog ginsenga (4, 10, 11, 13). Također parenje i visoka temperatura uzrokuju dehidroksilaciju na poziciji C-20 i nastanak dvostruke veze što pridonosi smanjenju polarnosti i dovodi do nastanka aglikona jedinstvenih za obrađene oblike ginsenga (4).

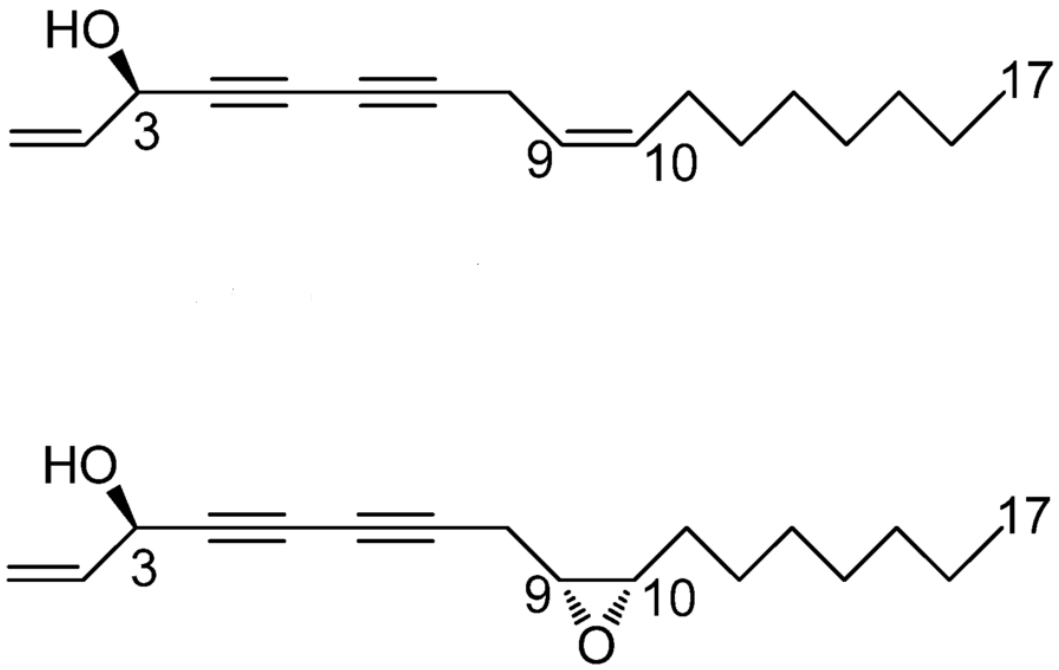
1.2.2. Polisaharidi

Najznačajnije grupe polisaharida ginsenga su panaksani i ginsenani. Panaksani su pokazali hipoglikemijski učinak na miševima, a ginsenani imunomodulacijski učinak na *in vitro* kulturama ljudskih monocita (11, 17). Njihova točna struktura još nije poznata (11). Za polisaharide američkog ginsenga kvinkvefolane i polifuranozil-piranozilsaharide su neklinička istraživanja pokazala da posjeduju hipoglikemijski i imunomodulacijski učinak (11).

1.2.3. Poliacetileni

Iz korijena ginsenga su izolirani C_{17} – poliacetileni poput panaksinola (slika 2. gore) i njegovog epoksida panaksidola (slika 2. dolje). Oni su značajni zbog *in vitro* i *in vivo* studijama pokazanog antitumorskog, antimikrobnog, antifungalnog, antitrombotskog,

protuupalnog, antitripanosomalnog i neuroprotektivnog djelovanja. Također su poznati kao alergeni i iritansi (18).



Slika 2. Struktura poliacetilena ginsenga (18)

1.2.4. Proteini

Kompleks lizofosfatidne kiseline (LPA) i proteina, poput GLP151 (engl. *ginseng major latex-like protein 151*), nazvan gintonin, je izoliran iz ginsenga. Djeluje kao ligand LPA receptora te je djelovanjem preko njih doveo do poboljšanja Alzheimerove bolesti u istraživanjima na životinjskim modelima (9).

1.3. Farmokokinetika djelatnih tvari ginsenga

Ginsenozidi, zbog svoje polarnosti koju duguju šećernim komponentama i relativno velike strukture, imaju slabu permeabilnost kroz stanične membrane, a samim time i slabu apsorpciju nakon oralne primjene (13). Oni podliježu reakcijama biotransformacije od strane intestinalne mikroflore, ponajprije deglikolizaciji pri čemu nastaju spojevi manje polarnosti (19). Protopanaksadioli, od kojih su najznačajniji Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd i Rg3, se metaboliziraju do Rh2, spoja K i protopanaksadiola (11), dok metaboliti protopanaksatriolnih, kao Re, Rg1 i Rg2 uključuju ginsenozide Rh1 i F1 i protopanaksatriol (19, 20). Nije poznato

kako se točno ginsenozidi apsorbiraju kroz membranu, ali vjerojatno u tome sudjeluje kotransporter natrija i glukoze (13). Metaboliti su farmakološki aktivni (11). Farmakokinetički parametri poput Tmax, Cmax i AUC metabolita pokazuju veliku varijabilnost među pojedincima što se smatra posljedicom razlika u njihovoj intestinalnoj mikroflori (21).

Jetra je najodgovornija za eliminaciju, putem žuči, dok se putem urina izluči samo do 1,2% ginsenozida. Transformacija se vrši i u jetri, oksidaciju posreduje CYP3A4 enzim. Postoje naznake da saponini sudjeluju u enterohepatičkoj cirkulaciji (22).

1.4. Učinci ginsenga na kognitivne funkcije

1.4.1. Kognitivne funkcije i demencija

Pojam kognicija odnosi se na procese uključene u mentalne funkcije koje omogućavaju stjecanje, obradu i spremanje podataka i olakšavaju korištenje informacija za procese odlučivanja, rješavanja problema i komunikacije (23).

Demencija je, prema kriterijima Nacionalnog instituta za neurološke i komunikacijske poremećaje i moždani udar - Udruga za Alzheimerovu bolest i srodne poremećaje (NINDS/ADRDA), sindrom karakteriziran progresivnim slabljenjem kognitivnih funkcija i poremećajima ponašanja koji ometaju sposobnost funkcioniranja na poslu ili obavljanja svakodnevnih aktivnosti, predstavlja smanjenje dotadašnje razine funkcioniranja i ne može se objasniti delirijem ili drugim psihijatrijskim poremećajima. Slabljenje kognitivnih funkcija i poremećaji ponašanja uključuju:

- slabljenje sposobnosti stjecanja i pamćenja nove informacije

- umanjena sposobnost rasuđivanja i izvođenja složenih zadataka

- umanjenje vizospacijalne sposobnosti poput prepoznavanja lice ili uobičajenih predmeta, orijentiranja odjeće prema tijelu ili korištenja jednostavnih sprava

- poremećene funkcije jezika: govora, čitanja i pisanja

- promjene u osobnosti i ponašanju poput nekarakterističnih oscilacija raspoloženja kao što su uznemirenost, oslabljena motivacija i inicijativa, apatija, socijalno povlačenje,

gubitak empatije, smanjen interes za prethodne aktivnosti, kompulzivna, opsesivna ili društveno neprihvatljiva ponašanja (24).

Osim demencije, poznajemo pojam blagog kognitivnog oštećenja (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) kao faze koja prethodi demenciji i kod kojih je pacijent još sposoban samostalno funkcionirati i nema značajnih poteškoća u radu i društvenom funkcioniranju (25, 26). MCI može napredovati do demencije (26), ali postoje mogućnost da su neki tipovi reverzibilni (27). Faktori rizika uključuju muški spol, niže razine obrazovanosti, nekontrolirane kardiovaskularne faktore rizika, depresiju, poremećaje disanja pri spavanju, deficijenciju vitamina D, apolipoprotein e4 genotip i polifarmaciju. Lijekovi koji doprinose kognitivnim oštećenjima su antikolinergici, opijati, benzodiazepinski i ostali hipnotici, digoksin, antihistaminici, triciklički antidepresivi, miorelaksansi i antiepileptici. Učinkovitog farmakološkog liječenja za zaustavljanje kognitivnog propadanja kod MCI- ja nema. Nisu se pokazali djelotvorni inhibitori acetilkolinesteraze i memantin ni biljni pripravak *Ginkgo biloba*. Preporuka liječenja je smanjiti faktore kardiovaskularnog rizika i potaknuti pacijente na tjelovježbu i mentalne aktivnosti (26).

Najčešći uzrok demencije je Alzheimerova bolest (28). Smatra se da do nje dovodi složeno međudjelovanje genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika (29). Mutacije u genima za amiloidni prekursorski protein (APP) i presenilin 1 i 2 (PSEN1 i PSEN2) dovode do autosomalno dominantne Alzheimerove bolesti koju karakterizira raniji početak (prije 60. godine života), ali taj tip je vrlo rijedak i obuhvaća samo oko 1% slučajeva (28). Većina slučajeva je posljedica Alzheimerove bolesti kasnog početka (engl. *late onset*) koja je povezana s izoformom gena za apolipoprotein e4 (apoE4). Bolest je također povezana s epigenetskom disregulacijom i to s abnormalnom DNA metilacijom i modifikacijom histona. Okolišni čimbenici uključuju ozljede glave, povišene kardiovaskularne faktore rizika, homocisteinemiju i nižu obrazovanost (29).

Kod oboljelih pacijenata se vidi gubitak moždane mase i volumena kao posljedica umiranja neurona i oštećenja i gubitka neuralnih izdanaka i najizraženiji je u hipokampusu. Dolazi i do smanjenja debljine moždane kore (29). Karakteristično je i nastajanje amiloidnog plaka – nakupina amiloidnog Aβ peptida koji je povezan s akutnom i odgođenom smrti neurona i sinaptičkom disfunkcijom (30). Promjene su vidljive u aktivnosti same neuralne mreže gdje je pri izvođenju memorijskih zadataka pacijentima pomoću funkcionalne

magnetske rezonance (fMRI) primijećena hiperaktivnost hipokampusa i ta ekscitotoksičnost vjerojatno doprinosi ukupnom oštećenju (29).

Glavna hipoteza nastanka bolesti povezana je s nastankom amiloidnog plaka. Postoji više mehanizama njegovog nastanka:

1. povećano stvaranje APP-a kao posljedica povećane ekspresije gena uzrokovano varijacijom u promotoru gena (29)

2. povećano stvaranje Aβ kao posljedica pojačanog djelovanja sekretaza, proteaznih proteinskih kompleksa koji cijepaju APP i čiji katalitička podjedinica nastaje iz presenilina čije mutacije doprinose nastanku bolesti (29)

3. smanjen klirens Aβ što je povezano s izoformom gena za apoE4. Smatra se da je to posljedica slabijeg vezanja i aktivacije LRP1 receptora od strane E4 izoforme u odnosu na E2 i E3 kod kojih je klirens normalan i nema akumulacije amiloida. Potpuna aktivacija LRP1 blokira proinflamatorni put CypA- NFκB- MMP- 9, održava cerebrovaskularni integritet krvno-moždane barijere i omogućava uklanjanje Aβ peptida (31). Smanjen klirens je također posljedica smanjene sposobnosti fagocitoze amiloida mikroglija stanicama. Uzrokom se smatra povišenje koncentracija citokina i smanjena ekspresija Aβ fagocitoznih receptora (32). Degradaciju vrše proteaze poput neprilizina, Zn-metaloproteaze koja se smatra najdominantnijom Aβ proteazom i mutacija u čijem genu je povezana s AD. Ostale su endotelin konvertirajući enzim (ECE), inzulin razgrađujući enzim (IDE), plazmin i katepsin B (33).

Starenjem se smanjuje sposobnost stanice da se odupre oksidativnom stresu koji doprinosi nastanku amiloida, ali i Aβ peptid sam potiče stvaranje reaktivnih oblika kisika koji oštećuju membranske lipide i remete funkciju ionskih ATPaza i glutamatnih transportera u membrani što utječe na sposobnost stanice da regulira nivo iona kalcija i dovodi do nakupljanja neurotransmitera glutamatne kiseline i ekscitotoksičnosti (34). Njoj dalje doprinosi disfunkcija mitohondrija koja dovodi do smanjenog moždanog metabolizma glukoze i povećano stvaranje arahidonske i kinolinske kiseline od strane mikroglija stanica (29). Kronična upala se smatra jednim od uzroka AD-a, a počinje vezanjem Aβ oligomera za receptore mikroglija stanica koje odgovaraju otpuštanjem proinflamatornih citokina. Daljnja akumulacija Aβ i pozitivna sprega upale i cijepanja APP-a doprinosi prelasku ka kroničnoj

upali. Citokini kao što je IL-1β ili TNF-α mogu oštetiti funkciju neurona i prije nego što dovedu do strukturalnih promjena supresijom dugotrajne potencijacije sinaptičke transmisije. Jedan od faktora rizika je i sustavna upala zbog mogućeg remećenja imunoloških procesa mozga (32).

Osim amiloidnog plaka koji se nakuplja izvan stanica, u sivoj tvari mozga, kod Alzheimerove bolesti postoje i nakupine tau proteina unutar samih neurona (30). Tau proteini stabiliziraju mikrotubule i smatra se da gubitak te funkcije i posljedično oštećenje mikrotubula doprinosi neurodegeneraciji, ali novija istraživanja pokazuju da oni također imaju ulogu u neurotransmisiji i da njihovo abnormalno nakupljanje remeti i tu funkciju. Njihova agregacija je posljedica abnormalnih posttranslacijskih modifikacija, ponajprije hiperfosforilacije, ali i acetilacije (29). Pokazalo se da Aβ potiče fosforilaciju tau proteina i njegov prelazak u toksični oblik (29), ali i da postoji povratna sprega kojom tau potencira štetni učinak amiloida (30). Dio te veze čine kinaze poput GSK3β čiju aktivnost stimuliraju Aβ peptidi. Ona fosforilira tau, djeluje proinflamatorno i njena prevelika aktivnost potiče staničnu smrt što znači da doprinosi i osnovnim patološkim procesima bolesti, ali i upali koja je povezana sa svim neurodegenerativnim promjenama (35, 36). Značajna je tau-ovisna indukcija fyn kinaza Aβ oligomerima što dovodi do hiperaktivnosti NMDA receptora i povišenja koncentracije kalcija u neuronima i ekscitotoksičnosti (30).

Primijećeno je i oštećenje funkcija GABAergičnih inhibicijskih interneurona povezano s apoE4 i ovisno o tau proteinima, a poznato je da pacijenti s Alzheimerovom bolesti imaju smanjenu razinu neurotransmitera GABA (29).

U dijela pacijenata pronađene su prekomjerne nakupine proteina α-sinukleina (29), mutacija čijeg gena je povezana s demencijom Lewyjevih tjelešaca (37). Abnormalni Aβ i tau proteini šire se mozgom i imaju sposobnost pretvorbe normalnih oblika u toksične slično prionima (30).

Vaskularna demencija je posljedica smanjenog dotoka krvi u mozak vrlo širokog raspona uzroka među kojima su hipoperfuzija kao posljedica srčanog zatajenja, hipotenzije ili okluzije karotidne arterije, zatim hemoragijske demencije, multi infarktne, „strateški“ infarkt na određenom dijelu mozga, lezije bijele tvari koje često nastaju kao posljedica oštećenja manjih krvnih žila (subkortikalne vaskularne bolesti), nasljedne vaskularne demencije, a postoje, i vrlo su česte kod starijih osoba, miješane Alzheimerove i vaskularne demencije.

Postoje razlike u simptomima ta dva tipa demencija. U vaskularnoj su češća i više izražena oštećenja izvršnih funkcija, poput sposobnosti planiranja unaprijed, apstraktnog zaključivanja i rješavanja problema, i usporavanje psihomotornih funkcija dok je manje izraženo oštećenje pamćenja (38, 39).

Vaskularna demencija se najčešće povezuje s moždanim udarom i točni simptomi i doseg oštećenja kognitivnih funkcija će ovisiti o njegovom tipu i zahvaćenim dijelovima mozga. 15- 30% pacijenata ima simptome demencije do tri mjeseca nakon udara, a u do 25% se demencija razvije kasnije (39).

Poremećeni mehanizmi reguliranja moždanog krvotoka i disfunkcija neurovaskularne jedinice, pogotovo u bijeloj tvari mozga, se smatraju bitnom komponentom nastanka vaskularne demencije (40). Mehanizmom se smatra hipoksijom uzrokovano oštećenje krvno-moždane barijere, dalje potaknuto nastankom reaktivnih oblika kisika, edemom te upalom kao posljedicom prodiranja proteina plazme, naročito fibrinogena. Sve to dovodi do demijelinizacije aksona neurona. Ona uzrokuje disfunkciju mozga, najprije usporavanjem prijenosa potencijala niz akson, a zatim i njegovim potpunim oštećenjem. Također je smanjena funkcionalnost oligodendrita koji imaju sposobnost remijelinizacije aksona (38).

Smatra se da Alzheimerova i vaskularna demencija mogu imati zajednički utjecaj na razvoj oštećenja jer znamo da amiloidne bjelančevine remete cerebralni krvotok i sposobnost povećanja krvnog protoka pri promjeni neuralne aktivnosti i mogu dovest do hipoksije i nastanka vaskularnih lezija, dok kod potonje hipoksija i upalni proces dovodi do oštećenja krvno-moždane barijere i povećanja ekspresije receptora za napredne glikacijske nusproizvode (engl. *advanced glycolisation end-products*) tkz. RAGE koji moduliraju prijenos amiloida preko barijere što za posljedicu ima njihov smanjen klirens i nakupljanje (32, 38).

Ostali, rjeđi tipovi, su demencija Lewyjevih tjelešaca, frontotemporalna lobarna demencija te demencija kao posljedica multiple skleroze, infekcije HIV-om, Huntingtonove i Creutzfeldt-Jakobljeve bolesti (41).

1.4.2. Neklinička ispitivanja učinaka ginsenozida

O djelovanju ginsenozida su napravljena mnoga istraživanja kako *in vitro* na kulturama stanica tako i *in vivo* na životinjama. Pokazali su vrlo širok spektar djelovanja

uključujući regulaciju sinaptičke plastičnosti, neuroprotekciju, neurogenezu, neuralnu transmisiju, antioksidativno i protuupalno djelovanje, ali točan mehanizam još nije poznat. Nemaju specifičan cilj djelovanja već ulaze u interakciju s većim brojem membranskih i unutarstaničnih proteina kao što su ionski kanali, receptori neurotransmitera, steroidni receptori i transkripcijski faktori (13, 15, 16, 42).

Ginsenozidi Rb1 i Rg1 su aktivacijom protein kinaze A pojačali lučenje glutamatne kiseline iz cerebrokortikalnih živčanih završetaka štakora što je povezano s pojačanjem kognitivnih sposobnosti. Testovima pasivnog izbjegavanja i Morrisovog vodenog labirinta pokazano je poboljšanje sposobnosti učenja i pamćenja životinjskih modela kojima su davani ti ginsenozidi (16). Rb1 povećava ekspresiju kolin-acetiltransferaze i pojačanje lučenja acetilkolina u hipokampusu štakora. Rg1 je pojačao osnovnu sinaptičku transmisiju i povećao opseg dugotrajne potencijacije (42). Davanje Rg1 starijim miševima poboljšalo je njihove rezultate na testovima ponašanja te povećalo ekspresiju proteina povezanih sa sinaptičkom plastičnosti u hipokampusu kao sinaptofizina, podjedinice 1 NMDA receptora, PSD95 (engl. *postsynaptic density protein 95*) i kalcij-kalmodulin ovisne protein kinaze II (CaMKII) alfa preko rapamicinskog (mTOR) signalnog puta (10). Oni su također potaknuli diferencijaciju i proliferaciju živčanih progenitorskih stanica u dentatnom girusu hipokampusa normalnih odraslih miševa, ali i ishemijskih modela zamoraca (43).

