

**IZVEŠTAJ O PROCENI KLINIČKE DOKUMENTACIJE
ZA LEK EKSTRAKT KORENA VALERIJANE-CEFASAN® FILM
TABLETE SA 441,35 mg AKTIVNE SUSPRANCE PROIZVODJAČA
CEFAK KG IZ KEPTENA, NEMAČKA, NAMENJEN ZA PRIMENU
U HUMANOJ MEDICINI**

Izveštaj o proceni dokumentacije sačinio:

Dr Marko Munjiza,
specijalista neuropsihijatrije,
redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
(Katedra za psihijatriju sa medicinskom psihologijom),
Šef Odseka za psihoze Dnevne bolnice za odrasle Instituta za mentalno zdravlje
Beograd, Palmotićeve 37
e-mail: imz@net.yu i munjiza@ptt.yu
telefon: 3307- 571 posao i 2180-363 kuća

SADRŽAJ

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA.....	4
1. Uvodni deo.....	4
2. Biljni lekovi u psihijatriji.....	7
3. Valerijana, odoljen.....	9
3.1. Upotreba valerijane.....	11
Zaključak.....	11
II FARMAKODINAMSKI PODACI.....	12
1. Mehanizam delovanja.....	12
Zaključak.....	12
III FARMAKOKINETIKA.....	12
1. Absorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje.....	12
Zaključak.....	14
IV VAŽNIJI PREKDKLINIČKI PODACI O BEZBEDNOSTI LEKA.....	14
Zaključak.....	14
V KLINIČKO ISKUSTVO SA VALERIJANOM- ODOLJENOM.....	15
Zaključak.....	15
VI KLINIČKO ISPITIVANJA VALERIJANE- ODOLJENANA CEFASAN® klinička efikasnost.....	15
1. Poremećaji sna.....	15
2. Neurotski poremećaji sa polimorfnom simptomatologijom uključujući i poremećaje spavanja.....	18
3. Sedativni, trankvilizirajući efekti Cefasan®-a.....	18
4. Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti OTC-leka Cefasan®.....	19
5. Druga indikaciona područja za primenu ekstrakta valerijane Cefasan®-a.....	19
6. Koeficijent benefit/rizik odnosa za Cefasan®.....	20
Zaključak.....	20
VII NEKI VAŽNIJI KLINIČKI PODACI O PREPARATU VALERIJANE CEFASAN®.....	21
1. Terapijske indikacije.....	21
2. Doziranje i način primene.....	22
3. Trajanje terapije.....	23
VIII POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA.....	23
1. Neželjena dejstva.....	23
Zaključak.....	23

2. Intoksikacije i predoziranje.....	24
3. Klinički značaj interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija.....	24
4. Kontraindikacije i stanja u kojima je potrebno oprezno doziranje CEFASAN®-a.....	25
Zaključak	25
IX PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA	
KLINIČKA ISPITIVANJA	26
Zaključak	26
X BIBLIOGRAFSKI PODACI	26
Zaključak	26
XI OSTALI PODACI O LEKU	27
1. IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE	
DOKUMENTACIJE	26
1.1. Procena sažetka karakteristika leka.....	26
Zaključak	27
1.2. Predlog teksta upustva za upotrebu leka.....	27
Zaključak	27
XII ZAKLJUČAK	28
XIII MIŠLJENJE I PREDLOG	29
XIV SPISAK KORIŠĆENE LITERATURE	
(BIBLIOGRAFSKI PODACI)	30
Zaključak	37
XV OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI O	
AUTORU IZVEŠTAJA	37