Ginsenozidi smanjuju štetni učinak neuroinflamacije, bitnog faktora razvoja neurodegenerativnih promjena. Saponini *Panax ginsenga* blokiraju RAGE/NF- κB aktivaciju u hipokampusu u štakora kojima je izazvan AD s AGE (engl. *glycolisation end-products*) i povećavaju aktivnost superoksid dismutaza (SOD), količinu glutationa i smanjuju razinu malondialdehida, markera oksidativnog stresa (44). Protopanaksadiolna frakcija crvenog korejskog ginsenga je *in vitro i in vivo* smanjila nastajanje NO, TNF-α i PGE_2 smanjujući transkripciju gena iNOS, COX-2 i TNF- α inhibirajući fosforilaciju i nuklearnu translokaciju transkripcijskih čimbenika AP-1, IRF3 i ATF-2 (45). Ginsenozidi kineskog ginsenga su smanjili vodikovim peroksidom induciranu smrt neurona *in vitro* nuklearnom translokacijom Nrf2 i povećanjem ekspresije antioksidativnog sustava poput glutation S-transferaze i hem-oksigenaze 1 (HO-1) (10). Rh1 i Rg1 su inhibirali nastanak proinflamatornih citokina i aktivaciju iNOS i COX-2 u mikroglija stanicama, a Rh1 je i povećao ekspresiju protuupalnog citokina IL-10 (10).

Ginsenozidi Rg1, Rg3 i Re su značajno smanjili količinu amiloidnog plaka u mozgovima životinjskih modela Alzheimerove bolesti. Rg1 aktivacijom PPARγ smanjuje ekspresiju BACE1 (β - mjesto APP cijepajućeg enzima 1) i potiče cijepanje APP-a α-sekretazom djelujući preko estrogenog receptora (43). Rh1, Rh2, F1 i spoj K također inhibiraju BACE1 (10). Rg3 pospješuje mikroglijalnu fagocitozu i razgradnju Aβ povećanom ekspresijom makrofagnog „*scavanger*“ receptora A (43). Ginsenozidi su inducirali razgradnju ekspresijom NEP gena proteaze neprilina (33). Inhibiraju tau fosforilaciju povećanjem aktivnosti kalcineurina (10). Rg1 i Rd su smanjili fosforilaciju u neuronima štakora potaknutu okadaičnom kiselinom, dok je Rb1 djelovao na hiperfosforilaciju potaknutu amiloidima preko PI3K-Akt-GSK3β signalnog puta (43). Djelotvornost na AD su pokazali inhibirajući glutamatnu ekscitotoksičnost blokiranjem NMDA receptora, ali i L-tipa kalcijevih o naponu ovisnih kanala. Rg3 i Rh2 selektivno ciljaju NMDA receptor u primarnim neuronima hipokampusa interakcijom s glicinskim i poliamino veznim mjestima (42). Rh2 je smanjio Aβ induciranu apoptozu štakorskih astrocita povećanjem ekspresije neutrofnog faktora i hipofiznog polipeptida aktivatora adenilat ciklaze (PACAP), a Rg1 smrt štakorskih neurona kore mozga inhibirajući aktivnost ciklin ovisne kinaze 4 (CDK4), smanjenjem fosforilacije pRB i nižom ekspresijom E2F1 mRNA (42).

Na životinjskim modelima ishemije pokazano je smanjenje volumena infarkta, upalnih markera, funkcionalnog deficita i poboljšanje kognitivnih i neuroloških funkcija nakon davanja ginsenozida, njihovih metabolita ili ekstrakta ginsenga. Poticanje neurogeneze u hipokampusu te protuupalno i antioksidativno djelovanje su predloženi mehanizam djelovanja (23). Rg1 i Rd su aktivirali glukokortikoidne receptore i inhibirali ulazak kalcijevih iona preko L-tipa o naponu ovisnih Ca^{2+} kanala i NMDA receptora te pojačali antioksidativni učinak SOD-a, katalaza i glutation peroksidaze smanjujući smrt živčanih stanica štakora hipokampusa nakon deprivacije kisika i glukoze (42). Ginsenozidi bi mogli poboljšati moždani krvotok stimulirajući endotelnu NOS djelujući kao ligandi glukokortikoidnog receptora, ponajprije Rg1 (16). Pojačano lučenje hipoksijom induciranog faktora-1α (HIF-1α) potaknuto Rg1 ginsenozidom doprinosi angiogenezi (43). Rb1 je na modelima štakora s cerebralnom ishemijom smanjio ekspresiju TNF-α, IL-6 i inhibirao aktivaciju NF-κB signalnog puta (10). Također je na štakorima, kojima je izazvan hemoragijski moždani udar, smanjio edem mozga i remećenje krvno-moždane barijere (10). Kod štakora s moždanom reperfuzijskom ishemijom Rg3 ginsenozid je smanjio smrt živčanih stanica regulirajući razine kalpaina I i kaspaze-3 (10).

Postoje dokazi utjecaja ginsenga na metabolizam glukoze, što bi moglo doprinijeti njegovom djelovanju jer promjene u glukoregulaciji mogu utjecati na kognitivne funkcije (23).

1.4.3. Neklinička istraživanja ostalih djelatnih tvari

Tretman kulture neurona moždane kore štakora poliacetilenima panaksinolom i panaksidolom je pokazalo zaštitni učinak protiv natrijevim nitroprusidom izazvane stanične smrti. Poliacetileni su smanjili ekspresiju proapoptotskog gena Box i povećali antiapoptotskog Bcl (46). Također su djelovali protektivno na toksičnost izazvanu amiloidima inhibirajući utok kalcijevih iona (47). Panaksinol je povećao broj muskarinskih M1 receptora, čiji gubitak u moždanoj kori i hipokampusu je primijećen u Alzheimerovoj bolesti, stimulirajući gensku transkripciju signalnim putem posredovanim cAMP-om (48). Imaju i neurotrofni učinak poticanjem rasta neuralnih izdanaka (49, 50) i poboljšanjem skopolaminom izazvanog oštećenja pamćenja miševa (50). Panaksinol ima neuroprotektivni i antiapoptotski učinak kod ishemije povišenjem razine HIF-1α, normalizirajući ekspresiju kaspaze-3 i povećanjem omjera Bcl-2/ Box (51).

Gintonin je kompleks lizofosfatidne kiseline i proteina (engl. *ginseng major latex-like protein 151* i engl. *ribonuclease-like storage protein*) (10) i djeluje kao aktivator LPAR1 receptora koji sudjeluju u procesima pamćenja i učenja, pokazano pokusima na miševima kojima je uklonjen gen za taj receptor i kod kojih su kao posljedica utvrđene slabije kognitivne sposobnosti (52). Davanje gintonina mišjim modelima Alzheimerove bolesti je smanjilo odlaganje amiloida potaknuvši neamiloidni put razgradnje APP-a (53). Aktivacija LPAR 1 uzrokuje porast tranzijenta kalcija i povećanje ekscitabilnosti neurona i otpuštanja neurotransmitera (9, 52). Smanjio je deficit acetilkolina kod mišjih modela Alzheimerove bolesti povišenjem razine acetilkolina i aktivacijom acetilkolintransferaze i smanjenim djelovanjem acetilkolinesteraze (54). Oralno primijenjen gintonin je pojačao fosforilaciju CREB proteina koji se smatra markerom dugotrajne potencijacije u hipokampusu nakon učenja i povisio razinu neurotrofnog moždanog faktora (BDNF) (55).

Neklinička istraživanja pokazuju moguću djelotvornost ginsenga u unaprjeđenju kognitivnih funkcija. Poticanje kolinergičnih i glutamatnih putova koji sudjeluju u procesima pamćenja i pažnje te pojačanje dugotrajne potencijacije dovelo je do poboljšanja sposobnosti učenja i pamćenja. Primijećeni su brojni učinci na smanjenje osnovnih patoloških promjena

Alzheimerove demencije kao što je inhibicija nakupljanja abnormalnih Aβ i tau proteina, smanjenje deficita acetilkolina i glutamatne ekscitotoksičnosti. Značajno je i protuupalno djelovanje zbog važnosti upalnih procesa u nastanku neurodegenerativnih promjena Alzheimerove i vaskularne demencije. Ginseng je smanjio funkcionalni i kognitivni deficit nakon ishemije, potaknuo neurogenezu u hipokampusu i doveo do poboljšanja moždanog krvotoka.

Ginseng zauzima istaknuto mjesto na listi najprodavanijih biljaka i smatra se najkorištenijim biljnim proizvodom u cijelom svijetu. Prema podacima iz različitih istraživanja tržišta, na kineskom tržištu je prodaja ginsenga iznosila preko 350 milijuna dolara u 2006. godini. Pokazano je da među starijim osobama koje žive u umirovljeničkim zajednicama, 14% korisnika biljnih dodataka prehrani redovito ili povremeno koriste ginseng. Proizvode ginsenga često kupuju potrošači koji vjeruju da će iskusiti ne samo fizičku dobrobit, već i pozitivni učinak na njihove kognitivne funkcije i osjećaj blagostanja. Očito se vjeruje da ginseng pokazuje blagotvoran učinak na kognitivne performanse (27).

Veliki potencijal ginsenga pokazan pretkliničkim istraživanjima i raširenost njegove uporabe su razlozi zašto zaslužuje daljnje istraživanje u svrhu utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj diplomskog rada je pronaći najbolje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene ginsenga u zdravih ljudi i onih s blagim kognitivnim oštećenjem ili demencijom. Vodeći se načelima farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede i randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, kao najpouzdanije izvore dokaza.

3. MATERIJAL I METODE

Osnovu diplomskog rada predstavlja pronađeni Cochrane sustavni pregled „*Ginseng for Cognition (review)*“ autora Geng J. et al. (27). Rezultatima sustavnog pregleda su pridruženi rezultati drugih kliničkih ispitivanja i sustavnih pregleda objavljenih nakon njegovog zadnjeg pregleda literature. Kriteriji odabira odgovaraju kriterijima uključenja i isključenja osnovnog pregleda. Pretražene su baze DARE, CENTRAL i MEDLINE (Pubmed) koristeći izraze panax, ginseng, cognition, memory, "cognitive and motor function", dementia i "Alzheimer's disease" uz uporabu Booleovih operatera. Točan izraz kojim je izvršena pretraga glasi: (panax OR ginseng) AND (dementia OR cognition OR memory OR "cognitive and motor function" OR "Alzheimer's disease").

Iz rezultata dobivenih korištenjem prethodno spomenutih izraza u bazi Medline su izdvojena klinička ispitivanja filtrom „Clinical trials“ i ona objavljena nakon 28. travnja 2010. podešavanjem filtra „*Publication date*“. Pronađenim radovima su pregledani naslov i sažetak s ciljem izdvajanja onih koji ne odgovaraju, poput ispitivanja u kojima se ne ispituju kognitivne sposobnosti ispitanika, ginseng je davan u kombinaciji s ginkgom, nisu randomizirana klinička ispitivanja ili nema upotrebe placeba. Dobivena je uža lista kojoj se napravio pregled cijelog teksta u svrhu konačnog ocjenjivanja uključivosti. Koristeći filter „Systematic reviews“ u istoj bazi su pretraženi sustavni pregledi.

Koristeći iste ključne riječi su pretražene baze Cochrane knjižnice. Sustavni pregledi i meta-analize su pretražene u bazi DARE, dok su u bazi CENTRAL pregledana klinička ispitivanja.

3.1. Kriteriji odabira studija Cochrane sustavnog pregleda (27)

Vrste studija

Sva slijepa, jednostruko ili dvostruko randomizirana klinička ispitivanja u kojima se ispituje učinak ginsenga na kognitivne funkcije. Nije primijenjeno ograničenje jezika ni vrste publikacije u kojoj su studije objavljene (27).

Vrste sudionika

Zdravi sudionici, sudionici s blagim kognitivnim oštećenjima ili bilo kojim tipom demencije neovisno o njenoj težini. Zdravi ispitanici su kognitivno neoštećeni s isključenim MCI ili demencijom. Kognitivna oštećenja su dijagnosticirana koristeći validirane ljestvice. Demencija je dijagnosticirana validiranim i pouzdanim dijagnostičkim kriterijima poput

„*American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV), „*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*“ (NINCDS-ADRDA), “*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*“ (NINDS-AIREN) i Međunarodne klasifikacije bolesti (ICD-10) (27).

Vrste intervencija

1. ginseng u usporedbi s placebom

2. ginseng i standardno liječenje u usporedbi s placebom i standardnim liječenjem

Ispitivanja su uključena neovisno o dozi, načinu primjene ili trajanju intervencije. Standardno liječenje se sastoji od funkcionalnih vježbi, rehabilitacije, kućne njege bolesnika i antidementnih lijekova. Dodatno, u obzir su uzeti i preparati koji sadrže ginseng ili aktivne tvari ginsenga. Preparati su proizvodi na tržištu koji imaju navedene zdravstvene tvrdnje. To je učinjeno u svrhu povećanja vjerojatnosti da su uključeni proizvodi proizvedeni po prihvatljivim i pouzdanim standardima kakvoće. Ispitivanja kombinacije ginsenga s ginkgom nisu uzeta u obzir zbog mogućnosti da udio ginkga bude relativno velik i sam pokaže neuroprotektivno djelovanje (27).

Vrste mjerenih ishoda

Primarni ishodi:

Primarni mjere ishoda su kognitivne funkcije (pamćenje, koncentracija, neposredno prisjećanje, računanje, brzina obrade) mjereno psihometrijskim testovima kao „*Mini-Mental State Examination*“ (MMSE), „*Randt Memory Test*“ (RMT), „*Cognitive Subsection of the Alzheimer's Disease*“ (ADAS-Cog) ili prihvatljive alternative (27).

Sekundarni ishodi:

1. poremećaji ponašanja (agitacija, anksioznost, nemir) korištenjem validiranih ljestvica kao što je „*Neuropsychiatrist Instrument*“ (NPI) i „*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*“ (CMAI)

2. obavljanje aktivnosti svakodnevnog života mjereno validiranim ljestvicama (npr. *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL))

3. ukupni dojam o promjeni (kliničke promjene ili promjene težine bolesti) općim ljestvicama kao *The Clinical Global Impression of Change* (ADCS-CGIC) i subjektivno mišljenje članova obitelji ili njegovatelja

4. kvaliteta života mjereno prepoznatim i validiranim ljestvicama kvalitete života

5. opterećenje njegovatelja

6. institucionalizacija

7. smrt

8. prihvatljivost postupka mjereno odustajanjem od ispitivanja

9. učestalost i težina neželjenih događaja (27).

3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija

Elektroničko pretraživanje

Ispitivanja su pronađena pretragom specijaliziranog registra koji se zove *Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* izvršenom 24 veljače 2009. godine koristeći sljedeće izraze: ginseng, panax, ginseng, ginsan, „Jen Shen“, shinseng, Renshen, schinseng, ninjin, gingilone, panax*, ginsen*, panaxoside*, ginsenoside*, ginseng saponin, protopanaxa*, protopanaxadiol, protopanaxatriol, panaxagin, ginsenol i ginsenine (27).

Registar sadrži zapise iz sljedećih baza podataka:

Zdravstvene baze:

CENTRAL (The Cochrane Library 2009, Issue 1)

MEDLINE (1966 do 2008/07)

Embase (1980 do 2008/07)

PsycINFO (1887 do 2008/07)

CINAHL (1982 do 2008/07)

SIGLE (Grey Literature in Europe) (1980 do 2008/07)

LILACS (http://www.bireme.br/cgi-bin/ wxislind.exe/iah/online/) (Latin American and Caribbean Health Science Literature): zadnja pretraga srpanj 2008.

Zbornici radova s konferencija:

ISTP (http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi) (Index to Scientific and Technical Proceedings) (do lipnja 2008)

INSIDE (BL database of Conference Proceedings and Journals) (do lipnja 2000).

Disertacije:

Index to Theses (formerly ASLIB) (http://www.theses.com/) (UK and Ireland theses) (1716 to 11 August 2006)

Australian Digital Theses Program (http://adt.caul.edu.au/): (posljednje ažuriranje 24. ožujak 2006)

Canadian Theses and Dissertations (http:/ /www.collectionscanada.ca/thesescanada/index-e.html): 1989 do 28 kolovoza 2006)

DATAD - Database of African Theses and Dissertations (http:// www.aau.org/datad/backgrd.htm)

Dissertation Abstract Online (USA) (http://wwwlib.umi.com/ dissertations/gateway) (1861 do 28. kolovoza 2006)

Ispitivanja u tijeku:

UK:

National Research Register (http://www.update-software.com/ projects/nrr/) (posljednje pregledano izdanje 3/2006)

ReFeR (http://www.refer.nhs.uk/ViewWebPage.asp? Page=Home) (posljednja pretraga 30. kolovoza 2006)

Current Controlled trials: Meta Register of Controlled trials (mRCT) (http://www.controlled-trials.com/) (posljednja pretraga 30. kolovoza 2006)

ISRCTN Register

Action medical research

Kings College London

Laxdale Ltd

Medical Research Council (UK)

NHS Trusts Clinical Trials Register

National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme (HTA)

National Health Service Research and Development Programme

'Time-Limited' National Programmes

National Health Service Research and Development Regional Programmes

The Wellcome Trust Stroke Trials Registry (http://www.strokecenter.org/trials/ index.aspx) (posljednja pretraga 31. kolovoz 2006)

Nizozemska:

Nederlands Trial Register (http://www.trialregister.nl/trialreg/ index.asp) (posljednja pretraga 31. kolovoz 2006)

SAD/Međunarodna

ClinicalTrials.gov (http://www.ClinicalTrials.gov) (posljednja pretraga 31. kolovoz 2006)

IPFMA

Clinical trials Register: www.ifpma.org/clinicaltrials.html.

Pretražene baze podataka unutar ovog registra su http:/ /www.controlled-trials.com/isrctn, http://www.ClinicalTrials.gov i http://www.centerwatch.com/. ISRCTN registar i Clinicaltrials.gov su pretraženi odvojeno.

The IFPMA Trial Results baze pretražuju široko mnoštvo izvora među kojima su:

http://www.astrazenecaclinicaltrials.com

http://www.centerwatch.com

http://www.clinicalstudyresults.org

http://clinicaltrials.gov

http://www.controlled-trials.com

http://ctr.gsk.co.uk

http://www.lillytrials.com

http://www.roche-trials.com

http://www.organon.com

http://www.novartisclinicaltrials.com

http://www.bayerhealthcare.com

http://trials.boehringer-ingelheim.com

http://www.cmrinteract.com

http://www.esteve.es

http://www.clinicaltrials.jp

Ovaj dio IPFMA je pretražen i bio ažuriran posljednji put 4. rujna 2006.

Lundbeck Clinical Trial Registry (http:// www.lundbecktrials.com) posljednja pretraga 15. kolovoza 2006)

Forest Clinical trial Registry (http:// www.forestclinicaltrials.com/) (posljednja pretraga 15. kolovoza 2006) (27).

Pretraga ostalih izvora:

Osim spomenutih pretraženi su i sljedeći izvori: China National Knowledge Infrastructure (1979 do 2009), VIP Chinese Science and Technique Journals Database (1989 do 2009), Wanfang Data (1989 do 2009), The Chinese Clinical Trials Register, ProQuest Health and Medical Complete (1980 do 2009), BIOSIS Previews (2001 do 2009) i Google do veljače 2009. (27)

Sve pronađene publikacije pretražene su u svrhu pronalaska dodatnih izvora (27).

3.3. Analiza podataka

Metodološka kvaliteta studija ocijenjena je pomoću sljedećih karakteristika:

Metoda randomizacije:

A – adekvatne informacije o generiranju sekvence ostvarene upućivanjem na objavljenu listu nasumičnih brojeva ili listu nasumičnih dodjela stvorenih računalno, centralnom randomizacijom, ponavljanim bacanjem novčića, kocki, ždrijebom, miješanjem karata ili omotnica prije početka ispitivanja se smatraju niskim rizikom pristranosti.

B – nedovoljne informacije o procesu generiranju sekvence i koji samo spominju nasumičnost se smatraju nejasnim rizikom pristranosti.

C – nekakve sustavne ili „kvazi-nasumične“ metode korištene u procesu generiranja sekvence kao što su na temelju datuma rođenja, pristupa ispitivanju, bolničkog ili kliničkog evidencijskog broja se smatraju visokim rizikom pristranosti (27).

Prikrivanje razvrstavanja:

A – adekvatne mjere prikrivanja razvrstavanja tako da sudionici ni istraživači koji vrše upis ne mogu predvidjeti podjelu, na primjer centralna randomizacija od strane treće stranke, rednim brojevima označeni identični spremnici lijeka ili neprozirne, zapečaćene omotnice označene rednim brojevima se smatraju niskim rizikom pristranosti.

B – metoda prikrivanja nije opisana ili nije dovoljno detaljno opisana da omogući nedvosmislen sud se smatra nejasnim rizikom pristranosti.

C – bilo koje procedure prikrivanja koje se mogu predvidjeti prije dodjele kao otvorene liste nasumičnih brojeva se smatraju visokim rizikom pristranosti (27)

Zasljepljivanje:

A – bez zasljepljivanja, ali autori procjenjuju da nije vjerojatno da nedostatak zasljepljivanja utječe na ishod i mjere ishoda; zasljepljivanje ispitanika i ključnog osoblja osigurano i nije vjerojatno da će biti kompromitirano; ispitanici ili dio ključnog osoblja nije bio zaslijepljen, ali procjena ishoda su bile slijepe i nezasljepljivanje vjerojatno nije dovelo do pristranosti- smatraju se niskim rizikom pristranosti.

B – nedovoljno informacija onemogućava jasan da ili ne odgovor; studija ne opisuje taj ishod- smatraju se nejasnim rizikom pristranosti.

C – nema zasljepljivanja ili je ono nepotpuno i na ishode ili mjere ishoda je vjerojatno utjecao nedostatak zasljepljivanja; zasljepljivanje ključnih ispitanika i članova osoblja pokušano, ali vjerojatno probijeno; bilo ispitanici ili ključni članovi osoblja nisu bili zaslijepljeni i to je vjerojatno dovelo do pristranosti- smatraju se visokim rizikom pristranosti (27).

Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika:

A- Nizak rizik pristranosti: ispitivanja u kojima je moguća analiza po planiranom protokolu (engl. *intention-to-treat analysis*) i odustajanje/gubitak ispitanika je nisko.

B- Umjeren rizik pristranosti: ispitivanja u kojima je stopa isključenja bila oko 10% neovisno o korištenju analize po planiranom protokolu.

C – Visok rizik pristranosti: stopa isključenja najmanje 15% ili velike razlike u isključenju dviju grupa neovisno o upotrebi analize po protokolu (27).

Ispitivanja s visokim rizikom pristranosti su isključena (27).

3.4. Kvaliteta sustavnih pregleda

Za procjenu kvalitete pronađenih sustavnih pregleda korišten je R- AMSTAR obrazac. Svrha obrasca je kvantitativno ocijeniti nepristranost, pouzdanost i kvalitetu pregleda bodovanjem njegovih 11 najvažnijih karakteristika. Raspon bodova je od 1 do 4 što znači da pregled može biti ocijenjen s minimalno 11 bodova što znači da ni jedan kriterij nije zadovoljen, i maksimalnih 44 boda ako su svi zadovoljeni (56).

REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (56)

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. *population, intervention, comparison/prediction, outcome*).

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 najmanje dvije 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 i 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 <u>uključenih studija</u> 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-slijepe, placebom 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 smislena.

(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. *funnel plot* i druge dostupne testove).

(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. *Egger regression* test).

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 uključenih u sustavni pregled (27)

D'Angelo 1986 (57)

Metode	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje
Ispitanici	Država: Italija Okolnosti: monocentrično, Sveučilište u Paviji Broj randomiziranih ispitanika: 32 (muškarci) Broj ispitanika koji je dovršio studiju: 32 (muškarci) Dob (godine): 21,9 ± 1,6 (pokusna skupina), 21,7 ± 1,6 (kontrola) Masa (kg): 69,5 ± 8,4 (pokusna), 69,9 ± 10 (kontrola) Kriteriji uključenja: svi sudionici su studenti lokalnog sveučilišta i bili u dobroj tjelesnoj formi procijenjeno medicinskim pregledom i konvencionalnim laboratorijskim testovima Kriteriji isključenja: nisu navedeni Izvedba prije intervencije, mjerena psihometrijskim testovima, je bila slična u dvije grupe, s iznimkom vremena izborne reakcije koje je bilo duže u pokusnoj skupini.
Intervencije	Usporedba: G15 i placebo 1. G115 (Ginsana, Pharmaton S.A. Švicarska): 1 kapsula dva puta dnevno, uzeta u 8:00 i 13:00, odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200mg 2. Placebo kapsule s laktozom 3. Trajanje postupka: 12 tjedana
Ishodi	1. Tapping test 2. Vrijeme jednostavne reakcije 3. Vrijeme izborne reakcije 4. Test otkazivanja (engl. *cancellation test*) 5. Test zamjene brojeva simbolima 6. Mentalna aritmetika 7. Logično zaključivanje

	8. Podnošljivost	
Bilješke	1. Ova studija je prvo, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s ciljem ispitivanja učinka G115 na kognitivne funkcije zdravih dobrovoljaca 2. Promjene u početnim i konačnim rezultatima psihometrijskih testova nisu predložene u ovoj studiji 3. Studija nema adekvatan opis metode randomizacije i zasljepljivanja	
Rizik pristranosti		
Predmet	**Procjena autora**	**Opis**
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Tablica nasumičnih brojeva
Prikrivanje razvrstavanja?	Nejasno	Prikrivanje nije spomenuto i nije jasno postoji li prikrivanje sekvence
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	Istraživači i ispitanici su bili zaslijepljeni
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Da	Svi ispitanici su dovršili studiju

Sorensen 1996 (58)

Metode	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje
Ispitanici	Država: Danska Okolnosti: monocentrično, Odjel interne medicine, Gentofte sveučilišna bolnica Broj randomiziranih ispitanika: 127 Broj ispitanika koji je dovršio studiju: 112 (37 muškaraca) Dob (godine): 51,4 ± 7,9 (pokusna), 51,5 ± 9,1 (kontrola) Školovanje (godine): 10,5 ± 1,9 (pokusna), 10,2 ± 1,9 (kontrola) Više obrazovanje: 78% (pokusna), 82% (kontrola) Kriteriji uključenja: zdravi dobrovoljci stariji od 40 godina

	Kriteriji isključenja: teške bolesti, bolesti središnjeg živčanog sustava, zloupotreba alkohola ili droga, sudionici na terapiji psihoaktivnim lijekovima koji bi mogli ući u interakciju s ginsengom Za sve testove, s iznimkom testa selektivnog prisjećanja, početne vrijednosti dvaju skupina su bile slične i odgovarale gornjim granicama vrijednosti očekivanih za normalno funkcionirajuće osobe	
Intervencije	Usporedba Gerimax Ginseng Extract i placebo 1. Gerimax Ginseng Extract (Dansk Droge A/S, Ishoj, Danska): 400 mg dnevno. 2. Placebo: Inaktivni, teško topljivi kalcijev preparat identičan Gerimaxu 3. Trajanje: 8 do 9 tjedana	
Ishodi	1. Test vremena slušne jednostavne reakcije 2. Test vremena vizualne jednostavne reakcije 3.Finger-Tapping Test 4. D2 test 5. Test tečnosti 6. Test selektivnog prisjećanja 7. Test logičnog pamćenja i reprodukcije 8. Rey-Oestrich test složenog lika 9. Wisconsin test razvrstavanja karata 10. Podnošljivost	
Bilješke	1. Istraživanje je podržano subvencijom Dansk Droge A/S (Ishoj, Danska) 2. Opsežna baterija kognitivnih testova korištena je za ispitivanje kognitivnih funkcija zdravih, sredovječnih dobrovoljaca 3. Ispitivanju je nedostajao odgovarajući opis metode randomizacije 4. Nije spomenuto prikrivanje razvrstavanja	
Rizik pristranosti		
Predmet	**Procjena autora**	**Opis**
Adekvatno generiranje sekvence?	Nejasno	Šifra randomizacije je napravljen od strane farmaceuta kompanije i metoda stvaranja šifre nije jasna

Prikrivanje razvrstavanja?	Da	Šifra je ostala zaključana dok svi rezultati nisu bili obrađeni. Tek tada je otkriveno razvrstavanje ispitanika. Članovi kompanije nisu ni na kakav način bili uključeni u izvođenje ispitivanja i nisu imali nikakav pristup ispitanicima, testovima itd.
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	Ispitanici i voditelji studije su bili zaslijepljeni.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Da	15 (12%) je odustalo: 6 zbog bolesti i 9 iz nepoznatih razloga. Suradljivost je procijenjena postavljanjem upita sudionicima i brojanjem vraćenih tableta. Ni u kojem slučaju broj vraćenih tableta nije prešao 5% ukupnog broja distribuiranih tableta ispitanicima.

Sunram- Lea 2005 (59)

Metode	Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ukrižena studija s dva perioda
Ispitanici	Država: UK Okolnosti: jedan sveučilišni centar Broj randomiziranih ispitanika: 30 (15 muškarci) Broj ispitanika koji je dovršio studiju: podatak nije prikazan Dob (godine): 18- 25 (srednja vrijednost: 20) Kriteriji uključenja: Zdravi, mladi studenti koji ne uzimaju nikakve druge lijekove ili biljne pripravke. OD 30 sudionika, dvoje su bili „laki“ pušači (<5 cigareta dnevno i <5 tjedno). Ispitanici su se složili suzdržati od pušenja i konzumiranja kofeina i alkohola tijekom dana kad se vrši ispitivanje. Nisu dana nikakva druga dijetalna ograničenja. Kriteriji isključenja: nisu navedeni
Intervencije	Usporedba G115 i placeba 1. G115 (Pharmaton S.A., Švicarska): 400 mg 2. Placebo 3. Ispitanici su primili dvije kapsule identičnog izgleda, svaku ili s po

	200 mg G115 ili inertnog placeba, sa sedmodnevnim razdobljem ispiranja između intervencija 4. Trajanje: 2 dana	
Ishodi	1. Primarne mjere ishoda (a) Faktor kvalitete pamćenja (b) Faktor brzine pamćenja (c) Faktor brzine pozornosti (d) Preciznost pozornosti 2. Sekundarne mjere ishoda (a) Podfaktor radnog pamćenja (b) Podfaktor sekundarnog pamćenja (c) Ocjene CDR faktora	
Bilješke	1. Četvrti autor Petrini O je bio zaposlenik Pharmatona, proizvođača standardiziranog ginseng ekstrakta G115 korištenog u ispitivanju. 2. Ispitivanje je za cilj imalo evaluirati učinak ginsenga (400 mg) na kognitivne sposobnosti i raspoloženje mladih, zdravih dobrovoljaca. 3. Metode zasljepljivanja i neželjeni učinci G115 nisu navedeni.	
Rizik pristranosti		
Predmet	**Procjena autora**	**Opis**
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Osoba koja nije uključena u ispitivanje izvršila je randomizaciju koristeći tablicu randomizacije.
Prikrivanje razvrstavanja?	Nejasno	Nije navedeno
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	Ispitanici i upravitelji ispitivanja su bili zaslijepljeni.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Nejasno	Točan broj ispitanika koji je završio studiju nije dan. Ali, iz stupnjeva slobode parnog t-testa je zaključeno da su autori koristili broj randomiziranih ispitanika pri računanju rezultata.

Kennedy 2007 (60)

Metode	Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ukrižena studija s dva perioda
Ispitanici	Država: UK Okolnosti: jedan sveučilišni centar Broj randomiziranih ispitanika: 18 (5 muškaraca) Broj ispitanika koji je dovršio studiju: 16 Dob (godine): 38,31 ± 10,3 Kriteriji uključenja: Zdravi, mladi studenti koji ne uzimaju nedopuštene droge, OTC lijekove ili lijekove na recept s iznimkom, kod nekih ženskih dobrovoljaca, oralnih kontraceptiva. Ispitanici su postili preko noći i nisu konzumirali alkohol ni kofein 24 sata prije ispitivanja i apstinirali su od upotrebe psihoaktivnih proizvoda tijekom dana testiranja. Kriteriji isključenja: teški pušači (>5 cigareta dnevno) Nisu primijećene nikakve značajne razlike polaznih vrijednosti ispitivanja svih mjera ishoda unutar studije.
Intervencije	Usporedba korejskog ekstrakta *Panax ginsenga* i placeba 1. Korejski *Panax ginseng* ekstrakt (Cheong Kwan Jang, Korea ginseng Corporation, Seoul, Republika Koreja): 200 mg 2. Placebo: vanjski izgled identičan intervencijskom lijeku 3. Svaki ispitanik je primao 8 tjedana ili ginseng ili placebo, s četverotjednim razdobljem ispiranja između postupaka 4. Trajanje: 8 tjedana
Ishodi	1. *Computerised Drug Research* (CDR)- računalna baterija testova za procjenu kognitivnih sposobnosti 2. Zadatak radnog pamćenja (a) *Corsi Block Tapping Task* (b) Zadatak 3-back (c) Abecedno radno pamćenje 3. Subjektivni ishodi raspoloženja i kvalitete života (a) Bond Lader ljestvica raspoloženja (b) WHOQOL- BREF: Upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije

	4. parametri glukoze u krvi	
Bilješke	1. Ispitani su učinci ekstrakta korejskog ginsenga (200 mg) na kognitivne sposobnosti, glukoregulatorne parametre i ocjene subjektivnog raspoloženja i kvalitete života. 2. Nisu prikazane detaljne informacije o ekstraktu ginsenga 3. Nedostaju adekvatni opis randomizacije, zasljepljivanja, razlozi za odustajanje i neželjeni učinci ekstrakta korejskog ginsenga 4. Autori nisu analizirali rezultate prvog razdoblja ispitivanja nakon randomizacije jer se ne bi moglo interpretirati zbog male statističke snage	
Rizik pristranosti		
Predmet	**Procjena autora**	**Opis**
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Generator nasumičnih brojeva je razvrstao sudionike u dvije grupe.
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	Svi pripravci su pakirani i kodirani od strane nezainteresirane treće stranke koja je zadržala ključ za dekodiranje šifre za hitne slučajeve, ako dođe do bilo kakvih ozbiljnih neželjenih učinaka.
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	Ispitanici i svi ispitivači su bili zaslijepljeni.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Da	Dva ispitanika nisu uspjela dovršiti ispitivanje zbog razloga nevezanih uz intervenciju npr. jednostavno su odustali od studije i nije bilo vremena zamijeniti ih.

Kim 2008 (61)

Metode	Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana paralelna studija
Ispitanici	Država: Južna Koreja Okolnosti: jedan sveučilišni centar, Kyung Hee sveučilišni medicinski centar Broj randomiziranih ispitanika: 118 (42 muškarca)

	Broj ispitanika koji je dovršio studiju: 99 Dob (godine): 59,4 ± 5,1 (pokusna grupa), 59 ± 5 (kontrola) Školovanje (godine): 12,2 ± 3,4 (pokusna), 11,3 ± 2,9 (kontrola) Kriteriji uključenja: Kognitivno neoštećene odrasle osobe sa završenih 6 ili više godina edukacije i bez poteškoća u čitanju ili pisanju. Ocjena jednaka ili veća od 16,9 pri dobi od 65 do 84 godine ili 18,9 pri dobi 55 do 64 na memorijskom dijelu korejske *Dementia Rating Scale* (K-DRS) i ocjena jednaka ili veća od 24 na korejskoj verziji *Mini Mental State Examination* (MMSE-K). Kriteriji isključenja: Osobe koje imaju povijest neuroloških bolesti uključujući moždani udar, ozljede glave, psihijatrijske poremećaje (mentalna retardacija, shizofrenija, depresija, s preko 24 boda na Beck's Depression Inventory ljestvici), zlouporaba droga, ovisnost/zlouporaba alkohola, bolest ili kirurški zahvat koji bi mogao utjecati na apsorpciju lijekova su isključeni prije K-DRS i MMSE-K testa. Osobe liječene hormonima, antidepresivima ili drugim psihoaktivnim lijekovima, koji imaju interne medicinske probleme na krvnim testovima (s iznimkom stabilne hipertenzije ili liječenog dijabetesa mellitusa), s nestabilnim medicinskim stanjem, trudnice ili će ostati trudne, koje su pothranjene ili piju više od 8 šalica kave dnevno su isključene. Isključeni su sudionici koji su u proteklom mjesecu sudjelovali u drugim kliničkim ispitivanjima. Isključeni su i oni koji nisu uzeli više od 8 paketa lijeka tijekom bilo koja 2 tjedna studije. Nisu primijećene značajne razlike između početnih procjena svih mjera ishoda unutar studije.
Intervencije	Usporedba HT008-1 i placeba 1. HT008-1 (broj serije 001) (NeuMed Inc. Koreja): dvije vrećice dnevno s dnevnom dozom od 5200 mg (prosječno 100 mg/ kg). U ovoj studiji, HT008-1 je pripremljen kao tekućina sadržaja 2600 mg standardiziranog ekstrakta u vrećici s 30 mL otopine. 2. Placebo: dvije vrećice dnevno koje se nisu razlikovale u vanjskom izgledu (boja, veličina, miris ili okus) od HT008-1.

	3. Trajanje: 8 tjedana	
Ishodi	1. Wechslerova ljestvica pamćenja (*Wechsler Memory Scale-III*, WMS-III) (a) Logično pamćenje I (b) Logično pamćenje II (c) Verbalno asocijativno pamćenje I (engl. *verbal-paired associates*) (d) Verbalno asocijativno pamćenje II (e) Pamćenje nizova slova i brojeva (f) Raspon prostorne orijentiranosti (engl. *spatial span*) (g) Odloženo slušno prepoznavanje (engl. *auditory recognition delayed*) 2. Upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-QoL-BREF) (a) Cjelokupna kvaliteta života (b)Opće zdravlje (c) Fizičko zdravlje (d) Psihičko zdravlje (e) Društveni odnosi (f) Okolina 3. Podnošljivost	
Bilješke	Studiju su subvencionirali *Plant Diversity Research Center of 21st Century Frontier Research Program* (Ministarstvo znanosti i tehnologije, Koreja) i *Seoul R&D Program i Second Stage of Brain Korea 21 Project* (Ministarstvo obrazovanja, Koreja).	
Rizik pristranosti		
Predmet	**Procjena autora**	**Opis**
Adekvatno generiranje sekvence?	Da	Koristeći online servis www.randomizer.org
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	Koristeći online randomizacijski servis
Zasljepljivanje? Svi ishodi	Da	U svrhu analiziranja učinkovitosti zasljepljivanja, ispitanici su pitani kojoj grupi pripadaju. It rezultata se

		zaključilo da zasljepljivanje nije bilo kompromitirano.
Adresiranje nepotpunosti podataka? Svi ishodi	Da	Broj (i postotak) ispitanika koji su završili ispitivanje iz svake grupe: HT008-1 (50/59, 85%), placebo (49/59, 83%); Razlozi gubitka: HT008- 1 (4- gubitak ispitanika, 1- neželjeni učinci, 4- povreda protokola), Placebo (5- gubitak ispitanika, 2- neželjeni učinci, 3- povreda protokola)

Karakteristike isključenih studija (27)

Studija	**Razlog isključenja**
Wiklund 1994 (62)	Kognitivne funkcije nisu testirane.
Neri 1995 (63)	Broj ili postotak ispitanika koji su dovršili studiju nije dan pa nije bilo moguće izvuče relevantne podatke.
Sotaniemi 1995 (64)	Ni rezultati početnih mjerenja ni promjena od početnog nisu se mogli izvući iz istraživanja.
Thommessen 1996 (65)	Randomizacija nije bila spomenuta. Nisu se mogle dobiti dodatne informacije o generiranju sekvence od prvog autora.
Kennedy 2001 (66)	Podatci se nisu mogli izvući zbog ukrižene studije kompliciranog dizajna latinskog kvadrata.
Ellis 2002 (67)	Kognitivne funkcije nisu testirane.
Tian 2003a (68)	King's Brain pill je pripravak koji sadrži ginseng kao glavni sastojak. Menadžer prodaje Henan Wanxi Pharmaceutical Company je rekao na taj pripravak nije stavljen na tržište. Kliničke informacije, osim ove studije, nisu pronađene iz akademskih baza podataka ni iz same kompanije.
Tian2003b (69)	Brain's King pill je preparat koji sadrži ginseng kao djelatnu tvar. Nije kontrolirano placebom, budući da je kontrola bio Duxil.
Tian 2003 (70)	Sažetak za azijsko- pacifički znanstveni forum o novim otkrićima o kardiovaskularnim bolestima i moždanom udaru. Identičan sažetku Tian 2003a.
Kennedy 2004 (71)	Križna studija dizajna latinskog kvadrata je uspoređivala druge intervencije osim ginsenga i isključena je zato što je bilo vrlo teško

	evaluirati efekt prijenosa (engl. *carry-over*) učinka drugih intervencija. Podatci se nisu mogli izvući iz kompliciranog dizajna ukrižene studije.
Reay 2005 (72)	Podatci se nisu mogli izvući zbog kompliciranog dizajna latinskog kvadrata ukrižene studije.
Reay 2006 (73)	Isključena su križna ispitivanja dizajna latinskog kvadrata koji su uspoređivali druge intervencije osim ginsenga iz razloga što je vrlo teško evaluirati efekt prijenosa učinka drugih intervencija. Nisu se mogli izvući podatci zbog kompliciranog dizajna studije.
Reay 2008 (74)	Objavljen je samo sažetak i nisu se mogli dobiti podatci od strane autora.
Heo 2008 (75)	U studiji nije bilo zasljepljivanja. Ispitivanje je usporedilo korejski crveni ginseng kao ađuvantnu terapiju konvencionalnim antidemencijskim lijekovima, nije kontrolirano placebom.
Lee 2008 (76)	Otvorena studija bez zasljepljivanja. Ginseng i kontrolna skupina su nastavile konvencionalnu terapiju, nije kontrolirano placebom.