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

1. UVODNI DEO

Samolečenje je, nesumnjivo, najstariji oblik lečenja. Od davnih vremena ljudi su tražili i, manje ili više uspešno, nalazili lek za zdravstvene tegobe koje su ih kroz život pratile uključujući veoma čestu napetost, anksioznost, poremeće spavanja i uopšte ne samo za tzv. psihopatologiju svakodnevnog života, već i sve učestalije neurotske, somatoformne i psihosomatske poremećaje koje prati uznemirenost, anksioznost i poremećaj sna. Danas za samolečenje ili automedikaciju u svetu postoji sve veće interesovanje, što, svakako, ima i značajan kulturni aspekt. Danas je sve aktuelnija, ne samo iz ekoloških razloga, upotreba lekovitog bilja, datira iz daleke prošlosti, o čemu svedoče pisana dela kod mnogih naroda- Kineza, Indusa, Egipćana, Rimljana, Grka, kao usmena predanja kod npr. slovenskih naroda (Bodiroga T.,1999, str.5-8). Slična su iskustva i u našoj zemlji. Hodoški kodeks iz 14.veka, koji se smatra najstarijim zapisom naše narodne medicine i Hilendarski medicinski kodeks iz 15. ili 16. veka koji predstavlja najdragoceniji spomenik srpske medicinske kulture. Poslednjih decenija primenu tzv OTC-preparata preporučuje i sve veći broj lekara. Ovde nećemo ulaziti u detaljnije razmatranje fenomena automedikacije jer ona danas ima drugačije značenje nego ranije zahvaljujući sve masovnijoj primeni zdravstvenog prosvetavanja ljudi. Automedikacija se definiše kao proces u kome pojedinci samostalno po savetu lekara ili kliničkog farmaceuta, samostalno rade na poboljšanju svog zdravlja, donošenju odluka u vezi sa zdravljem i sprečavanju, otkrivanju i lečenju bolesti ili drugih zdravstvenih problema. Ovom definicijom se ističe da je pojedinac aktivan učesnik u procesu donošenja odluka i da je subjekt, a ne objekt odluka o zaštiti sopstvenog mentalnog zdravlja(Bodiroga T.,1999). Kada neko konstatuje da nešto nije u redu sa njegovim zdravljem, uključujući i mentalno zdravlje, (npr. nervoznost, napetost, anksioznost, nesаница ili neki drugi simptomi) on "postaje" pacijent. Za rešavanje uočenog psihičkog problema postoji nekoliko mogućnosti. Zdravstvena zaštita koja pacijentu stoji na raspolaganju, bilo da se radi o državnom ili privatnom sektoru, ili o tradicionalnoj ili stručnoj , odvija se kroz sopstvene sisteme, ima značajnu ulogu u društvu, polje interakcije i ustanove koje je sprovode. Pacijent može da se opredeli za tzv. pomoćna lekovita sredstva, odnosno za lekove bez recepta, za lekove koji se izdaju na recept, za tradicionalnu medicinu koja pored ostalog preporučuje i ovu vrstu lekova, za konvencionalnu medicinsku zaštitu ili, najzad da zanemari uočeni problem što je najmanje prihvatljivo u današnje vreme. Sigurno je da različiti društveni i kulturni činioci, takodje, utiču na izbor mogućnosti. Nekada, pacijent nije bio aktivni učesnik u zdravstvenoj zaštiti, već se naprotiv, očekivalo da poslušno sledi savete lekara. Danas, međjutim, sve veći broj pacijenata sa različitim psihološkim, psihosomatskim i sl. psihičkim blažim psihijatrijskim tegobama zahteva da sa lekarom ima ravnopravni odnos u pogledu sopstvenog lečenja. Velika je prednost automedikacije i upotrebe OTC preparata što podstiče korisnike da razvijaju veštine i znanja i za vreme tegoba ili bolesti i kada su zdravi, što podrazumeva i razmenu iskustva, znanja i prakse u okviru porodice, medju prijateljima, kao i različitim grupama za konsultacije. Jednom rečju u automedikaciju spada sve ono što pojedinci sami preduzimaju verujući da će im to pomoći da poboljšaju svoje i psihičko zdravlje. Međjutim, automedikaciju, tj.

samolečenje, ipak, ne treba smatrati zamenom za medicinsko lečenje kada je indikovana stručna intervencija ili konsultacija, jer bi samolečenje teorijski posmatrano, može da uključi loše, ili čak opasne, odluke u vezi sa zdravstvenim stanjem pacijenta. Kako ističe Bodiroga (Bodiroga T.,1999): "Prema statistički podacima, npr. prosečan Amerikanac, doživi jedan potencijalno samolečiv zdravstveni problem svaka tri dana, a svakog meseca oko 90% ljudi se oseti pomalo bolešljivo. Ljudi su više skolni samolečenju kada smatraju da njihova bolest nije ozbiljna ili da ne zahteva stručnu lekarsku intervenciju. Praksa samolečenja se uči rano i primenjuje se tokom čitavog života. Tako postoje podaci, da je u SAD, 75% mlađih osoba bar jednom je dobilo lek bez recepta" Prem istom autoru zanimljivi su podaci i iz jedne druge studije gde je utvrđeno da 54% starijih pacijenata je ukazalo da kod kuće imaju lekove bez recepta koje ne koriste, dok 38% koristi neku vrstu preparata bez recepta (Bodiroga T.,1999). Dugogodišnjim praćenjem utvrđeno je da se pacijenti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti najčešće i do 60% žale na neurotske smetnje i poremećaje spavanja. Višegodišnja studija praćenja pacijenata na bolovanjima na tretet zdravstvenog fonda u Beogradu da je 45% od ukupnog broja sa dijagnozama anksiozno-depresivnih poremećaja (Ignjatović, 1986). Treba naglasiti da medju činioce koji utiču na automedikaciju spadaju stavovi i uverenja pacijenata (uvidjanje ozbiljnosti oboljenja), nivo obrazovanja i kulture pacijenta, dostupnost i kvalitet informacija, demografske karakteristike (pol, starost), životni standard i dr.

Poslednjih godina u svetu se beleži nagli porast prodaje preparata bez lekarskog recepta, naročito preparata na bazi lekovitog bilja uključujući i one sa psihotropnim dejstvom.. Po prvi put u stručnoj psihofarmakološkoj literaturi, Schatzberg AF i sar. (Schatzberg AF et al, 2003, pp. 595-613) u svom priručniku unose poglavlje o primeni biljnih preparata u psihofarakološku terapiju u kome preparati Valerijane, odoljenja zauzimaju značajno mesto u ovoj grupi lekova. U našoj zemlji veoma dugo se koriste preparati Radix Valerijane (koren i drugi delovi odoljenja) u obliku tinkture. Tako Bogdanović (1967) o radix valerianae u svom udžbeniku iz farkakologije ističe: "Materije koje imaju neprijatan miris i ukus, od davnina su upotrebljavane kao sedativna sredstva kod nervoznih, histeričnih i drugih sličnih stanja. U novije vreme, ova sredstav su isčezla iz farmakoloških udžbenika. Poslednji preživeli član ove grupe je Radix Valerianae (koren od odoljena), koren od majčine trave. Ovo je koren od biljke Valweriana officialis. Tokom stajanja ovog korena, za vreme sušenja, u njemu se stvara jedinjenje *izovalerijanske kiseline i borneola*. To jedinjenje daje preparatima valerijane neprijatan miris, karakterističan za ovu drogu. Dok je ranije ovo jedinjenje smatrano kao aktivni princip, docnije je iz te droge izdvojen jedan alkaloid, *alfa-metl-piril-ke-ton*, kome je pripisana sedativna aktivnost odoljena".(Bogdanović SS,1967, str.213). Zahvaljujući napretku faraceutske tehnologije preparati u obliku ekstrakta Valerijane značajno su poboljšani i umesto ranijeg faraceutskog oblika kao tinkture valerijane danas se ovaj preparat pravi u obliku kapsula i/ili film tableta. Danas je aromoterapija potpuno osvojila i savremene zemlje poput Evropske unije, SAD, Kanade, Japana, Australije, Novog Zelanda, Kanade i druge zemlje. Na dalekom istoku nastavljena je viševekovna tradicija ovog oblika tretmana. Može se sa velikom verovatnoćom pretpostaviti da će i u našoj zemlji potreba za ovom grupom lekova biti velika. Pored do sada već kalasičnog oblika tinkture Valerijane, registracijom ekstrakta ove bilje u obliku film tableta začajno će obogatiti ne samo paltetu tzv. OTC-lekova već i materiju mediku u celini. Još 1986 godine u Zakonu o proizvodnji i prometu lekova, pomoćna lekovita sredsta (PLS) su