Uključene studije (27)

Devet randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih studija (57-61, 63, 64, 66, 72) koje zadovoljavaju ulazne kriterije je pronađeno. Osam studija uključivalo je zdrave ispitanike (57-61, 64, 66, 72), a jedna studija uključivala je ispitanike koji su imali oštećenje pamćenja povezano s dobi (63).

Iz samo pet identificiranih studija (57-61) koje su ispitivale učinak ginsenga na zdravim ispitanicima su se mogli izvući podatci o djelotvornosti i uključeni su u pregled. Sva ispitivanja su izvršena u medicinskim centrima povezanim sa sveučilištima. Sorensen 1996 (58) je subvencionirana od strane Dansk Droge. Četvrti autor Sunram- Lea 2005 (59) je zaposlenik Pharmatona, proizvođača G115 korištenog u ispitivanju. Kim 2008 (61) je podržan subvencijom *Korea Plant Diversity Research Center of 21st Century Frontier Research Program* i subvencijom *Seoul R&D Program i Second Stage of Brain Korea 21 Project*.

Tri su paralelne studije (57, 58, 61), a dvije ukrižene s dva perioda (59, 60). Dvije studije su provedene u Ujedinjenom Kraljevstvu (59, 60) i po jedna u Italiji (57), Danskoj (58) i Republici Koreji (61). Prosječna dob ispitanika u tri studije je varirala od 20 do 31,3 godine (57, 59, 60), a u druge dvije studije (58, 61) od 51,4 do 59,4 godine.

Jedna studija je uspoređivala učinke HT008-1 (Neu Med, Seoul, Koreja), pripravka koji sadrži ginseng kao glavni sastojak s placebom (61). Četiri studije su uspoređivale učinke ekstrakta ginsenga s placebom (57-60). Od te četiri studije, dvije su ispitivale učinak G115 (Pharmaton S.A., Švicarska) (57, 59), jedna Gerimax Ginseng Extract (Dansk Droge, Danska, trenutno Orkla ASA Gerimax) (58) i ekstrakta korejskog ginsenga (Cheong Kwan Jang, Korea Ginseng Corporation, Seoul, Koreja) (60).

U svim uključenim ispitivanjima preparati ginsenga su primijenjeni oralno. G115, Gerimax Ginseng Extract i Cheong Kwan Jang su kapsule. HT008-1 je pripremljen kao tekućina u vrećici s 30 mL otopine. Dnevne doze ekstrakta ginsenga su varirale od 200 do 400 mg, dok je dnevna doza pripravka ginsenga HT008-1 bila 5200 mg. Četiri studije (57, 58, 60, 61) su ispitivale kronični efekt ginsenga s duljinom ispitivanja koja je varirali između osam do dvanaest tjedana. Jedna studija (59) je evaluirala akutni učinak ginsenga, s trajanjem ispitivanja svega dva dana.

Isključene studije (27)

15 studija je isključeno zbog:

1. nemogućnosti izvlačenja podataka o učincima ginsenga (63, 64, 66, 72)

2. nije randomizirano ispitivanje (65)

3. nije slijepo ispitivanje (75, 76)

4. nije placebom kontrolirano ispitivanje (69, 75, 76)

5. pripravak koji sadrži ginseng ili aktivne tvari ginsenga nije prisutan na tržištu kao pripravak sa zdravstvenim tvrdnjama (68-70)

6. isključena su križna ispitivanja dizajna latinskog kvadrata koja su ispitivala ostale tipove intervencija uz ginseng (71, 73)

7. nisu testirane kognitivne funkcije (62, 67)

8. objavljen je samo sažetak i nisu se mogli dobiti podatci od autora (74).

4.1.2. Rizik od pristranosti u uključenim studijama

Razvrstavanje

Tablica nasumičnih brojeva korištena je za stvaranje sekvence razvrstavanja u studiji D'Angelo 1986 (57). Za Sorensen 1996 (58), šifra randomizacije napravljena je od strane farmaceuta kompanije i detalji metode su nejasni. Šifra je zadržana dok svi rezultati nisu bili obrađeni, tek tada je otkriveno razvrstavanje. Članovi kompanije nisu bili ni na koji način uključeni u provođenje ispitivanja i nisu imali nikakav pristup ispitanicima ili testnim procedurama. Osoba koja ne sudjeluje u istraživanju ručno je provela randomizaciju koristeći randomizacijsku tablicu u studiji Sunram-Lea 2005 (59). Za Kennedy 2007 (60) računalni generator nasumičnih brojeva je korišten za razvrstavanje ispitanika. Svi pripravci su pakirani i označeni od strane nezainteresirane treće stranke koja je zadržala ključ za dekodiranje u slučaju pojave ozbiljnih neželjenih učinaka. Za Kim 2008 (61), ispitanici su nasumično dodijeljeni preko online servisa www.randomizer.org.

Zasljepljivanje

Sva uključena ispitivanja bila su dvostruko slijepa. Metode zasljepljivanja tri studije (57, 59, 60) dobivene su korespondencijom s autorima. Zasljepljivanje je testirano i pokazano zadovoljavajućim u jednoj studiji (61).

Nepotpunost podataka ishoda

U D'Angelo 1986 (57), svi ispitanici su dovršili ispitivanje. Stopa odustajanja od studije je bila 12% (15/127) u Sorensen 1996 (58). Suradljivost u toj studiji je procijenjena postavljanjem upita ispitanicima i brojanjem vraćenih tableta i ni u kojem slučaju broj vraćenih tableta nije prešao 5% od ukupnog broja podijeljenog ispitanicima. Detaljni razlozi nesuradljivosti nisu prikazani. Za Sunram-Lea 2005 (59), nije naveden točan broj ispitanika koji su dovršili studiju. Ali iz stupnjeva slobode parnog t-testa zaključeno je da broj ispitanika uključenih u statističku analizu je bio jednak broju randomiziranih ispitanika. U Kennedy 2007 (60) dvoje ispitanika nisu dovršili studiju, ostavivši 16 ocjenjivih setova podataka. Razlozi nedovršetka nisu bili povezani s postupcima ispitivanja već su sudionici jednostavno odustali. 19 ispitanika (9 iz HT008-1, 10 iz placebo skupine) su isključeni iz Kim 2008 (61). Razlozi isključenja su sljedeći: HT008-1 (4- gubitak ispitanika, 1- neželjeni učinci, 4- povrede protokola), placebo (5- gubitak ispitanika, 2- neželjeni učinci, 3- povrede protokola). Stopa odustajanja ispitanika ove studije se čini relativno visokom (19/118). Ipak, 7 povreda protokola evidentno nije bilo povezano s upotrebom HT008-1 i placeba.

Efekti prijenosa učinka

Nikakva procjena rizika prijenosa nije učinjena u dva ukrižena ispitivanja (59, 60). Ginseng je jedna od kompleksnijih biljaka i sadrži više komponenti. Farmakokinetika ginsenga, uključujući vrijeme eliminacije, je kod ljudi slabo poznato. Dakle vrlo teško je suditi o adekvatnosti perioda ispiranja (engl. *washout period*). Mogućnost efekta prijenosa ne može biti u potpunosti isključena i može dovesti do podcjenjivanja veličine učinka.

4.1.3. Utjecaji intervencija

Za dva paralelna ispitivanja (57, 61) je izračunata srednja razlika i standardna devijacija promjene od početne do konačne procjene s obzirom da nije naznačena u izvještajima studija. Za dvije ukrižene studije (59, 60) samo su mjere ishoda gdje su rezultati parnog t-testa bili dostupni uključene u analizu. Izračunata je parna srednja razlika i standardna greška promjene ocjene iz početne do konačne procjene.

Primarni ishodi

Tablica 2. D'Angelo 1986 (57)

Mjera ishoda	**Rezultat**
Pozornost i koncentracija	MD (srednja razlika): 2,00 95% CI -1,76 do 5,76 P= 0,30
Brzina procesuiranja, mentalna aritmetika	MD: 0,12 95% CI 0,03 do 0,21 P= 0,0072
Brzina procesuiranja, logička dedukcija	MD: 0,02 95% CI -0,02 do 0,06 P= 0,37
Brzina procesuiranja, zamjena brojeva simbolima	MD: -1,00 95% CI -5,32 do 3,32 P= 0,65
Senzorimotorna funkcija, vrijeme izborne reakcije	MD: -0,01 95% CI -0,02 do -0,01 P<0,00001
Senzorimotorna funkcija, vrijeme vizualne jednostavne reakcije	MD: 0,0 95% CI -0,01 do 0,01 P= 1,0
Senzorimotorna funkcija, vrijeme slušne jednostavne reakcije	MD: 0,0 95% CI -0,01 do 0,01 P= 1,0
Motorne funkcije, tapping	MD: -8,00 95% CI -14,66 do -1,34 P= 0,019

Tablica 3. Sorensen 1996 (58)

Mjera ishoda	**Rezultat**
Pozornost i koncentracija, D2	MD: 4,00 95% CI -11,15 do 19,15 P= 0,60
Učenje i pamćenje, Selektivno prisjećanje	MD: 4,40 95% CI 0,82 do 7,98 P= 0,016
Učenje i pamćenje, logična memorija i reprodukcija	MD: 0,0 95% CI -0,74 do 0,74 P= 1,0
Učenje i pamćenje, Rey- Oestrich test složenog lika	MD: 0,20 95% CI -1,46 do 1,86 P= 0,81
Senzorimotorne funkcije, vrijeme slušne jednostavne reakcije (10 percentilni)	MD: -6,60 95% CI -15,72 do 2,52 P= 0,16
Senzorimotorne funkcije, vrijeme slušne jednostavne reakcije (50 percentilni)	MD: -9,80 95% CI -22,69 do 3,09 P= 0,14
Senzorimotorne funkcije, vrijeme vizualne jednostavne reakcije (10 percentilni)	MD: -3,70 95% CI -11,26 do 3,86 P= 0,34
Senzorimotorne funkcije vrijeme vizualne jednostavne reakcije (50 percentilni)	MD: -2,20 95% CI -11,63 do 7,23 P= 0,65
Motorne funkcije, finger-tapping (maksimum)	MD: -1,60 95% CI -3,67 do 0,47 P=0,13
Motorne funkcije, finger-tapping (50 percentilni)	MD: -2,50 95% CI -5,07 do 0,07 P= 0,057

Tablica 4. Kim 2008 (61)

Mjera ishoda	**Rezultat**
Wechsler Memory Scale-III, Logično pamćenje I	MD: 0,20 95% CI -0,62 do 1,02 P= 0,63

Wechsler Memory Scale-III, Logično pamćenje II	MD: -0,09 95% CI -0,95 do 0,77 P= 0,84
Wechsler Memory Scale-III, Verbalno asocijativno pamćenje I	MD: -0,46 95% CI -1,22 do 0,30 P= 0,24
Wechsler Memory Scale-III, Verbalno asocijativno pamćenje II	MD: -0,60 95% CI -1,31 do 0,11 P= 0,097
Wechsler Memory Scale-III, Pamćenje nizova slova i brojeva	MD: -0,76 95% CI -1,52 do 0,00 P= 0,049
Wechsler Memory Scale-III, Raspon prostorne orijentiranosti	MD: -0,23 95% CI -1,16 do 0,70 P= 0,63
Wechsler Memory Scale-III, Odloženo slušno prepoznavanje	MD: 0,38 95% CI -0,43 do 1,19 P= 0,36

Tablica 5. Kennedy 2007 (60)

Mjere ishoda	**Rezultati**
Radno pamćenje, Brzina izvođenja 3-Back zadatka (4. tjedan)	MD: -0,06 95% CI -0,10 do -0,02 P= 0,0038
Radno pamćenje, Brzina izvođenja 3-Back zadatka (8. tjedan)	MD: -0,06 95% CI -0,11 do -0,01 P= 0,016
Radno pamćenje, Corsi blok Digit span (4. tjedan)	MD: 0,28 95% CI -0,02 do 0,57 P= 0,069

Tablica 6. Sunram-Lea 2005 (59)

Mjera ishoda	**Rezultat**
Brzina pozornosti	MD: -25,61 95% CI -46,79 do -4,43 P= 0,018
Kontinuitet pozornosti	MD: -0,32 95% CI -1,65 do 1,01 P= 0,64
Kvaliteta pamćenja	MD: -2,28 95% CI -28,57 do 24,01 P= 0,87
Brzina pamćenja	MD: 28,17 95% CI -82,25 do 138,59

	P= 0,62
Radno pamćenje	MD: 0,05 95% CI -0,02 do 0,12 P= 0,19
Sekundarno pamćenje	MD: -2,33 95% CI -27,70 do 23,04 P= 0,86
CDR baterija testova, vrijeme izborne reakcije	MD: -22,09 95% CI -36,92 do -7,26 P= 0,0035

Sekundarni ishodi

Tablica 7. Ponašanje (Bond-Lader Visual Analogue Scales)

Mjera ishoda	**Kennedy 2007 (60)**	**Sunram- Lea 2005 (59)**
Raspoloženje, mirnoća	4. tjedan: MD: -9,31 95% CI -14,29 do -4,34, P= 0,00025 8. tjedan: MD: -5,91 95% CI -7,96 do -3,85, P<0,00001	MD: -1,88 95% CI -9,56 do 5,80, P= 0,63
Raspoloženje, pozornost	Nema podataka	MD: 1,20 95% CI -4,68 do 7,08, P= 0,69
Raspoloženje, zadovoljstvo	Nema podataka	MD: -0,63 95% CI -6,00 do 4,74, P= 0,82

Tablica 8. Kvaliteta života (WHOQOL-BREF)

Mjera ishoda	**Kim 2008 (61)**	**Kennedy 2007 (60)**
Ukupna kvaliteta života	MD: 0,18 95% CI 0,01 do 0,35, P= 0,039	Nema podatka
Opće zdravlje	MD: 0,34 95% CI 0,16 do 0,52, P= 0.00029	Nema podataka
Fizičko zdravlje	MD: 3,78 95% CI 0,21 do 7,35, P= 0,038	Nema podataka
Psihološko zdravlje	MD: 2,38 95% CI -1,17 do 5,93, P= 0,19	Nema podataka

Društvene veze	MD: 4,02 95% CI -0,42 do 8,46, P= 0,076	MD: 1,33 95% CI 0,43 do 2,24, P= 0,0040
Okolina	MD: 0,60 95% CI -2,83 do 4,03, P= 0,73	Nema podataka

4.1.4. Neželjeni učinci

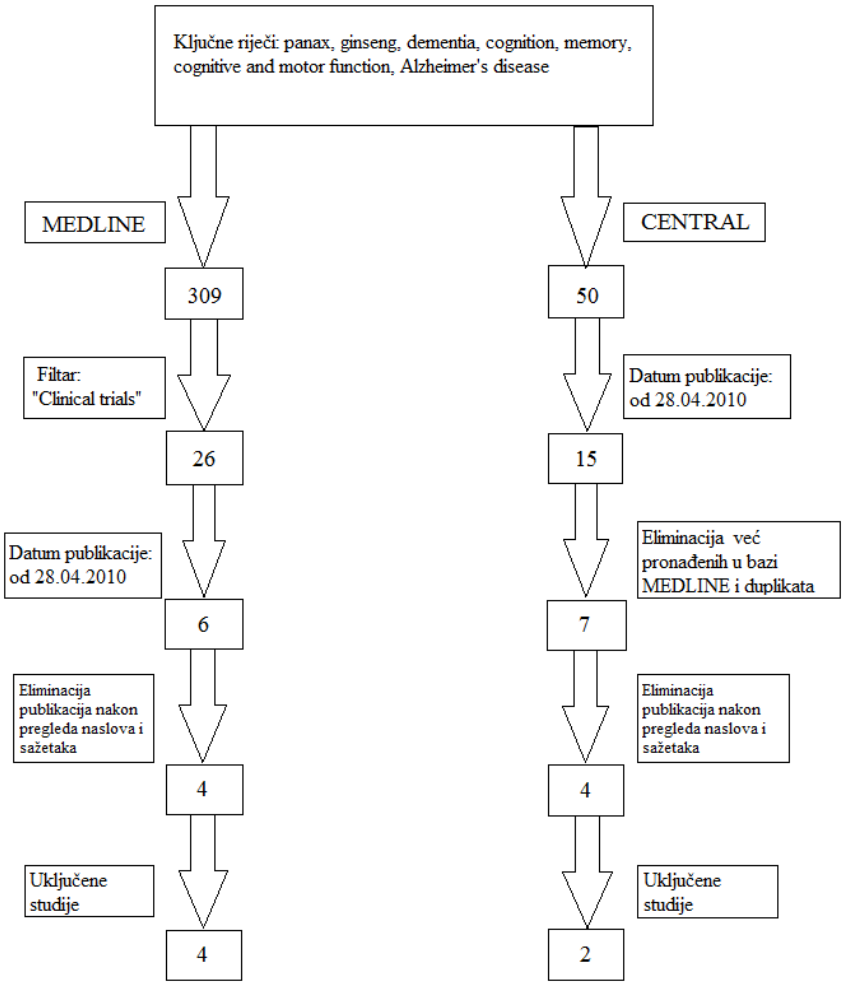
Neželjeni učinci nisu uočeni u dvije studije (57, 58). Neželjeni učinci nisu pronađeni ni u studiji Kennedy 2007 (60) temeljeno na informaciji dobivenoj od vodećeg autora. Treba spomenuti da rezultati jedne studije (61) koja je istraživala učinkovitost pripravka ginsenga HT008-1 otkrila neke neželjene učinke i u pokusnoj i placebo skupini uključujući glavobolju, vrtoglavicu, proljev, zatvor, povraćanje, želučane tegobe i dermatitis ili ekcem. Međutim nisu prijavljeni teži neželjeni učinci niti je otkrivena uzročna veza između terapije s HT008-1 i neželjenih učinaka.

4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

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

Pretraživanjem baze MEDLINE pronađeno je 309 radova. Filtrom „Clinical trials“ pronađeno je 26 kliničkih ispitivanja. Šest ispitivanja je objavljeno nakon posljednjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda (27) (28. travnja 2010). Pregledom sažetaka su izdvojena 4 ispitivanja kojima je poslije pregledan cjelokupni tekst u svrhu određivanja ispunjenja kriterija uključivosti. Sve četiri studije su uključene u ovaj pregled (Slika 3).

Pronađeno je 50 kliničkih pokusa nakon pretrage baze CENTRAL. Isključene su studije objavljene prije posljednjeg pregleda literature Cochrane članka (27), već pronađene na PubMed-u, duplikati te oni koji naslovom nisu odgovarali temi. Pronađene su 4 studije od kojih su dvije uključene u sustavni pregled, a preostale dvije su isključene (Slika 3).



Slika 3. Postupak pretraživanja baza MEDLINE i CENTRAL

Karakteristike studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (27) koje zadovoljavaju kriterije

Scholey 2010

Effects of American ginseng (Panax quinquefolius) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study (77)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ukriženo ispitivanje Randomizacija: nasumično korištenjem Latinskog kvadrata Prikrivanje razvrstavanja: kapsuliranje je provedeno od strane lokalne ljekarne; svaka pojedinačna terapija pripremljena je od strane nezainteresirane treće stranke koja nije sudjelovala u daljnjem

	provođenju studije Zasljepljivanje: ispitanici i istraživači su bili zaslijepljeni Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: nije opisano
Ispitanici:	Država: Australija Broj randomiziranih ispitanika: 32 (16 žena) Broj ispitanika završio studiju: nepoznat Dob: M= 25,2, SD= 4,97 Kriteriji uključenja: - zdravi, mladi dobrovoljci 18 do 40 godina - ne uzimaju droge ni lijekove (izuzev oralne kontracepcije), nepušači - nemaju poznate alergije na hranu - savjetovani da se suzdrže od konzumiranja vitamina, drugih biljnih preparata i bezreceptnih lijekova tijekom cijelog trajanja studije - na dan testiranja apstinirali od konzumacije alkohola, kofeina i energetskih napitaka - zahtijevalo se da najmanje 2h prije ispitivanja pojedu lagani doručak (tost ili žitarice). Kriteriji isključenja: zdravstvena stanja poput dijabetesa, hipoglikemije, psihičkih poremećaja, epilepsije, gastrointestinalnih poremećaja; uzimanje lijekova propisanih na recept; trudnice i dojilje. Nisu postojale razlike između rezultata mjera ishoda napravljenih prije početka terapije između ispitivanih grupa.
Intervencije:	Usporedba Cereboosta i placeba 1. Cereboost (Naturex, SAD): suhi ekstrakt američkog ginsenga standardiziran na 11,65% ginsenozida; 2 kapsule s po 100, 200 ili 400 mg na dan testiranja 2. Placebo: neprozirne kapsule maltodekstroze identične pokusnoj terapiji 3. Trajanje: 4 dana ispitivanja uz period ispiranja od 7 dana između svakog dana testiranja
Ishodi:	1. COMPASS kognitivna testna jedinica 2. Bond-Lader vizualno-analogna ljestvica 3.DASS (engl. *depression anxiety and stress scale*)

	4. Strat (engl. *state-trait anxiety inventory*) 5. Popis simptoma 6. Mjerenje razine glukoze u krvi
Bilješke:	- ispitivanje akutnog učinka američkog ginsenga na kognitivne funkcije, raspoloženje i razinu glukoze u krvi na mladim, zdravim ispitanicima - ispitivanja su se vršila prije početka terapije te 1, 3 i 6 sati nakon uzimanja kapsula - nije poznato jesu li svi ispitanici dovršili studiju - studija je financirana od strane proizvođača ekstrakta, tri autora su zaposlenici Naturexa

Reay 2010

Panax ginseng (G115) improves aspects of working memory performance and subjective ratings of calmness in healthy young adults (78)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ukriženo ispitivanje Randomizacija: računalno generiranje nasumičnih brojeva kojim su ispitanici nasumično razvrstani na poziciju na Latinskom kvadratu Prikrivanje razvrstavanja: kapsule s aktivnim tvarima i placebom su identične po veličini, boji, prozirnosti i mirisu i dobivene od proizvođača; nezainteresirana treća stranka koja nije dalje sudjelovala u studiji pripremila je terapiju za svakog pojedinačnog ispitanika i zapečatila ih u spremnik označen samo šifrom ispitanika i brojem dana studije Zasljepljivanje: ispitanici i istraživači su bili zaslijepljeni Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: svi ispitanici su dovršili studiju, ali neki su bili isključeni iz pojedinih ispitivanja zbog greške u prikupljanju podataka: 2 u zadatcima Corsi blok i odloženog prepoznavanja riječi, 6 u N-back zadatku i 7 u zadatku stvaranja nasumičnih brojeva
Ispitanici:	Država: UK

	Broj ispitanika: 30 (15 muškaraca) Broj ispitanika završio studiju: 30 Dob: M= 22,87, SD= 4,01 Kriteriji uključenja: mladi zdravi dobrovoljci - ne uzimaju bezreceptne pripravke, ilegalne droge ni lijekove na recept (s iznimkom oralnih kontraceptiva) - 4 ispitanika su bili „laki“ pušači (<3 dnevno) i složili su se ne pušiti na dane testiranja - ne konzumirati alkohol i kofein 12h prije početnog testiranja i izbjegavati pripravke s kofeinom na dan testiranja Kriteriji isključenja: srčane bolesti, hipotenzija, respiratorni poremećaji, epilepsija, panični napadaji i dijabetes; teški pušači (>10 dnevno) Veličina uzorka je temeljena na prethodnim ispitivanjima kojima je uspješno pokazan značajan učinak G115 u zdravoj mladoj populaciji koristeći 20 do 30 ispitanika. Nije bilo značajne razlike u početnim vrijednostima ni jedne mjere ishoda prvog i osmog dana svakog perioda studije
Intervencije:	Usporedba G115 i placeba 1. G115 (Pharmaton SA, Lugano, Švicarska): 4 kapsule s ukupno 200 ili 400 mg tijekom 8 dana 2. placebo jednak aktivnoj terapiji 3. 3 perioda s po 8 dana terapije i 6 dana perioda ispiranja između svakog perioda
Ishodi:	1. Radno pamćenje: a) računalni Corsi blok tapping test b) N-blok zadatak c) Zadatak stvaranja nasumičnih brojeva 2. Bond-Lader VAS ljestvica raspoloženja
Bilješke:	- ispitivanje akutnih i subkroničnih učinaka korejskog ginsenga na mlade, zdrave dobrovoljce - testiranja 1. i 8. dana svakog perioda prije davanja terapije te 1, 2.5 i 4 sata nakon - pacijenti su primali terapiju svaki dan ujutro s tim da su za 1. i 8. dan

	dobili u laboratoriju nakon izvršenih početnih testiranja - dio ispitanika isključen iz pojedinih testova zbog pogreške u prikupljanju podataka- za dvije mjere ishoda je gubitak bio značajan (7/30 ili 23,3% i 6/30 ili 20%) - studija provedena uz financijsku pomoć proizvođača G115, Pharmatona - sponzor nije sudjelovao u dizajnu studije, prikupljanju podataka, analizi, interpretaciji, pisanju članka ili odluci o objavljivanju

Chen 2012

HT1001, a proprietary North American ginseng extract, improves working memory in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study (79)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Randomizacija: provedena računalno Prikrivanje razvrstavanja: nije detaljno opisano Zasljepljivanje: ispitanici i ispitivači su bili zaslijepljeni Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: 3 ispitanika (2 iz HT1001 i 1 iz kontrolne skupine) su isključena iz analize iz razloga što nisu ispunili test pamćenja vizualnih uzoraka pri svom drugom testiranju.
Ispitanici:	Država: Kina, Hong Kong Broj randomiziranih ispitanika: 64 (32 HT1001 i 32 placebo) Broj ispitanika završio studiju: 64 Dob: HT1001: M= 43,13, SD= 8,50; Placebo: M= 43,69, SD= 7,79 Spol: HT1001: 27 muškaraca; Placebo: 24 muškarca Edukacija (godina): HT1001: M= 9,91, SD= 3,55; Placebo: M= 8,50, SD= 3,09 Trajanje bolesti (godine): HT1001: M= 18,28, SD= 8,33; Placebo: M= 20,84, SD= 9,73 Doza antipsihotika (ekvivalent klozapina, mg): HT1001: M= 964,54, SD= 947,92; Placebo: M= 1192,95, SD= 1112,39

	Kriteriji uključenja: ispitanici sa stabilnom shizofrenijom (bez značajne promjene medikacije ili simptoma u posljednja 3 mjeseca) dobi od 18 do 55 godina dijagnosticirani prema DSM-IV kriterijima i na temelju podataka iz njihovih medicinskih kartona Kriteriji isključenja: - značajni psihički poremećaji u povijesti bolesti, mentalna retardacija, zloupotreba opojnih droga, nedavna elektrokonvulzivna terapija (unutar 2 godine) - promjena medikacije, nepoznata suradljivost, ispitanici pod rizikom zbog nasilja ili mogućnosti samoubojstva Skupine ispitanika se nisu razlikovale po demografskim podatcima, težini simptoma bolesti ni nuspojavama liječenja. Razlike nije bilo ni u ukupnom kognitivnom profilu i radnom pamćenju prije početka ispitivanja.
Intervencije:	Usporedba standardne terapije shizofrenije + HT1001 i stand. terapije + placebo 1.HT1001 (Afexa Life Sciences Inc., Edmonton, Kanada): ekstrakt američkog ginsenga, jedna kapsula od 100 mg (odgovara 500 mg osušenog korijena američkog ginsenga) dva puta dnevno uz uobičajenu terapiju 2. Placebo: 2 kapsule dnevno uz uobičajenu terapiju 3. Trajanje: 4 tjedna
Ishodi:	1. Radno pamćenje: a) Pamćenje nizova slova i brojeva b) Pamćenje vizualnih uzoraka (engl. *visual pattern test*) 2. Klinički simptomi shizofrenije: a) PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*): Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma b) MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scales*): Montgomery- Asbergova ljestvica ocjene depresije c) AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*): Ljestvica abnormalnih nevoljnih pokreta d) *Barnes Akathisia Rating Scale*: Barnesova ljestvica ocjene akatizije e) Simpson-Angus ljestvica

	3. Pozadine ispitanikovih kognitivnih funkcija, mjerena prije terapije u svrhu određivanja ukupnog kognitivnog profila, nije mjerena nakon terapije ginsengom
Bilješke:	- ispitivan utjecaj američkog ginsenga na radno pamćenje ispitanika sa stabilnom shizofrenijom nakon 4 tjedna terapije - nedostaje detaljni opis prikrivanja razvrstavanja ispitanika - 3 ispitanika su uklonjena iz analize testa pamćenja vizualnih uzoraka, razlog je što nisu ponovno pristupili testu nakon terapije - ispitivanje je subvencionirala Alexa Life Sciences, proizvođač HT1001 ekstrakta

Ossoukhova 2015

Improved working memory performance following administration of a single dose of American ginseng (Panax quinquefolius L.) to healthy middle-age adults (80)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ukriženo ispitivanje s 2 perioda Randomizacija: provedena računalno Prikrivanje razvrstavanja: želatinozne kapsule s ekstraktom ginsenga i placebom identičnog izgleda, okusa i mirisa; individualne terapije pripremane su od strane nezainteresirane treće stranke koja nije dalje sudjelovala u provođenju studije Zasljepljivanje: ispitanici i osoblje su bili zaslijepljeni Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: dvoje ispitanika se povuklo iz studije- 1 zbog neželjenih djelovanja, a drugi iz razloga nevezanih uz samu studiju i isključeni su iz analize; iz analiza su isključeni ispitanici čiji rezultati su varirali više od 3 standardne devijacije srednje vrijednosti
Ispitanici:	Država: Australija Broj randomiziranih ispitanika: 54 (22 muškarca) Broj ispitanika završio ispitivanje: 52 (22 muškarca) Dob: M= 51,63, SD= 6,47

	Edukacija (godina): M= 16,60, SD= 3,04 Masa (kg): M= 71,15, SD= 14,23; Visina (cm): M= 169,65, SD= 10,94 MMSE: M= 29,23, SD= 0,81; DASS: M= 27,35, SD= 4,26 STAI: M= 35,85, SD= 9,34 Kriteriji uključenja: - zdravi sredovječni dobrovoljci bez kognitivnih oštećenja ispitano MMSE testom (rezultat >27) te nisu imali tri negativna afektivna stanja: depresiju, anksioznost i stres (određeno DASS i STAI testovima) - ispitanici su se složili suzdržati primjene vitaminskih, drugih biljnih i bezreceptnih pripravaka za vrijeme trajanja studije - na dan ispitivanja suzdržali su se konzumacije alkohola, kofeina i energetskih napitaka Kriteriji isključenja: - uzimanje droga i lijekova (iznimka oralna kontracepcija) - hipoglikemija, dijabetes, psihijatrijski poremećaji, epilepsija, gastrointestinalni poremećaji, uzimanje lijekova na recept - trudnoća i dojenje Nisu postojale nikakve razlike između rezultata mjera ishoda napravljenih prije početka terapije između ispitivanih skupina.
Intervencije:	Usporedba Cereboost i placebo: 1. Cereboost (Naturex, Avignon, Francuska): 1 kapsula s 200 mg standardiziranog ekstrakta američkog ginsenga na dan ispitivanja 2. Placebo: želatinozna, neprozirna kapsula s celuloznim praškom (mikrokristalinična celuloza) izgleda, okusa i mirisa identičnog pokusnoj terapiji 3. svaki ispitanik je pristupio testiranju u 3 navrata (1 za vježbu što nije ušlo u konačni rezultat te 2 testna) s razmacima od po 7 dana
Ishodi:	1. CDR (engl. *The Cognitive Drug Research*) baterija testova 2. COMPASS (engl. *Computerised Mental Performance Assessment*) baterija testova 3. Bond-Lader vizualno-analogna ljestvica raspoloženja 4. Razina glukoze u krvi 5. Podnošljivost

Bilješke:	- ispitivanje akutnog učinka američkog ginsenga na zdravim, sredovječnim ispitanicima - testiranja su se vršila tokom 2 dana s periodom ispiranja 7 dana, najprije prije uzimanja terapije, a zatim 1, 3 i 6 sati nakon - dvoje ispitanika se povuklo iz studije- 1 zbog neželjenih djelovanja povezanih s primjenom aktivne terapije, a drugi iz razloga nevezanih uz samu studiju i isključeni su iz analize - iz analiza su isključeni ispitanici čiji rezultati su varirali više od 3 standardne devijacije srednje vrijednosti - ispitivanje je subvencionirao Naturex, proizvođač Cereboosta, - tri autora su ili su bili zaposlenici Naturexa, (Meyer, Scholey, Ibarra); Scholey je primao financijsku potporu za putovanja i konzultacije od strane Naturexa - Scholey, Wesnes i Pipingas su primali sredstva za istraživanje od proizvođača dodataka prehrani

Yeo 2012

Effects of Korean Red Ginseng on Cognitive and Motor Function: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial (81)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje Randomizacija: nije opisana metoda randomizacije Prikrivanje razvrstavanja: metoda nije opisana Zasljepljivanje: u radu je ispitivanje opisano kao dvostruko slijepo Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: svi završili ispitivanje, nepoznat broj ispitivanja P300 ERP-a je odbačeno zbog pojave artefakata
Ispitanici:	Država: Južna Koreja Pronađeno 20 ispitanika od kojih je, testom *Annet handedness*

	inventory, izdvojeno 15 dešnjaka koji su uključeni u studiju Broj randomiziranih ispitanika: 15 (8 ginseng, 7 placebo) Broj ispitanika završio studiju: 15 Dob (godine): 19- 25 Kriterij uključenja: mladi, zdravi dobrovoljci 19- 25 godina - upućeni na suzdržavanje od primjene lijekova i prekomjerne konzumacije alkohola tijekom trajanja studije Kriteriji isključenja: kognitivni problemi i psihijatrijski poremećaji- određeno razgovorom s psihijatrom
Intervencije:	Usporedbe korejskog crvenog ginsenga i placeba 1. Korejski crveni ginseng: 1500 mg tri puta dnevno (dnevna doza 4500 mg) u tabletama od 300 mg 2. placebo: nije opisan 3. trajanje terapije: 2 tjedna
Ishodi:	1. kognitivne i motoričke vještine Vienna test sustavom (verzija IX) 2. promjena P300 ERP
Bilješke:	- ispitivan učinak korejskog crvenog ginsenga na kognitivne i motoričke funkcije mladih zdravih ispitanika poslije uzimanja ukupne dnevne doze od 4500 mg tijekom 2 tjedna - malen uzorak od svega 15 ispitanika - nema opisa metode randomizacije, zasljepljivanja i prikrivanja razvrstavanja ispitanika - nisu spomenuti neželjeni učinci - nije opisan placebo - nepoznat broj ispitivanja ERP potencijala je odbačen zbog pojave artefakata - studija subvencionirana od strane „The Korean Society of Ginseng“

Park 2013

A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial of Korean ginseng as a functional food in mild cognitive impairment (82)

Metode:	Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje Randomizacija: nema opisa Prikrivanje razvrstavanja: nema opisa Zasljepljivanje: u radu je ispitivanje opisano kao dvostruko slijepo Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika i nepotpunost podataka: nepoznato
Ispitanici:	Država: Južna Koreja Broj randomiziranih ispitanika: 90 Broj ispitanika završio studiju: nepoznato Demografski podatci: nisu dostupni Kriteriji uključenja: zdravi ispitanici s blagim kognitivnim oštećenjem Kriteriji isključenja: nepoznati
Intervencije:	Usporedba korejskog ginsenga i placeba 1. Korejski ginseng: 3g dnevno 2. Placebo: nije opisan 3. Trajanje terapije: 6 mjeseci
Ishodi:	1. Korejska verzija *Mini-Mental Status Examination* (K- MMSE) 2. Korejska verzija *Instrumental Activities of Daily Living* (K-IADL) 3. SNSB (*Seoul Neuropsychological Screeening Battery*)
Bilješke:	- pronađen samo sažetak s konferencije - ispitivanje učinka korejskog ginsenga na dobrovoljcima s blagim kognitivnim oštećenjem nakon 6 mjeseci terapije s 3g ginsenga - nisu dostupni opisi metoda randomizacije, zasljepljivanja, gubitak ispitanika i potpunost podataka, demografski podatci, upotrjebljeni placebo

Tablica 9. Rezultati Scholey 2010 (77)

Primarne mjere ishoda	**Glavni učinak terapije**	**Statistički značajan učinak doza ginsenga u točkama mjerenja (1, 3 i 6 h nakon terapije):**
Neposredno prisjećanje riječi	F= 4,41, P= 0,006	100 mg: 6h: t= 3,212, P= 0,003

	Interakcija terapija x vrijeme: F= 3,183, P= 0,006	200 mg:- 1h: t= 3,206, P= 0,003 - 3h: t= 3,313, P= 0,002 - 6h: t= 3,407, P= 0,002 400 mg: 1 h: t= 3,15, P= 0,003
Vrijeme izborne reakcije, preciznost	F= 3,223, P= 0,03	100 mg: -1 h: t= 3,03, P= 0,006 - 3 h: t= 2,109, P= 0,047 - 6 h: t= 2,117, P= 0,046 200 mg: 6 h: t= 2,066, P= 0,048 400 mg: 1 h: t= 4,6, P< 0,001
Brzina numeričkog radnog pamćenja	F= 4,39, P= 0,007	200 mg: - 1 h: t= 2,155, P= 0,039 - 3 h: t= 2,73, p= 0,011 - 6 h: t= 3,07, P= 0,005
Abecedno radno pamćenje	F= 3,22, P= 0,04	100 mg: - 1 h: t= 2,13, P= 0,041 - 3 h: t= 2,28; P= 0,03 - 6 h: t= 2,09, P= 0,045 400 mg: - 1 h: t= 2,24, P= 0,033 - 3 h: t= 2,17, P= 0,038 - 6 h: t=2,20, p= 0,036
Corsi blok	F= 2,295, P= 0,04	100 mg: -1 h: t= 2,18, P= 0,037 - 3 h: t= 2,50, P= 0.019 - 6 h: t=2,40, p=0,023 200 mg: - 1 h: t= 2,21, P= 0,035 - 3 h: t= 2,57, P= 0,015 - 6 h: t= 2,57, P= 0,015 400 mg: - 1 h: t= 2,33, P< 0,027 - 3 h: t= 2,11, P= 0,042 - 6 h: t=3,41, p= 0,002
Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim primarnim mjerama ishoda.		
Sekundarne mjere ishoda	**Interakcija terapija x vrijeme**	
Mirnoća- Bond-Lader ljestvica	F= 2,345, P= 0,04	100 mg: - 3 h: t= 3,34, P= 0,002 - 6 h: t=3,80, P= 0,001
Ostale mjere raspoloženja mjerene Bond-Lader ljestvicom nisu pokazale statistički značajnu		

razliku. Razlike nije bilo ni na razinu glukoze u krvi ni u ostalim sekundarnim mjerama ishoda.