definisana kao:" Proizvodi i supstancije biljnog, životinjskog, mineralnog i sintetskog porekla koji pomažu, odnosno omogućavaju dejstvo lekova ili drugih terapijskih postupaka i sredstava balgog dejstva koja mogu biti korisna kod određenog stanja bolesti ili u određenom dobu života" (Službeni list SFRJ br 43/86). Danas na srpskom govornom području postoji nekoliko solidnih stručnih publikacija o sistematizovanom pregledu svih registrovani preparatima pomoćnih lekovitih sredstava, domaćih i inostranih proizvođača. Ovde navodimo publikaciju u izdanju ECOLIBRI i Zavoda za farmaciju Srbije iz 1993 koja je obuhvatila preparate registrovane u SRJ u periodu od 1986 do 1993 godine, zatim Vademekum (preparati koji se izdaju bez lekarskog recepta-pomoćna lekovita sredstva), koji je obradila i pripremima Bodiroga T., u izdanju BB-Soft, Beograd,1999.

Cefasan® film tablete sadrže suvi prirodni ekstrakt Valerijane (3-6:1) gde je kao ekstrakcioni rastvarač korišćen Etanol 705 (v/v) sa 444,35 mg. U ovom OTC-leku listu korišćenih ekscipijenasa čine: *Maltodextrin; celuloza, mikrokistalin, koloidni, bezvodi silicijum-dioksid; magnezijum stearat; saharoza; akacija; talk; titanijum-dioksid (E 171; makrogol 3500; povidon K25; kalijum-dihidrogen-fosfat; carnauba vosak; kalcijum-karbonat; šela; beli pčelinji vosak i devičansko ulje dabrovine*. U terapijske indikacije ubrajaju se pre svega: stanja uznemirenosti i nervoza koja izazivaju i poremećaje sna. Kao što smo već istakli za sve OTC- preparate i za Cefasan® se preporučuje pacijentu da konsultuje lekara ako tegobe traju duže od dve nedelje ili se pogoršavaju. Uobičajena doza je 3 puta dnevno po 1 tableta/dan (jedna doza odgovara 2.3 gr korena Valerijane). Za tretman nesаницe koja je uslovljen nervozom i/ili anksioznošću preporučuje se jedna tableta pola sata do sat vremena pre odlaska na spavanje, gde takodje, jedna doza odgovara 2.3 gr korena valerijane. U slučaju potrebe preporučuje se dodatno uzimaje jedne tablete ranije tokom večeri. Lek se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina, trudnicama i doiljama. Takodje se ne preporučuje upotreba preparata 2 sata pre učestovanja u saobraćaju, i rad sa mašinama u toom periodu. Posebno se preporučuju mere opreza prilikom upotrebe u kombinaciji sa alkoholom. Kod ovog preparata praktično nema neželjenih reakcija. Takodje nisu registrovani ozbiljniji slučajevi predoziranja ni inkopatibilnosti. Moguće su alergijske reakcije na jednu ili više komponenti u preparatu, naročito na pomoćnu supstancu tartrazin. Alergijske reakcije se češće javljaju kod osoba preostljivih na aletilsalicilnu kiselinu. U preparatu Cefasan® nema ovog ekspecijensa. Ovaj OTC-preparat je prvi put registrovan u zemlji proizvođača, tj. u Nemačkoj. Datum prve licence je 26.marta 2003 (broj licence: BfArM, ovlašćenje prema 25 paragrafu AMG: 39727.00.00- vlasnik licence je Cefak KG, Ostbahnhofstr.15 iz Keptena u Nemačkoj). Broj marketinške autorizacije za EU: EU/0/00/000/000. Studija Evropske farmaceutске asocijacije detaljno navodi i preparate koji se najčešće prodaju bez lekarskog recepta. Nemačka je najpoznatija zemlja u Evropi po proizvodnji fitopreparata. Ona proizvodi sko dve trećine ukupne evropske proizvodnje fitofarmaka. Danas je u ovoj zemlji registrovano više od hiljadu različitih biljnih prepatara u nacionalnom registru. U tom pogledu, slična je situacija i u drugim razvijenim zemljama, u kojima je registrovano na hiljade, pa i destine hiljada različitih biljnih preparata, a intenzivno se istražuje upotreba biljnih prepatara i u terapiji novih oboljenja ili već registrovanih uključujući i različite psihološke i psihijatrijske poremećaje. I FDA (Food and Drug Administration) u SAD-u uradio je veoma rigorozan model stavljanja u promet preparata koji se izdaju bez lekarskog recepta., kao i

klasifikaciju preparata po farmakoterapijskim grupama. U SAD takodje, je registrovan preparat iz ekstrakta korena Valerijane ((Schatzberg AF et al,2003). I na području Srbije godišnje raste i do 15 hiljada tona lekovitog i aromatičnog bilja. Procenjuje se da u Srbiji raste oko pet stotina vrsta lekovitog bilja (Bodiroga T.,1999).