Tablica 10. Rezultati Reay 2010 (78)

Primarne mjere ishoda	**Glavni učinak terapije F**	**Učinak doza u različitim vremenskim točkama mjerenja**
3 back, vrijeme odziva (akutni učinak)	F(2, 92)= 5,64, p= 0,006	400 mg dovelo do značajno bržeg vremena odziva 2.5 h nakon doze 1. (t(92)= 2,30, p= 0,023; d= 0.3) i 8. dana (t(92)= 3,37, p= 0,001; d= 0,5).
		200 mg značajno smanjila vrijeme odziva 1. dana nakon 1 h (t(92)= 3,664, p= 0,0004; d= 0,6), 2.5 h (t(92)= 2,021, p= 0,046; d= 0,3) i 4 h (t(92)= 3,046, p= 0,003; d= 0,5) te 8. dana 1 h (t(92)= 3,938, p= 0,004; d= 0,4) i 2.5 h (t(92)= 4,017, p= 0,0001; d= 0,6).
3 back, indeks osjetljivosti (akutni učinak)	F(2, 92)= 6,57, p= 0,003	400 mg značajno poboljšalo indeks osjetljivosti 1.dana 1 h (t(92)= 4,229, p= 0,00006; d= 0,7), 2.5 h (t(92)= 5,15, p= 0,0000015; d= 0,9) i 4 h (t(92)= 4,866, p= 0,000005; d= 0,8) te 8. dan 1 h (t(92)= 4,384, p= 0,00003; d= 0,9), 2.5 h (t(92)= 4,38, p= 0,00003; d= 0.6) i 4 h (t(92)= 2,91, p= 0,004; d= 0,6).
		200 mg je dovelo do značajnog pogoršanja indeksa 8. dana 4 h nakon uzimanja doze (t(92)= 2,25, p= 0,02; d= 0,5).
Nije bilo statističkog značajnog akutnog učinka terapije na ostale primarne mjere ishoda.		
Sekundarne mjere ishoda	**Glavni učinak terapije F**	**Učinak doza u različitim vremenskim točkama mjerenja**
Bond-Lader ljestvica- Mirnoća (akutni učinak)	F(2,116)= 4,64, p= 0,014	200 mg značajno poboljšalo ocjenu mirnoće 2.5 h (t(116)= 2,56, p= 0,012; d= 0,5) i 4 h (t(116)= 4,99, p<0,0001; d= 0,9) 1. dana ispitivanja te 1 h (t(116)= 2,21, p= 0,029; d= 0,6) i 4 h (t(116)= 2,46, p= 0,015; d= 0,5) 8. dana.

		400 mg je dovelo do poboljšanja 1. dana 2.5 h (t(116)= 2,74, p= 0,007; d= 0,5) i 4 h (t(116)= 4,57, p<0,0001; d= 0,8) nakon terapije.
Nije bilo statističkog značajnog akutnog učinka na ostale sekundarne mjere ishoda.		
Subkronični učinci terapije: Nije bilo statističkih značajnih učinaka ni na jednu mjeru ishoda.		

Tablica 11. Rezultati Chen 2012 (79)

Primarne mjere ishoda	**HT1001**		**Placebo**	
Radno pamćenje	Početna	Nakon terapije	Početna	Nakon terapije
Pamćenje nizova slova i brojeva	M= 4,13, SD= 1,10	M= 4,06, SD= 1,39	**M= 4,06, SD= 1,26**	**M= 3,65, SD= 1,17, P< 0,01**
Pamćenje vizualnih uzoraka	**M= 6,06, SD= 1,63**	**M= 6,73, SD= 1,80, P< 0,006**	M= 5,38, SD= 1,76	M= 5,77, SD= 1,91
Sekundarne mjere ishoda- klinički simptomi shizofrenije				
PANSS pozitivni	M= 10,69, SD= 4,03	M= 10,75, SD= 3,90	M= 11,53, SD= 4,61	M= 11,13, SD= 4,23
PANSS negativni	**M= 19,06, SD= 6,23**	**M= 18,59, SD= 6,57, P< 0,029**	**M= 19,13, SD= 6,27**	**M= 17,97, SD= 6,42, P< 0,022**
MADRS	M= 2,38, SD= 4,08	M= 2,53, SD= 5,61	M= 1,28, SD= 2,89	M= 0,59, SD= 1,78
AIMS	M= 1,75, SD= 3,25	M= 0,63, SD= 1,58	M= 2,41, SD= 5,00	M= 1,88, SD= 4,85
Barnes	M= 0,56, SD= 1,39	M= 0,34, SD= 1,26	M= 0,13, SD= 0,71	M= 0,28, SD= 0,96
Simpson- Angus ljestvica	**M= 3,00, SD= 4,03**	**M= 1,66, SD= 2,62, P< 0,015**	M= 2,75, SD= 3,79	M= 2,13, SD= 3,67

Tablica 12. Rezultati Ossoukhova 2015 (80)

Primarne mjere ishoda	Početna vrijednost mjerenja- srednja vrijednost (SD)	Promjena od početne vrijednosti (SD)		
CDR testna baterija:		1 h	3 h	6 h
Neposredno prisjećanje riječi preciznost (%) - Placebo	41,69 (13,65)	- 1,96 (13,81)	- 4,05 (14,43)	- 1,57 (14,88)
- P. quinquefolius	44,05 (11,78)	- 6,80 (11,74)	- 5,49 (13,04)	- 7,97 (13,92)
Vrijeme jednostavne reakcije (ms) - Placebo	266,83 (42,36)	16,17 (27,12)	11,15 (30,53)	11,05 (23,47)
- P. quinquefolius	269,68 (45,01)	14,25 (25,64)	12,03 (21,76)	13,01 (27,84)
Digit vigilance preciznost (%) - Placebo	98,35 (1,95)	- 0,93 (5,21)	- 1,03 (4,45)	- 0,26 (3,15)
- P. quinquefolius	98,38 (2,23)	0,26 (2,23)	- 0,36 (3,29)	-0.77 (3,21)
Digit vigilance FA (n) - Placebo	1,03 (1,05)	- 0,54 (1,25)	- 0,34 (1,22)	- 0,40 (1,39)
- P. quinquefolius	0,76 (0,73)	-0.18 (1.00)	0.00 (1.11)	0.12 (1.33)
Digit vigilance, vrijeme reakcije (ms) - Placebo	413,60 (40,59)	6,78 (25,16)	2,18 (31,36)	8,27 (33,76)
- P. quinquefolius	413,92 (40,13)	3,63 (28,45)	9,58 (26,83)	6,61 (27,13)
Vrijeme izborne reakcije, preciznost (%) - Placebo	98,03 (1,97)	0,44 (2,07)	- 0,36 (2,70)	- 0,40 (2,46)
- P. quinquefolius	97,80 (1,84)	- 0,04 (2,66)	0,28 (2,52)	0,08 (2,99)
Vrijeme izborne reakcije (ms) - Placebo	454,80 (46,77)	12,29 (49,42)	6,02 (45,33)	16,37 (53,21)
- P. quinquefolius	458,90 (68,68)	4,31 (36,22)	4,20 (41,52)	8,02 (40,38)

Spacijalno radno pamćenje (indeks osjetljivosti) - Placebo - P. quinquefolius	0,96 (0,05)	- 0,05 (0,14)	**- 0,15 (0,35)**	- 0,09 (0,19)
	0,93 (0,09)	- 0,10 (0,29)	**- 0,01 (0,15), P= 0,0022**	- 0,02 (0,18)
Postoji značajna interakcija terapija x vrijeme indeksa osjetljivosti spacijalne radnog pamćenja: F(2,86)= 3,891, P= 0,024				
Spacijalno radno pamćenje, vrijeme reakcije (ms) - Placebo - P. quinquefolius	839,65 (210,58)	39,98 (243,36)	10.65 (270.00)	94.52 (367.73)
	865,66 (216,99)	2,73 (212,47)	17,48 (206,65)	34,78 (350,89)
Numeričko radno pamćenje (indeks osjetljivosti) - Placebo - P. quinquefolius	0,95 (0,04)	- 0,02 (0,08)	0,03 (0,08)	- 0,01 (0,09)
	0,95 (0,05)	0,01 (0,07)	0,00 (0,06)	0,00 (0,07)
Numeričko radno pamćenje, vrijeme reakcije (ms) - Placebo - P. quinquefolius	692,85 (130,85)	- 7,99 (79,82)	-15,45 (83,73)	- 17,90 (98,73)
	680,78 (115,17)	-10,13 (67,51)	- 28,34 (61,31)	- 15,57 (73,60)
Odloženo prisjećanje riječi preciznost (%) - Placebo - P. quinquefolius	30,06 (15,74)	- 8,13 (15,20)	- 12,00 (16,77)	- 10,13 (15,84)
	30,19 (12,17)	- 10,40 (11,12)	- 9,87 (12,51)	- 11,07 (12,53)
Prepoznavanje riječi (Indeks osjetljivosti) - Placebo - P. quinquefolius	0,63 (0,18)	0,00 (0,18)	- 0,09 (0,23)	- 0,05 (0,16)
	0,65 (0,17)	- 0,07 (0,23)	- 0,07 (0,22)	- 0,09 (0,20)
Prepoznavanja riječi, vrijeme reakcije (ms) - Placebo	848,01 (179,71)	12,54 (152,68)	6,41 (166,92)	- 8,16 (169,70)
	826,36 (169.01)	14,04	20,78	53,20

- P. quinquefolius		(115,92)	(118,40)	(180,00)
Prepoznavanje slika (Indeks osjetljivosti)	0,75 (0,18)	- 0,04 (0,16)	- 0,03 (0.20)	- 0,07 (0,17)
- Placebo	0,75 (0,21)	0,00 (0,18)	- 0,04	- 0,05 (0,16)
- P. quinquefolius			(0,17)	
Prepoznavanje slika, vrijeme reakcije (ms) -	1006,33 (215.35)	- 23,29	- 6,67	- 27,17
Placebo		(170,33)	(162,80)	(185,22)
- P. quinquefolius	989,55 (230,05)	13.69 (240,65)	- 0,65 (171,72)	39,96 (243,87)
Učinak na kognitivne faktore derivirane iz CDR testne baterije				
Brzina pozornosti (suma ms)	1127,92 (100,03)	33,18	- 17,13	17,66 (74,49)
- Placebo		(65,38)	(54,51)	
- P. quinquefolius	1142,51 (133,95)	21,69 (60,94)	4,61 (49,54)	- 0,88 (49,37)
Točnost pozornosti (%)	92,35 (1,80)	0,23 (2.92)	- 0,70	0,51 (2,68)
- Placebo			(3,41)	
- P. quinquefolius	92,45 (1,34)	0,42 (1,65)	- 0,35 (2,64)	- 0,16 (1,98)
Brzina memorije (suma ms)	3370,98 (541,35)	28,74	15,17	45,24
- Placebo		(322,65)	(366,38)	(485,60)
- P. quinquefolius	3349,90 (545,73)	12,84 (353,33)	9,15 (301,62)	106,50 (613,02)
Sekundarno pamćenje (% x 4)	199,59 (50,16)	- 20,35	- 32,81	- 26,94
- Placebo		(40,51)	(48,42)	(51,15)
- P. quinquefolius	201,99 (50,38)	- 28,61 (36,92)	- 29,06 (42,09)	- 34,06 (44,07)
Radno pamćenje (SI x 2)	1,92 (0,08)	- 0,07 (0,19)	**- 0,16 (0,37)**	- 0,10 (0,23)
- Placebo	1,88 (0,11)	- 0,11 (0,29)	**- 0,02**	- 0,03 (0,20)
- P. quinquefolius			**(0,12), P= 0,017**	
Inicijalna ANOVA pokazala statistički značajnu interakciju terapija x vrijeme kod faktora radnog pamćenja: F(2,78)= 3,380, P= 0,039				

COMPASS testna baterija				
Corsi blok	4,87 (1,95)	0,10 (1,45)	0,13 (1,55)	0,22 (1,52)
- Placebo	5,15 (1,91)	- 0,05 (1,39)	- 0,24 (1,28)	0,06 (1,45)
- P. quinquefolius				
Serijske 7 preciznost (%)	85,55 (13,23)	- 1,51 (14,77)	- 0,24 (14,05)	3,10 (12,65)
- Placebo	84,35 (14,64)	1,37 (17,10)	3,14 (12,15)	4,95 (13,39)
- P. quinquefolius				
Serijske 7 prezentirane (n)	22,94 (12,11)	2,10 (5,21)	2,79 (4,27)	2,33 (4,70)
- Placebo	23,00 (11,33)	1,10 (4,97)	3,13 (5,60)	2,63 (5,52)
- P. quinquefolius				
Serijske 7 točne (n)	20,34 (12,27)	1,67 (5,96)	2,79 (5,03)	2,75 (5,59)
- Placebo	19,88 (11,41)	1,25 (6,48)	3,63 (6,02)	3,27 (5,83)
- P. quinquefolius				
Serijske 7 netočne (n)	2,56 (1,90)	0,46 (2,48)	0,02 (2,19)	-0,40 (2,29)
- Placebo	3,09 (2,26)	- 0,54 (2,77)	-0,50 (2,34)	- 0,63 (2,41)
- P. quinquefolius				
Serijske 7 brzina (ms)	6541,51 (3457,35)	- 126,71 (2517,08)	- 232,58 (2270,72)	- 587,50 (1806,76)
- Placebo	6381,09 (3303,72)	- 136,50 (2756,68)	- 733,02 (2051,93)	- 530,36 (2953,07)
- P. quinquefolius				
Abecedno radno pamćenje, preciznost (%)	94,51 (4,19)	1,20 (3,62)	0,43 (4,38)	0,88 (4,06)
- Placebo	94,13 (4,85)	0,57 (4,55)	1,09 (4,61)	0,84 (4,74)
- P. quinquefolius				
Abecedno radno pamćenje, brzina (ms)	568,87 (156,17)	- 33,69 (96,30)	- 48,18 (96,12)	- 53,77 (83,55)
- Placebo	559,55 (147,14)	- 8,88 (84,49)	- 18,22 (106,10)	- 29,50 (93,35)
- P. quinquefolius				
RVIP preciznost (%)	45,12 (28,53)	0,96 (31,31)	- 2,31 (32,63)	6,62 (28,76)
- Placebo				

- P. quinquefolius	48,07 (25,62)	- 2,92 (24,11)	- 2,48 (22,57)	2,10 (21,17)
RVIP FA (n) Placebo	8,04 (7,23)	0,67 (10,26)	4,45 (18,58)	- 0,88 (8,03)
- P. quinquefolius	10,46 (9,19)	- 0,45 (11,30)	- 0,84 (9,88)	0,18 (22,89)
RVIP brzina (ms) - Placebo	497,68 (74,67)	- 15,35 (59,78)	- 16,74 (58,31)	- 9,01 (66,65)
- P. quinquefolius	485,47 (60,74)	- 9,06 (63,44)	- 8,46 (56,57)	- 8,65 (66,88)
Sekundarne mjere ishoda				
Bond-Lader VAS ljestvica raspoloženja				
Pozornost - Placebo	66,02 (15,23)	- 6,75 (14,59)	- 9,74 (16,13)	- 12,83 (17,12)
- P. quinquefolius	67,85 (13,38)	-7.62 (14,93)	- 8,11 (14,15)	- 12,31 (17,10)
Mirnoća - Placebo	65,81 (16,02)	- 3,06 (12,55)	- 3,49 (14,38)	- 2,71 (12,48)
- P. quinquefolius	66,67 (16,75)	- 2,27 (9,50)	- 4,06 (11,56)	- 4,61 (13,82)
Zadovoljstvo - Placebo	72,58 (13,24)	- 2,45 (10,96)	- 3,19 (11,38)	- 6,12 (10,43)
- P. quinquefolius	73,38 (14,54)	- 2,86 (9,85)	- 3,37 (10,34)	- 4,08 (10,62)
VAS Stres - Placebo	43,86 (18,95)	7,88 (16,00)	8,88 (18,35)	14,43 (23,00)
- P. quinquefolius	42,42 (22,81)	6,92 (20,45)	9,65 (20,11)	12,82 (22,27)
VAS Umor - Placebo	40,71 (20,34)	4,94 (19,84)	4,47 (21,07)	1.35 (19,25)
- P. quinquefolius	41,63 (23,85)	- 0,37 (18,51)	1,65 (21,57)	1,90 (21,08)
Razina glukoze u krvi: nije bilo statistički značajnog učinka terapije.				

Podnošljivost: proizvod je dobro podnošljiv, jedan neželjeni učinak je zabilježen i klasificiran kao povezan s njegovom primjenom.

Tablica 13. Rezultati Yeo 2012 (81)

Primarne mjere ishoda	**Crveni ginseng**		**Placebo**		**p**
Reakcijska jedinica	**Početno mjerenje**	**Nakon terapije**	**Početno mjerenje**	**Nakon terapije**	
Medijan vremena reakcije, msec, (SD)	592,1 (101,2)	544,8 (72,3)	579,0 (92,9)	604,2 (105,0)	0,028
Medijan vremena odluke, msec, (SD)	421,0 (63,5)	392,6 (49,9)	382,7 (64,8)	417,2 (83,4)	0,056
Medijan motoričkog vremena, msec, (SD)	152,0 (25,1)	145.1 (25,9)	190,8 (44,3)	173,2 (42,7)	0,260
Pogrešna odluka, (SD)	0,13 (0,35)	0,38 (0,52)	0,00 (0,00)	0,50 (0,55)	0,487
Prava odluka, (SD)	8,00 (0,00)	7,88 (0,35)	7,67 (0,52)	7,83 (0,41)	0,178
Nepotpuna reakcija, (SD)	0,00 (0,00)	0,13 (0,35)	0,17 (0,41)	50,00 (0,00)	0,178
Budnost	**Početno mjerenje**	**Nakon terapije**	**Početno mjerenje**	**Nakon terapije**	
Broj točnih	99,3 (1,0)	92,1 (17,9)	98,7 (1,7)	97,3 (2,9)	0,416
Srednja vrijednost vremena reakcije	0,45 (0,06)	0,48 (0,08)	0,53 (0,12)	0,53 (0,14)	0,507
Broj pogrešnih	0,50 (1,41)	1,13 (2,80)	1,00 (0,58)	0,71 (1,11)	0,192
Broj promašenih	0,71 (1,11)	1,57 (1,40)	1,29 (1,70)	2,71 (2,87)	0,529
Ostale mjere ishoda					
Motoričke mjere ishoda	Nije postojala statistički značajna razlika učinka na motoričke sposobnosti poslije terapije ginsengom u odnosu na placebo.				
P300 ERP	Statistički značajno smanjenje latencija P300 u centralnom području: Cz (p= 0,008), C3 (p= 0,005) , C4 (p=0,002) kao i srednje vrijednosti C latencije (p=0,003). Statistički značajno smanjenje razlike početnog napona P300 i nakon terapije				

	ginsengom u odnosu na placebo.

Rezultati Park 2013 (82)

Ispitanici u ginseng skupini pokazali su statistički značajan napredak u vizualnom učenju (p= 0,041 i p= 0,034 u PP i ITT analizi) te vizualnom prisjećanju (p= 0,040 i 0,036 u PP i ITT analizi) nakon 6 mjeseci terapije ginsengom u odnosu na kontrolnu skupinu. Nije bilo ozbiljnih neželjenih učinaka.

Isključene studije

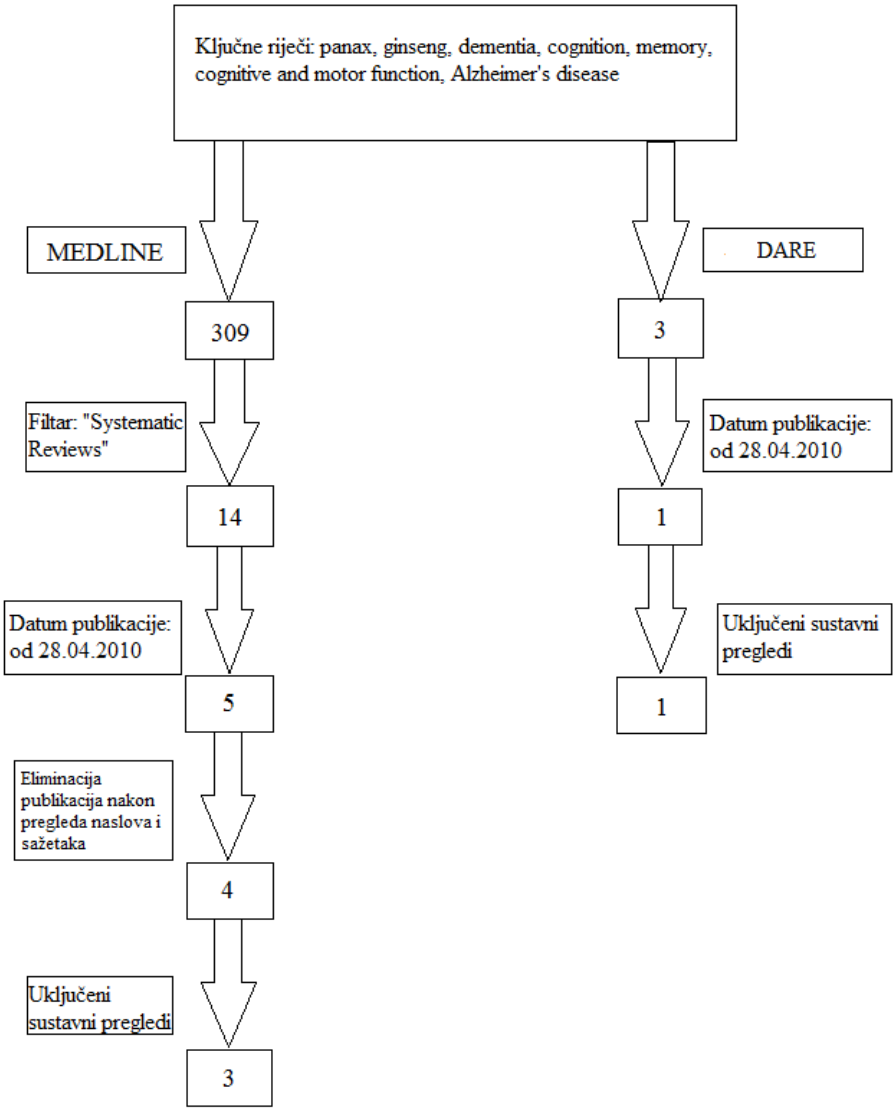
Dva klinička pokusa pronađena pretragom baze CENTRAL isključena su zbog nedostatka zasljepljivanja ispitanika. To su studije „*Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease*“ (83) i „*Panax ginseng Augmentation: Effects on Depressive and Negative Symptom Clusters and Neurocognition in Schizophrenia*“ (84).

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

Pretragom baze DARE koristeći prethodno opisane ključne izraze pronađena su 3 sustavna pregleda od kojih je samo jedan novijeg datuma od Cochrane sustavnog pregleda „*Ginseng for cognition*“ iz 2010 (27), a to je „*Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes*“ iz 2013. godine (85) (Slika 4).

Koristeći identične ključne izraze pretražena je i baze MEDLINE. Korišten je filter „*Systematic Reviews*“. Dobiveno je 14 sustavnih pregleda. Eliminacijom radova objavljenih prije posljednjeg pregleda literature Cochrane sustavnog pregleda ostalo ih je 5. Među njima je bio Cochrane sustavni pregled „*Ginseng for cognition*“ (27) koji je okosnica ovog rada. Preostala 4 rada pregledana su u svrhu donošenja odluke o njihovoj uključivosti. Jedan sustavni pregled je isključen iz razloga što donosi pregled nekliničkih ispitivanja ginsenga, a ne randomiziranih kliničkih pokusa. To je pregled „*Chinese herbs for dementia diseases*“ iz 2012. godine (86). Jedan pregled je pronađen samo u obliku sažetka: „*Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*“ (87). Preostala dva sustavna pregleda su „*A systematic review of single chinese herbs*

for Alzheimer's disease treatment“ (88) i „*Do specific dietary constituents and supplements affect mental energy? Review of the evidence*“ (89) (Slika 4).



Slika 4. Postupak pretrage baza DARE i MEDLINE

Neale 2013

„*Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes*“ (85)

Cilj sustavnog pregleda je izračunati veličinu učinka farmaceutika modafinila i upotrijebiti ga kao mjerilo učinka dva široko upotrebljavana dodatka prehrani s konzistentnim

kognitivnim učinkom, ginsenga i bakope, na zdravim ispitanicima. Uključeno je osam randomiziranih kliničkih ispitivanja ginsenga na kognitivne sposobnosti. Najveći učinak je zabilježen na vrijeme jednostavne reakcije (d=0,860). Veliko poboljšanje učinka na reakcijsko vrijeme 3-back zadatka radnog pamćenja (d=0,806) primijećeno je nakon akutne primjene ginsenga, ali i suprotni, negativni učinak na istu mjeru ishoda nakon 8 dana primjene ginsenga (d=-0,481). Pokazano je i smanjenje osjećaja mentalnog umora (d=1,396) nakon teškog kognitivnog opterećenja. Zaključak je da ginseng i bakopa proizvode učinak usporediv s modafinilom iako u različitim aspektima kognitivnih funkcija. Ginseng je pokazao akutni pozitivni učinak na sekundarno pamćenje (poput deklarativne memorije, uključujući prisjećanje) i na zadatke radnog pamćenja većeg kognitivnog opterećenja.

Fu 2011

„*A systematic review of single chinese herbs for Alzheimer's disease treatment*“ (88)

Cilj ovog sustavnog pregleda je pružiti pregled dokaza učinkovitosti kineskih biljaka u terapiji Alzheimerove bolesti, među njima i ginsenga. Pronađen je jedan klinički pokus koji je ispitivao djelotvornost ginsenga i koji je pokazao poboljšanje kod pacijenta na višoj dozi ginsenga (9 g dnevno) prema ADAS (engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) i CDR (engl. *Clinical Dementia Rating*) ljestvicama u usporedbi s kontrolnom skupinom. Kod niže doze (4,5 g dnevno) nije bilo statistički značajnog učinka. Pronađeni dokazi su ograničeni i neuvjerljivi zbog upitne metodologije studije bez zasljepljivanja i malog uzorka ispitanika. Nisu primijećeni ozbiljni neželjeni učinci terapije ginsengom.

Gorby 2010

„*Do specific dietary constituents and supplements affect mental energy? Review of the evidence*“ (89)

U ovom sustavnom pregledu provjerena je literatura o utjecaju prehrambenih sastojaka i dodataka prehrani na mentalnu energiju, definiranu kao konstrukciju koja se sastoji od raspoloženja, motivacije i kognitivnih funkcija. Pronađena su klinička ispitivanja o djelotvornosti ginsenga na zdravim ispitanicima. Ona su pokazala veliku proturječnost učinaka ginsenga na kognitivne sposobnosti i raspoloženje jer, iako je nekoliko istraživanja pokazalo poboljšanje, ono je često bilo u sukobu s rezultatima ostalih istraživanja koja su pokazala suprotne učinke.

Wang 2016

„*Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*“ (87)

Cilj ovog pregleda je ocijeniti djelotvornost i sigurnost primjene ginsenga u terapiji Alzheimerove bolesti. Pronađena su četiri randomizirana klinička ispitivanja s 259 ispitanika u kojima se uspoređivala kombinirana terapija konvencionalnim lijekovima i ginsengom s uobičajenom terapijom Alzheimerove bolesti. Učinkovitost kombinirane terapije, mjerena MMSE, ADAS-cog, ADAS-noncog i CDR ljestvicama, bila je nedosljedna. Nisu pronađeni ozbiljni neželjeni učinci. Zaključak je da su učinci ginsenga na Alzheimerovu bolest neuvjerljivi zbog ograničenja studija poput malog uzorka ispitanika, slabe metodološke kvalitete i nedostatka placebo kontrole.

4.3. R- AMSTAR procjena sustavnih pregleda

1) „*Ginseng for cognition“ (Review)* (27)

1. Zadovoljava kriterije A i B → 3 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B, i C → 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C i D → 4 BODA
4. Zadovoljava kriterij A, B i D → 4 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, C i D → 3 BODA
10. Zadovoljava kriterij A → 2 BODA
11. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **38 bodova**

2) „*Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes*“ (85)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA

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

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **15 bodova**

3) „*A systematic review of single chinese herbs for Alzheimer's disease treatment*“ (88)

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

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **18 bodova**

4) „*Do specific dietary constituents and supplements affect mental energy? Review of the evidence*“ (89)

1. Zadovoljava kriterij B → 2 BODA

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

UKUPNA OCJENA KVALITETE SUSTAVNOG PREGLEDA: **16 bodova**

5) „*Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*“ (87)

Ovaj sustavni pregled je pronađen samo u formi sažetka pa R-AMSTAR procjena kvalitete pregleda nije bila moguća.

5. RASPRAVA

Cochrane sustavni pregled pokazao je korisni učinak ginsenga na poboljšanje nekih aspekata kognitivnih funkcija, ponašanja i kvalitete života zdravih ispitanika. Nisu pronađeni neželjeni učinci uzrokovani ginsengom. Za kognitivne funkcije, rezultati analiza podataka sugeriraju poboljšanje u jednom aspektu radnog pamćenja ocjenjeno brzinom izvođenja 3-back zadatka nakon terapije s 200 mg/dan ginsenga tijekom 4 i 8 tjedana, u jednom aspektu brzine obrade ocjenjeno testom mentalne aritmetike nakon terapije s 200 mg/dan ginsenga tijekom 12 tjedana, u dva aspekta psihomotorike ocjenjeno vremenom s vremenom izborne reakcije i „*tapping*“ testom nakon terapije s 200 mg/dan ginsenga tijekom 12 tjedana i u jednom aspektu učenja i pamćenja ocjenjeno testom selektivnog prisjećanja tijekom terapije s 400 mg/dan ginsenga tijekom 8 ili 9 tjedana. Akutni kognitivni korisni učinci ginsenga su evaluirani testovima vremena izborne reakcije i brzine pozornosti nakon terapije s 400 mg/dan ginsenga tijekom 2 dana. Rezultati analiza ponašanja ukazali su na poboljšanje mirnoće mjereno Bond-Lader vizualno analognom ljestvicom poslije terapije s 200 mg/dan ginsenga nakon 4 i 8 tjedana. Procjena kvalitete života pokazala je poboljšanje u društvenim vezama mjereno WHO-QOL-BREF nakon terapije s 200 mg/dan ginsenga poslije 8 tjedana i opće kvalitete života i fizičkog zdravlja mjereno WHO-QOL-BREF ljestvicama poslije terapije s 5200mg/dan ginseng pripravka HT008-1 tijekom 8 tjedana (27).

Rezultati analiza trebali bi biti tumačeni s oprezom. Pet ispitivanja s ukupno 289 sudionika dalo je podatke za analizu. Mali uzorak može doprinijeti nedostatnosti snage za otkrivanje razlike, ako je ona prisutna. Rezultati se temelje na podatcima iz jednog ispitivanja koji nisu ponovljeni u drugim ispitivanjima. To bi moglo ograničiti snagu dokaza. Postojao je široki raspon instrumenata korištenih za mjerenje različitih aspekata kognicije unutar pojedinačnog ispitivanja što je izazvalo probleme s višestrukim usporedbama kognitivnih ishoda. Nije bilo raspoloživih podataka o nekim sekundarnim mjerama ishoda koji bi se mogli izvući iz uključenih ispitivanja, na primjer, obavljanje aktivnosti svakodnevnog života, ukupni dojam o promjeni i opterećenja njegovatelja. Dakle, nije bilo moguće izvući zaključke o tim ishodima. Randomizirana klinička ispitivanja potrebna su za istraživanje takvih bitnih mjera ishoda. Zabilježeni su kratkotrajni učinci ginsenga, od 2 dana do 12 tjedana što nije moglo pokazati dugoročnu korist učinaka. Ispitivanja duljeg trajanja terapije i praćenja potrebni su za rješenje tog problema (27).

Tri od pet ispitivanja ima nepoznat rizik pristranosti u najmanje jednoj domeni. Metoda nasumičnog generiranja sekvence je nejasna u jednom ispitivanju - Sorensen 1996

(58). Prikrivanje razvrstavanja nije spomenuto i adekvatnost skrivanja sekvence je ostala nepoznata u dva ispitivanja (D'Angelo 1986 i Sunram-Lea 2005) (57, 59). Dakle, pod nepoznatim rizikom pristranosti odabira se smatraju ova tri ispitivanja (D'Angelo 1986, Sorensen 1996 i Sunram-Lea 2005) (57-59). Za Sunram-Lea 2005 (59), točan broj ispitanika koji su dovršili studiju je nedostajao i ne zna se jesu li neki ispitanici napustili ispitivanje. Kao posljedica, nedostajanje podataka ishoda može predstavljati nepoznat rizik iskrivljenja gubitka ispitanika. Ukriženi dizajn ispitivanja je pogodan za proučavanje kognicije zdravih ispitanika. Ali, učinci prijenosa nisu raspravljeni u dva uključena ukrižena ispitivanja (Sunram-Lea 2005 i Kennedy 2007) (59, 60). Prema tome nije poznato postojanje učinaka prijenosa u ta dva ispitivanja (27). Ovaj pregled je za cilj imao procijeniti učinke ginsenga na zdravim ispitanicima, ispitanicima s blagim kognitivnim oštećenjem ili bilo kojeg tipa demencije neovisno o njenoj težini. Međutim samo mladi i sredovječni zdravi ispitanicima su uključeni u analizu. Uslijed toga nije bilo moguće izvući zaključke o kognitivnim oštećenjima i demenciji (27).

Pronađeni su novi randomizirani klinički pokusi, od kojih je šest uključeno u ovaj pregled (77-82). U tri je ispitivan američki ginseng (lat. *Panax quinquefolius*) (77, 79, 80), a u preostala tri korejski (lat. *Panax ginseng*) (78, 81, 82). Tri su uključivala mlade, zdrave ispitanike (77, 78, 81), u po jednom sredovječni, zdravi ispitanici (80), ispitanici s blagim kognitivnim oštećenjem (82) i ispitanici sa shizofrenijom (79). Od studija na zdravim sudionicima, dvije su istraživale akutni učinak ginsenga (77, 80), jedna akutni i subkronični (8 dana) (78) te jedna učinak nakon 2 tjedna. Terapija ginsengom u ispitivanju na pacijentima sa shizofrenijom je trajala 4 tjedna (79). Ispitivanje sa sudionicima s blagim kognitivnim oštećenjima je istraživalo kronični učinak nakon 6 mjeseci terapije (82).

Najdosljedniji rezultat bilo je poboljšanje aspekata radnog pamćenja. Studija Scholey 2010 je pokazala poboljšanje testova brzine numeričke radne memorije 1, 3 i 6 sati nakon akutno uzete doze od 200 mg ginsenga, abecedne radne memorije 1, 3 i 6 sati nakon akutnog uzimanja 100 i 200 mg ginsenga te izvođenja Corsi bloka u sve tri točke mjerenja nakon akutnog uzimanja sve tri ispitivane doze (100, 200 i 400 mg) (77). Poboljšanje indeksa osjetljivosti spacijalnog radnog pamćenja u studiji Ossoukhova 2015 mjereno CDR baterijom testova te poboljšanje faktora radnog pamćenja deriviranog iz tih testova je otkriven nakon akutne primjene 200 mg ginsenga (80). Studija Reay 2010 je pronašla brža vremena odziva 3-back zadatka 2.5 sati nakon akutne primjene 400 mg ginsenga u oba dana ispitivanja. Doza od

200 mg dovela je do pogoršanja vremena odziva u sve tri točke mjerenja (1, 2.5 i 4 h) prvog dana testiranja te nakon 1 i 2.5 sati drugog dana. Jednokratno uzimanje 400 mg ginsenga je također poboljšalo indeks osjetljivosti izvođenja 3-back zadatka u svim točkama mjerenja oba dana testiranja, ali doza od 200 mg je opet pokazala negativan učinak smanjenjem indeksa nakon 4 sata drugog dana ispitivanja. Ista studija nije otkrila subkronične učinke na radno pamćenje nakon 8 dana terapije (78). U Chen 2012 je nađeno poboljšanje vizualnog radnog pamćenja procijenjeno testom pamćenja vizualnih uzoraka (engl. *visual pattern test*) nakon 4 tjedna terapije s 200 mg ginsenga dnevno u pacijenata sa shizofrenijom. Ista studija nije pokazala poboljšanje verbalnog radnog pamćenja mjereno testom pamćenja nizova slova i brojeva nakon 4 tjedna terapije s 200 mg ginsenga dnevno, ali je u skupini koja je uzimala placebo primijećeno značajno pogoršanje izvođenja tog testa (79).

Osim radnog pamćenja, pronađeno je i poboljšanje deklarativnog pamćenja testom neposrednog prisjećanja riječi 1 sat nakon akutne primjene 100 mg, 1, 3 i 6 sati nakon akutne primjene 200 mg i 1 sat nakon akutne primjene 400 mg ginsenga te pozornosti testom preciznosti vremena izborne reakcije 1, 3 i 6 sati nakon akutne primjene 100 mg, 6 sati nakon akutne primjene 200 mg i 1 sat nakon akutne primjene 400 mg ginsenga (77). Kronično uzimanje 3 g ginsenga tokom 6 mjeseci je poboljšalo aspekte učenja i pamćenja ispitanika s blagim kognitivnim oštećenjem procijenjeno testovima vizualnog učenja i vizualnog prisjećanja (82). U studiji Yeo 2012 terapija s 4500 mg ginsenga dnevno tokom 2 tjedna nije imala učinak na kognitivne sposobnosti mladih, zdravih ispitanika (81).

Od sekundarnih mjera ishoda, u pronađenim studijama je pronađeno poboljšanje mirnoće mjereno Bond-Lader VAS ljestvicom nakon akutnih uzimanja 100 mg (77) te 200 i 400 mg ginsenga (78) dok u studiji Ossoukhova 2015 nije pronađeno akutno poboljšanje iste mjere ishoda nakon ingestije 200 mg ginsenga (80) kao ni subkronični učinak (78). Jedna studija koja je ispitivala učinak na simptome depresije, anksioznosti i stresa nije pronašla značajan učinak poslije terapije ginsengom (77). Ostale sekundarne mjere nisu ispitivane.

Studija na ispitanicima sa shizofrenijom je otkrila poboljšanje negativnih simptoma bolesti mjereno ljestvicom PANSS i u skupini koja je primala ginseng i u kontroli te smanjenje ekstrapiramidalnih simptoma u skupini koja je primala ginseng procijenjeno Simpson-Angusovom ljestvicom (79).

U jednoj studiji je prijavljeno odustajanje jednog ispitanika zbog neželjenih učinaka povezanih s uzimanjem ginsenga, ali sam neželjeni učinak nije opisan kao ni njegova težina (80). Studija kronične terapije ginsengom nije pronašla ni jedan ozbiljni neželjeni učinak (82). Ostale studije nisu prijavile neželjene učinke.

Sustavni pregled autora Neale et al. je pokazao da ginseng može poboljšati kognitivne funkcije zdravih ispitanika u opsegu usporedivom s modafinilom, ali samo na specifične aspekte kognicije poput sekundarnog i radnog pamćenja te da je taj učinak isključivo akutan (85). U sustavnom pregledu Gorby 2010 je zaključeno je da ne možemo potvrditi učinke ginsenga na kognitivne sposobnosti i raspoloženje zdravih ispitanika zbog nedostatka konzistentnih dokaza učinaka, ali i česte proturječnosti rezultata ispitivanja (89). Fu i Li u svom pregledu ispituju učinak ginsenga na Alzheimerovu bolest. Uključena je samo jedna studija koja je isključena iz Cochrane sustavnog pregleda zbog nedostatka zasljepljivanja ispitanika. Pokazano je statistički značajno poboljšanje izvođenja testova CDR baterije i ADAS ljestvice više doze ginsenga (9 g dnevno), ali ne i niže doze (4.5 g dnevno). Broj ispitanika je bio malen i metodološka kvaliteta studije je upitna pa su dokazi ograničeni i neuvjerljivi. U ovoj studiji nisu zabilježeni ozbiljni neželjeni učinci ginsenga (88). Još jedan pregled je proučavao učinkovitost ginsenga kao terapije Alzheimerove bolesti s uključena 4 randomizirana klinička pokusa s 259 ispitanika. Zaključak je da su dokazi učinkovitosti ginsenga neuvjerljivi. Nisu pronađeni nikakvi ozbiljni neželjeni učinci ginsenga (87).

R-AMSTAR procjena kvalitete učinjena je za četiri sustavna pregleda. Za peti pregled (87) ona nije bila moguća jer je pronađen samo sažetak. Najvišu ocjenu od 38 od moguća 44 boda dobio je Cochrane sustavni pregled (27). Preostali su dobili vrlo niske ocjene kvalitete. Fu 2011 (88) je ocijenjen s 18 bodova, Neale 2013 (85) s 15, a Gorby 2010 (89) s 16 bodova.