Svi navedeni podaci upućuju na zaključak da je i biljni preparat CEFASAN® (prirodni ekstrakt korena Valerijane sa 441,35 mg) registrovan prema veoma strogim propisima za registraciju po kriterijuma EU i Nemačke što odgovara veoma strogim zahtevima za registraciju OTC ("Over- The Counter" preparati ili OTC-lekovi - lekovi preko šaltera). I FDA je prihvatila termin OTC-lekovi. Datum poslednje revizije teksta je iz aprila 2005. Ovo je u skladu sa prakom u drugim zemljama EU i SAD gde se obavezno ažuriraju svi relevantni podaci o OTC-lekovima kao što su podaci o distribuciji, manjim revizijama upustva, hemijskim aspektima i promenama u proizvodnji i kontroli proizvodnje. Sa stalnim porastom upotrebe OTC- lekova važno je da se razvije novi i efikasniji način praćenja izveštaja o neželjenim dejstvima i ove grupe lekova i o neočekivanim pojavama vezanim za njihovu primenu. Ovi podaci se redovno ažuriraju i za CEFESAN®, prepartat odnosno OTC lek koji je predmet ovog ekspertskog mišljenja.

Danas se preparati Valerijane nalaze u farmakopejama mnogih zemalja. Tako Reynolds EF James (1996) navodi sledeće zemlje koje su ovaj OTC-fitofarmak uvrstile u svoje farmakopeje: Austrija, Belgija, Belorusija, Estonija, Francuska, Grčka, Madjarska, Italija Holandija, Španija, Portugal, Švedska, Japan, SAD, Kanada i dr. koje su prihvatile standarde Evropske farmkopeje (Reynolds EF James, 1996,p.1766, pp.2365). Ovaj autor takodje navodi veći broj farmaceutskih oblika preparata valerijane koji se koriste kao ekstrakti, u obliku infuzije, tinkture, tableta kao anksiolitika.

2. Biljni lekovi u psihijatriji

Biljni lekovi i dodaci ishrani postali su prilično popularni tokom poslednjih deset godina u lečenju psihijatrijskih simptoma. Prodaja kantariona, omega-3 masnih kiselina i DHEA (dihidroepiandrosteron) učestvovali su u prodaji u Sjedinjenim Državama sa oko šest milijardi dolara na godišnjem nivou. Kao rezultat zakona usvojenog u Kongresu 1994. godine, pri Nacionalnim Institutima za zaštitu zdravlja stvorene su službe za alternativnu medicinu i dodatke ishrani, kako bi se ispitala alternativna sredstva lečenja. Biljna sredstva se, uopšte uzev, smatraju dodacima ishrani, i stoga nisu predmet zakonske regulative Uprave za hranu i lekove (FDA, *Food and drug Administration*). Dok je nezakonito tvrditi za neki dodatak u ishrani da je delotvoran u lečenju pojedine bolesti, proizvođači nisu ni malo ograničeni da tvrde kako dodaci ishrani pomažu kod simptoma poremećenog raspoloženja ili uznemirenosti probavnog sistema.