6. ZAKLJUČCI

1. Ginseng je pokazao neke blagotvorne učinke na kognitivne sposobnosti, raspoloženje i kvalitetu života ispitanika, ali budući da su dokazi o djelotvornosti ginsenga vrlo limitirani i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete i međusobne proturječnosti ne može se dati pouzdan zaključak o poboljšanju kognitivnih sposobnosti zdravih ljudi i pacijenata s blagim kognitivnim oštećenjima ili demencijom ni o poboljšanju njihove kvalitete života i ponašanja.

2. Ostale mjere ishoda poput obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, ukupni dojam o promjeni i opterećenja njegovatelja nisu ispitivane u pronađenim studijama pa nije moguće izvući zaključke o tim ishodima.

3. Ginseng nije uzrokovao nikakve ozbiljne neželjene učinke.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Yue PY, Mak NK, Cheng YK, Leung KW, Ng TB, Fan DT, et al. Pharmacogenomics and the Yin/Yang actions of ginseng: anti-tumor, angiomodulating and steroid-like activities of ginsenosides. Chin Med. 2007;2:6.

2. Wang K, Jiang S, Sun C, Lin Y, Yin R, Wang Y, et al. The Spatial and Temporal Transcriptomic Landscapes of Ginseng, Panax ginseng C. A. Meyer. Sci Rep. 2015;5:18283.

3. Shi FX, Li MR, Li YL, Jiang P, Zhang C, Pan YZ, et al. The impacts of polyploidy, geographic and ecological isolations on the diversification of Panax (Araliaceae). BMC Plant Biol. 2015;15(1):297.

4. Baek SH, Bae ON, Park JH. Recent methodology in ginseng analysis. J Ginseng Res. 2012;36(2):119-34.

5. Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine--ginseng (I): etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. Curr Med Chem. 2009;16(19):2475-84.

6. Osdewa lolosaki. Effects of Panax ginseng to reduced fatigue. 2012 [cited 2016 29 March]; Available from: http://panax-ginseng-benefits.blogspot.hr/.

7. Hu SY. A contribution to our knowledge of ginseng. Am J Chin Med (Gard City N Y). 1977;5(1):1-23.

8. Gui Y, Ryu GH. Effects of extrusion cooking on physicochemical properties of white and red ginseng (powder). Journal of ginseng research. 2014;38(2):146-53.

9. Choi SH, Jung SW, Lee BH, Kim HJ, Hwang SH, Kim HK, et al. Ginseng pharmacology: a new paradigm based on gintonin-lysophosphatidic acid receptor interactions. Front Pharmacol. 2015;6:245.

10. Ong WY, Farooqui T, Koh HL, Farooqui AA, Ling EA. Protective effects of ginseng on neurological disorders. Front Aging Neurosci. 2015;7:129.

11. Kim DH. Chemical Diversity of Panax ginseng, Panax quinquifolium, and Panax notoginseng. J Ginseng Res. 2012;36(1):1-15.

12. Liu ZQ. Chemical insights into ginseng as a resource for natural antioxidants. Chem Rev. 2012;112(6):3329-55.

13. Leung KW, Wong AS. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chin Med. 2010;5:20.

14. Koczurkiewicz P, Czyz J, Podolak I, Wojcik K, Galanty A, Janeczko Z, et al. Multidirectional effects of triterpene saponins on cancer cells - mini-review of in vitro studies. Acta Biochim Pol. 2015;62(3):383-93.

15. Qi LW, Wang CZ, Yuan CS. Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry. 2011;72(8):689-99.

16. Lu JM, Yao Q, Chen C. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(3):293-302.

17. Sonoda Y, Kasahara T, Mukaida N, Shimizu N, Tomoda M, Takeda T. Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of Panax ginseng. Immunopharmacology. 1998;38(3):287-94.

18. Knispel N, Ostrozhenkova E, Schramek N, Huber C, Pena-Rodriguez LM, Bonfill M, et al. Biosynthesis of panaxynol and panaxydol in Panax ginseng. Molecules. 2013;18(7):7686-98.

19. Kim HK. Pharmacokinetics of ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K after oral administration of Korean Red Ginseng extract. J Ginseng Res. 2013;37(4):451-6.

20. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metab Dispos. 2003;31(8):1065-71.

21. Lee J, Lee E, Kim D, Yoo J, Koh B. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. J Ethnopharmacol. 2009;122(1):143-8.

22. Qi LW, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. Curr Drug Metab. 2011;12(9):818-22.

23. Smith I, Williamson EM, Putnam S, Farrimond J, Whalley BJ. Effects and mechanisms of ginseng and ginsenosides on cognition. Nutr Rev. 2014;72(5):319-33.

24. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.

25. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.

26. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA. 2014;312(23):2551-61.
27. Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, et al. Ginseng for cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD007769.
28. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2012;367(9):795-804.
29. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell. 2012;148(6):1204-22.
30. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014;71(4):505-8.
31. Zlokovic BV. Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2013;70(4):440-4.
32. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2015;14(4):388-405.
33. Kurz A, Perneczky R. Amyloid clearance as a treatment target against Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;24 Suppl 2:61-73.
34. Camandola S, Mattson MP. Aberrant subcellular neuronal calcium regulation in aging and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(5):965-73.
35. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. Neurochem Res. 2007;32(4-5):577-95.
36. Hu S, Begum AN, Jones MR, Oh MS, Beech WK, Beech BH, et al. GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer's disease (AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals. Neurobiol Dis. 2009;33(2):193-206.
37. Chung EJ, Babulal GM, Monsell SE, Cairns NJ, Roe CM, Morris JC. Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. JAMA Neurol. 2015;72(7):789-96.
38. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron. 2013;80(4):844-66.
39. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. Lancet. 2015;386(10004):1698-706.
40. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. Biochim Biophys Acta. 2016.
41. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. Ulster Med J. 2015;84(2):79-87.

42. Radad K, Moldzio R, Rausch WD. Ginsenosides and their CNS targets. CNS Neurosci Ther. 2011;17(6):761-8.
43. Kim HJ, Kim P, Shin CY. A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. J Ginseng Res. 2013;37(1):8-29.
44. Tan X, Gu J, Zhao B, Wang S, Yuan J, Wang C, et al. Ginseng improves cognitive deficit via the RAGE/NF-kappaB pathway in advanced glycation end product-induced rats. J Ginseng Res. 2015;39(2):116-24.
45. Yang Y, Lee J, Rhee MH, Yu T, Baek KS, Sung NY, et al. Molecular mechanism of protopanaxadiol saponin fraction-mediated anti-inflammatory actions. J Ginseng Res. 2015;39(1):61-8.
46. Nie BM, Yang LM, Fu SL, Jiang XY, Lu PH, Lu Y. Protective effect of panaxydol and panaxynol on sodium nitroprusside-induced apoptosis in cortical neurons. Chem Biol Interact. 2006;160(3):225-31.
47. Nie BM, Jiang XY, Cai JX, Fu SL, Yang LM, Lin L, et al. Panaxydol and panaxynol protect cultured cortical neurons against Abeta25-35-induced toxicity. Neuropharmacology. 2008;54(5):845-53.
48. Hao W, Xing-Jun W, Yong-Yao C, Liang Z, Yang L, Hong-Zhuan C. Up-regulation of M1 muscarinic receptors expressed in CHOm1 cells by panaxynol via cAMP pathway. Neurosci Lett. 2005;383(1-2):121-6.
49. Wang ZJ, Nie BM, Chen HZ, Lu Y. Panaxynol induces neurite outgrowth in PC12D cells via cAMP- and MAP kinase-dependent mechanisms. Chem Biol Interact. 2006;159(1):58-64.
50. Yamazaki M, Hirakura K, Miyaichi Y, Imakura K, Kita M, Chiba K, et al. Effect of polyacetylenes on the neurite outgrowth of neuronal culture cells and scopolamine-induced memory impairment in mice. Biol Pharm Bull. 2001;24(12):1434-6.
51. Yang ZH, Sun K, Yan ZH, Suo WH, Fu GH, Lu Y. Panaxynol protects cortical neurons from ischemia-like injury by up-regulation of HIF-1alpha expression and inhibition of apoptotic cascade. Chem Biol Interact. 2010;183(1):165-71.
52. Park H, Kim S, Rhee J, Kim HJ, Han JS, Nah SY, et al. Synaptic enhancement induced by gintonin via lysophosphatidic acid receptor activation in central synapses. J Neurophysiol. 2015;113(5):1493-500.

53. Hwang SH, Shin EJ, Shin TJ, Lee BH, Choi SH, Kang J, et al. Gintonin, a ginseng-derived lysophosphatidic acid receptor ligand, attenuates Alzheimer's disease-related neuropathies: involvement of non-amyloidogenic processing. J Alzheimers Dis. 2012;31(1):207-23.
54. Kim HJ, Shin EJ, Lee BH, Choi SH, Jung SW, Cho IH, et al. Oral Administration of Gintonin Attenuates Cholinergic Impairments by Scopolamine, Amyloid-beta Protein, and Mouse Model of Alzheimer's Disease. Mol Cells. 2015;38(9):796-805.
55. Kim S, Kim MS, Park K, Kim HJ, Jung SW, Nah SY, et al. Hippocampus-dependent cognitive enhancement induced by systemic gintonin administration. J Ginseng Res. 2016;40(1):55-61.
56. 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. Open Dent J. 2010;4:84-91.
57. D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M, Marcoli M, Perucca E, Lecchini S, et al. A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. J Ethnopharmacol. 1986;16(1):15-22.
58. Sørensen H, Sonne J. A double-masked study of the effects of ginseng on cognitive functions. Current Therapeutic Research. 1996;57(12):959-68.
59. Sünram-Lea S, Birchall R, Wesnes K, Petrini O. The effect of acute administration of 400mg of Panax ginseng on cognitive performance and mood in healthy young volunteers. Current Topics in Nutraceutical Research. 2005;3(1):65-74.
60. Kennedy DO, Reay JL, Scholey AB. Effects of 8 weeks administration of Korean Panax ginseng extract on the mood and cognitive performance in healthy individuals. Journal of Ginseng Research. 2007;31(1):34-43.
61. Kim J, Chung SY, Park S, Park JH, Byun S, Hwang M, et al. Enhancing effect of HT008-1 on cognitive function and quality of life in cognitively declined healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, trial. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(4):517-24.
62. Wiklund I, Karlberg J, Lund B. A double-blind comparison of the effect on quality of life of a combination of vital substances including standardized ginseng G115 and placebo. Current Therapeutic Research. 1994;55(1):32-42.

63. Neri M, Andermarcher E, Pradelli JM, Salvioli G. Influence of a double blind pharmacological trial on two domains of well-being in subjects with age associated memory impairment. Arch Gerontol Geriatr. 1995;21(3):241-52.
64. Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Care. 1995;18(10):1373-5.
65. Thommessen B, Laake K. No identifiable effect of ginseng (Gericomplex) as an adjuvant in the treatment of geriatric patients. Aging (Milano). 1996;8(6):417-20.
66. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Dose dependent changes in cognitive performance and mood following acute administration of Ginseng to healthy young volunteers. Nutr Neurosci. 2001;4(4):295-310.
67. Ellis JM, Reddy P. Effects of Panax ginseng on quality of life. Ann Pharmacother. 2002;36(3):375-9.
68. Tian JZ, Zhu AH, Zhong J. [A follow-up study on a randomized, single-blind control of King's Brain pills in treatment of memory disorder in elderly people with MCI in a Beijing community]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2003;28(10):987-91.
69. Tian JZ, Yin JX, Yang CZ, Shi J, Wang YY. A randomized pilot study of compound of Chinese Ginseng treatment of memory impairment in patients with mild and moderate dementia after stroke. Stroke. 2003;34(1):315.
70. Tian JZ, Zhu AH, Gu XH, Shi J, Zhong J, Wang YY. A randomized, double-blind controlled study on the effectiveness of compound of Chinese Ginseng in elderly with cognitive impairment after stroke in a community, Beijing, China. Circulation. 2003;107(19):178.
71. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (Paullinia cupana) extract: comparison and interaction with Panax ginseng. Pharmacol Biochem Behav. 2004;79(3):401-11.
72. Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. J Psychopharmacol. 2005;19(4):357-65.
73. Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Effects of Panax ginseng, consumed with and without glucose, on blood glucose levels and cognitive performance during sustained 'mentally demanding' tasks. J Psychopharmacol. 2006;20(6):771-81.

74. Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. The behavioural and mood efects of Panax ginseng (G115): A 20 week chronic trial. Appetite. 2008;50(2-3):564.
75. Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2008;15(8):865-8.
76. Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22(3):222-6.
77. Scholey A, Ossoukhova A, Owen L, Ibarra A, Pipingas A, He K, et al. Effects of American ginseng (Panax quinquefolius) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Psychopharmacology (Berl). 2010;212(3):345-56.
78. Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. Panax ginseng (G115) improves aspects of working memory performance and subjective ratings of calmness in healthy young adults. Hum Psychopharmacol. 2010;25(6):462-71.
79. Chen EY, Hui CL. HT1001, a proprietary North American ginseng extract, improves working memory in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Phytother Res. 2012;26(8):1166-72.
80. Ossoukhova A, Owen L, Savage K, Meyer M, Ibarra A, Roller M, et al. Improved working memory performance following administration of a single dose of American ginseng (Panax quinquefolius L.) to healthy middle-age adults. Hum Psychopharmacol. 2015;30(2):108-22.
81. Yeo HB, Yoon HK, Lee HJ, Kang SG, Jung KY, Kim L. Effects of Korean Red Ginseng on Cognitive and Motor Function: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. J Ginseng Res. 2012;36(2):190-7.
82. Park K, Jin H, Rhee HY, Kim S, Lee S-E, Kim YO, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial of Korean ginseng as a functional food in mild cognitive impairment. Alzheimer's & Dementia. 2013;9(4):804.
83. Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. Nutr Neurosci. 2012;15(6):278-82.
84. Sanchez V, Chiu S, Cernovsky Z, Copen J, Husni M. Panax ginseng Augmentation: Effects on Depressive and Negative Symptom Clusters and Neurocognition in Schizophrenia Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences. 2011;14(3):36.

85. Neale C, Camfield D, Reay J, Stough C, Scholey A. Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(3):728-37.
86. Hugel HM, Jackson N, May BH, Xue CC. Chinese herbs for dementia diseases. Mini Rev Med Chem. 2012;12(5):371-9.
87. Wang Y, Yang G, Gong J, Lu F, Diao Q, Sun J, et al. Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Curr Top Med Chem. 2016;16(5):529-36.
88. Fu LM, Li JT. A systematic review of single chinese herbs for Alzheimer's disease treatment. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:640284.
89. Gorby HE, Brownawell AM, Falk MC. Do specific dietary constituents and supplements affect mental energy? Review of the evidence. Nutr Rev. 2010;68(12):697-718.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene ginsenga u poboljšanju kognitivnih sposobnosti zdravih ispitanika, ispitanika s blagim kognitivnim oštećenjem ili demencijom.

Materijal i metode: Temelj istraživanja je Cochrane sustavni pregled „Ginseng for cognition“. Pretraživanjem baza DARE, CENTRAL i MEDLINE pronađeni su novi randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi objavljeni nakon Cochrane sustavnog pregleda, 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, uključeno je šest novih randomiziranih kontroliranih pokusa i četiri sustavna pregleda. Četiri klinička ispitivanja te Cochrane i druga dva sustavna pregleda su pokazala poboljšanje nekih aspekata kognicije, ponajprije radnog pamćenja, ali i sekundarnog odnosno deklarativnog pamćenja i pozornosti. Jedina pronađena studija na pacijentima s blagim kognitivnim oštećenjem je pokazala poboljšanje pamćenja i učenja nakon 6 mjeseci terapije ginsengom. Dva sustavna pregleda nisu pronašla jasne dokaze djelotvornosti na pacijente s Alzheimerovom bolesti. Terapija ginsengom je dovela do pozitivnog učinka na faktore raspoloženje i kvalitete života zdravih ispitanika. Cochrane sustavni pregled je prema R-AMSTAR procjeni ocijenjen s 38 bodova. Preostala tri ocjenjena sustavna pregleda su dobili 18, 15 i 16 bodova.

Zaključak: Dokazi o djelotvornosti ginsenga su vrlo ograničeni i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete ispitivanja i nedosljednosti rezultata te se ne može dati pouzdan zaključak o djelovanju ginsenga na kognitivne sposobnosti zdravih ljudi i bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjima ili demencijom ni o poboljšanju njihove kvalitete života i raspoloženja.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of ginseng in cognitive functions enhancement: systematic review

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of ginseng in cognitive performance enhancement in healthy participants, participants with mild cognitive impairment or dementia.

Material and methods: The basis of this study was Cochrane systematic review "Ginseng for cognition". New randomised controlled trials and systematic reviews, published after that Cochrane systematic review, 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, six new randomised controlled trials and four systematic reviews were included in this thesis. Four clinical trials as well as Cochrane and two other reviews had shown improvement of some cognitive aspects, particularly working memory, but also secondary or declarative memory and attention. The only study addressing participants with mild cognitive impairment had shown improved memory and learning after 6 months of ginseng treatment. Two systematic reviews found no clear evidence of efficacy on patients with Alzheimer's disease. Ginseng treatment had beneficial effects on some mood and quality of life factors in healthy participants. R-AMSTAR score for Cochrane systematic review was 38 points. Three other reviews were rated and scored 18, 15 and 16 points.

Conclusion: Clinical evidence in support of ginseng efficacy is inadequate and inconclusive because of the small number of subjects, questionable methodological quality of trials and inconsistency of their results so a reliable conclusion about ginseng effects on cognition, mood and quality of life in healthy participants, participants with mild cognitive impairment or dementia cannot be made.

10. POPIS KRATICA

95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti

AD – Alzheimerova bolest (engl. *Alzheimer's disease)*

ADAS-Cog – *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition*

AGE – napredni glikacijski nusproizvodi (engl. *Advanced glycolisation end products*)

AIMS – *Abnormal Involuntary Movement Scale*

AMSTAR - *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

AP-1 – *Activator protein-1*

APP – amiloidni prekursorski protein

ATF- 2 – *Activating transcription factor-2*

BDNF – neurotrofni moždani faktor (engl. *Brain derived neurotrophic factor*)

CDK4 – ciklin ovisna kinaza 4 (engl. *Cyclin-dependent kinase 4*)

CDR – *Computerised Drug Research*

CENTRAL - *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

COMPASS - *Computerised Mental Performance Assessment System*

COX-2 – ciklooksigenaza-2

DARE - *Database of Abstract of Reviews of Effect*

DASS – Ljestvica depresije, anksioznosti i stresa (engl. *Depression, anxiety and stress scale*)

ECE – endotelin konvertirajući enzim (engl. *Endothelin converting enzyme*)

GLP151 – *ginseng major latex-like protein 151*

HO- 1 – hem oksigenaza- 1

IADL - *Instrumental Activities of Daily Living*

IDE – inzulin razgrađujući enzim (engl. *Insulin-degrading enzyme*)

IL - interleukin

iNOS – inducibilna NO sintetaza

IRF3 – *Interfering regulatory factor 3*

LPA – lizofosfatidna kiselina

MADRS – Montgomery- Asberg ljestvica ocjene depresije (engl. *Montgomery- Asberg Depression Rating Scale*)

MCI – blago kognitivno oštećenje (engl. *Mild cognitive impairment*)

MD – srednja razlika (engl. *mean difference*)

MMSE - *Mini-Mental State Examination*

NINDS-AIREN - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

NINDS/ADRDA - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*

PANSS – Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (engl. *Positive and negative symptoms scale*)

PPD - protopanaksadiol

PPT – protopanaksatriol

PSD95 - *postsynaptic density protein 95*

R-AMSTAR - revidirani AMSTAR

RAGE – receptori za AGE

SOD – superoksid dismutaza

STRAT - *State-trait anxiety inventory*

TNF-α – *Tumor necrosis factor α*

VAS – Vizualno-analogna ljestvica (engl. *Visual analogue scale*)

WHO-QoL-BREF - upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije

WMS-III – *Wechsler Memory Scale III*

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Dario Leskur

Adresa: Strmi put 11, 21000 Split

Telefon: +385989136678

Elektronička pošta: dario_leskur@hotmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 6. svibnja 1991. godine, Split

ŠKOLOVANJE

- 2010.- 2016. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

- 2006.- 2010. Prirodoslovna-tehnička škola, Split

- 1998.- 2006. Osnovna škola Kamen-Šine, Split

STRANI JEZICI

- Engleski jezik - tečno

- Talijanski jezik - osnovno

ČLANSTVA

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