Nedostatak FDA regulative i nadzora sastojaka vodi ka velikom broju drugih razlika između pravih lekova i onih bez recepta. Jedna je važna razlika – da u slučaju dodataka ishrani ne treba utvrđivati njihovu delotvornost. U većini slučajeva podaci koji podupiru upotrebu mnogih ovakvih mešavina su anegdotskog karaktera i ne mogu se porediti sa podacima koji se zahtevaju za lekove koji se izdaju na recept. Time ne želimo da kažemo da neki biljni lekovi i dodaci ishrani uopšte ne mogu da pomognu. Samo želimo da naglasimo da su čak i takvi biljni dodaci, toliko proučavani kao ekstrakt valerijane i/ili kantarion, i dalje slabo dokumentovani u poređenju sa bilo kojim antidepressivom koji prepíše lekar. Još jedna bitna razlika između biljnih lekova i

farmaceutskih lekova je u tome što se pre prodaje na tržištu ne mora ustanovljavati sigurnost ili optimalno doziranje. Od lekova koji se izdaju na recept zahteva se da prođu obimna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdili rizici, uključujući i rizike u trudnoći. Jednom kada se prilikom ispitivanja na životinjama utvrde karcinogeni, mutageni, farmakokinetički toksikološki profili, kao i oni koji se odnose na trudnoću, ispitivanja se završavaju na ljudima – dobrovoljcima. Tek tada se može govoriti o završetku prvih ispitivanja delotvornosti.

Ranije biljni lekovi uglavnom nisu bili predmet bilo kakvog ispitivanja sigurnosti. Poslednjih desetak godina i ova grupa prepatara podleže strožij legistativi pri registraciji i uvedjena u promet OTC-lekova.

Još jedna važna razlika je u tome što su dobijanje i proizvodnja biljnih lekova mnogo manje konzistentni nego što je to slučaj sa lekovima na recept. Na primer, biljni lekovi nisu prosti molekuli. To su derivati biljkaka, i različitih žetvi iste biljke koja je rasla u različitim delovima zemlje, ili sveta, procesirana na različite načine, te može da dà prilično različite proizvode. Tako, farmakološka svojstva jedne serije biljnog leka koju je proizveo isti proizvođač, procesirane na konzistentan način, mogu da se razlikuju od onih u sledećoj seriji. Novija farmaceutska tehnologija ove preparate danas izradjuje u obliku film tableta ili kapsula, a sastav svakog njih mora biti jasno naznačen u upustu za pacijenata i na originalnom omotu ili pakovanju. To je značajna promena u odnosu na ranije ekstrakte u vodi ili etanolu i u obliku različitih tinktura. Takvih farmaceutskih oblika danas je sve manje na tržištu uključujući i preparate valerijane. Takođe naznačen je rok trajanja i načina čuvanja leka da nebi došlo do brze oksidacije ovih supstanci na soboj temperaturi. Time je isključen rizik od brzog gubljenja farmakoloških svojstava. Osim toga, danas se vodi mnogo više računa o roku trajanja većine biljnih prepatara, tj. fitofarmaka ili OTC-lekova. Sve je manje dokaza da se mnogi sastojci drže u skladištima mesecima pre nego što se distribuiraju u maloprodaji. Time je izbegnuta moguća opasnost da su neki, a možda i mnogi, biljni lekovi farmakološki inertni do vremena u kome se upotrebljavaju. Iz priložene medicinske i druge stručne i administrativne dokumentacije za CEFASN® pouzdano se može zaključiti da je ovaj OTC-lek u potpunosti bezbedan i farmakološki efikasan preparat. Mada mnogi ljudi tvrde da im takvi inertni biljni lekovi koriste, stopa placebo reakcije kod nekih psihijatrijskih poremećaja takođe je veoma visoka. Broja klinička i postmarketinška ispitivanja CEFASAN® potvrđuju statistički znajanu signifikantost u efikasnosti tretmana za njegova indikaciona područja u odnosu na placebo.

Na kraju, neki pacijenti s ozbiljnim bolestima, poput depresije ili bipolarnog poremećaja, mogu da padnu u iskušenje da radije uzmu biljni lek nego lek koji im prepíše lekar, kod koga prvo moraju da odu. Ovde je pre moguća greška ili stručni propust lekara iz primarne zdravstvene zaštite nego samog pacijenata. Isto tako treba imati u vidu i činjeica da javno mnjenje često izjednačava „prirodno” sa „sigurno” i „dobro”, dok se sintetičke mešavine doživljavaju s izvesnom dozom sumnjičavosti. Mišljenja smo da biljni lekovi, tj. OTC-lekovi, odnosno fitofarmaci nebi trebalo da se distribuiraju a time i da se lako nabavljaju u radnjama zdrave hrane i supermarketima. Kada su u pitanju psihijatrijski poremećaji uključujući i brojne nepsihotične poremećaje iz kruga neurotskih smetnji, psihosomatskih, psihofizioloških i somatofornih poremećaja sa ili bez poremećaja spavanja mogu biti ponekad i potencijalno životno opasni. Psihijatrijska

samopomoć bila bi analogna pacijentima s nekim oblikom raka koji se radije sami leče nego da potraže pomoć lekara. I jedan i drugi primer samolečenja mogu da imaju katastrofalne posledice (Schatzberg AF et al,2003,pp.595-613). Ovo se sigurno može prevenirati pomoću adekvatnih informacija, proceniti tokom prvog intervjuja po principu "susret kao lek"

Osim svega rečenog, takođe je sigurno da su se neki biljni lekovi, naročito preparati valeriane i nekih drugi ekstrakti lekovitog bilja sa psihotropnim svojstvima pokazali su se kao korisni kod velikog broja pacijenata. Na kraju krajeva, mnoge delotvorne mešavine, počev od acetilsalicilne kiseline (aspirin), do digitalisa, prvo su sintetizovane iz biljnih proizvoda. Važno je da se ove mešavine i dodaci ispituju i rafiniraju. I za ovaj argument postoji veliki broj relevantnih podataka i činjenica u priloženoj celokupnoj dokumentaciji proizvođača za OTC-lek CEFASN®

U bliskoj budućnosti savremena klinička farmakologija i farmaceutska tehnologija orjentisat će se u tri pravca i to: **1.** korišćenjem visokosofistirane nano tehnologije organskih molekula sintetizovan će se visoko selektivni lekovi koji će delovati na najmanji deo nekog ćelijskog elementa, npr. deo mitohondrije; **2.** dosadašnja paleta konvencionalnih lekova uglavnom će preći na generičku proizvodnju i **3.** očekuje se još veća ekspanzija fitofarmacije i uvođenje velikog broja novih OTC-lekova u svakodnevnu kliničku praksu. Ne ulazeći detaljno u navedne tendencije, u ovom izveštaju ćemo dati pregled onoga što je poznato za različite farmaceutske oblike ekstrakta valerijane, u provom redu ono što se ondosi na OTC-lek, fitofarmak CEFASAN®, gde u kompleksnom sastavu film tablete kao aktivni gradijent se nalazi prirodni ekstrakt korena valerijane u odnosu 3-6:1. U maksimalnoj dnevnoj dozi pri ovoj proporciji dolazi se do zaključka da ekvivalentna dnevna doza iznosi od 1,3 do 2, odnosno 6 mg/dan. Ovaj izveštaj nema pretenzije da bude klasično kliničko-ekspertsko mišljenje, ali nam je namera da damo nešto širi osvrt o ovom preparatu nego što predviđa zvanični protokol o davanju ekspertskog mišljenja o priloženoj dokumentaciji proizvođača za registraciju ovog fitofarmaka. Ovo činimo i zbog toga što je i u našoj zemlji, kako smo već naperd istakli, sve masovnija primena preparata iz ove grupe prema kojoj lekari iz primarne zdravstvene zaštite pokazuju nepotreban otpor i nedovoljno su informisani o njima nasuprot veoma snažne marketinške kampanje farmaceutske kompanije i na našem tržištu. Nadamo se da ćemo time ponuditi neke predloge za njihovu ulogu u lečenju različitih i psihijatrijskih poremećaja a ne samo brojnih tegoba iz psihološke medicine i psihopatologije svakodnevnog života.

3. VALERIJANA-ODOLJEN

*(VALERIANA OFFICINALIS L, VALERIJANCE, AE, VALERIJANA
RADIX-KOREN OD ODOLJENA)*

Danas se preparati Valerijane nalaze u farmakopejama mnogih zemalja. Tako Reynolds EF James navodi sledeće zemlje koje su ovaj OTC-fitofarmak uvrstile u svoje farmakopeje: Austrija, Belgija, Belorusija, Estonija, Francuska, Grčka, Mađarska, Italija, Holandija, Španija, Portugal, Švedska, Japan, SAD, Kanada i dr. koje su prihvatile standarde Evropske farmkopeje (Reynolds EF James, 1996, p.501-2, 1694-1, 1729-1, 1766-1, 1739-2, 1747-3, 2365). Ovaj autor takodje navodi veći broj farmaceutskih oblika preparata valerijane koji se koriste kao ekstrakti, u obliku infuzije, tinkture, tableta kao

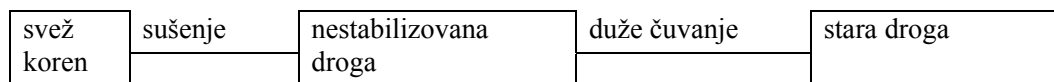
anksiolitika.. Kao najvažnije indikacije isti autor navodi : neurovegetativne poremećaje, anksioznost, dispneju, cirkulatorne smetnje, poremećaji spavanja, vazomotorni poremećaji u menopauzi, nervoznost, zatim kao tonik

S obzirom da Valerijana officinalis L nije jedinstvena, već zbirna vrsta sa velikim brojem podvrsta, formi i varijeteta, načinjena je, na osnovu broja hromozona, izgleda biljaka i njihove geografske rasprostranjenosti, podela u nekoliko samostalnih vrsta (pnr. V. procurrena Walliroth- oktoploidna atlantska vrsta koja se uspešno gaji u zapadnoevropskim zemljama (Belgija, Holandija i Nemačka). Već smo naveli podatak da je danas najveći proizvođač u Evropi ove vrste valerijane Nemačka. Pored pomenute vrste valerijane ilustracije radi navest ćemo u ovom mišljenju još neke podvrste, npr. V collina Wallroth, tzv. tetraploidna srednjeevropska vrsta, V. exaltata Mikan, diploidna kontinentalna vrsta. Po ranijim propisima Ph. Jug. IV (1984) koja se i danas koristi, za dobijanje lekovitog ekstrakta dozvoljava se nekoliko vrsta odoljena i to: latifolia, tenuifolia i sambucifolia (Lukić P,1967,str. 311). Prema raspoloživim bibliografskim podacima ovi varijeteti su svrstani u više posebnih vrsta i to: **1. Valeriana officinalis L var. latifolia Vahl** sa više sinonima koje ovde nećemo navoditi; **2. Valeriana officinalis L var. tenuifolia Vahl** i **3. Valeriana officinalis L var. sambucifolia Neilr.** Droga, odnosno lekoviti psihotropni ekstrakt uglavnom potiče od gajenih biljaka.

Odoljen se gaji i u našoj zemlji. Najbolje uspeva na plodnom vlažnom i rastresitom zemljištvu, pored većih reka i na većim rečnim ostrvima. Sveže iskopan koren odoljena ima slab alikarakterističan miris. Sušenjem se njegov miris pojačava, a dužim čuvanjem materija sve jači neugodan miris. To je donekle i razlog što je uglavnom napuštena tinktura valerijane i danas se uglavnom proizvodi u drugim farmaceutskim oblicima, kapsule, tablete, film tablete i sl. U živom korenu se stvaraju estarska jedinjenja koja se sušenjem korena delimično, a pri dužem čuvanju skoro potpuno skoro potpuno razlažu na slobodnu *izovalerijansku kiselinu* i razne masne kiseline i alkohole. Ukoliko se pre sušenja svež koren stabilizuje dobija se droga, odnosno psihotropni ekstrakt u kojoj se bolje i duže čuvaju nerazloženi primarni sastojci.

Ovaj proces može da se predstavi u jednostanijem shematskom obliku

Shematski prikaz procesa čuvanja nerazloženih sastojaka Valerijane*



*Preradjeno prema: Lukić P.,Farmakognozija, 1979, str.312

Prema Ph. Jug. IV (1984) traži se pri ispitivanju na čistoću droge da se obrati pažnja na prisustvo korena od čemerike (veratrum album), zečije stope (geum urbanu) i drugih Valerijana vrsta, npr. japanske valerijane-Kesso, koja miriše na kanfor. Ova druga moda da se čuva odvojeno. Ova materija sadrži do preko 1% etarskog ulja, a navedena farmakopeja traži najmanje 0,5% koja je za procenu droge od bitnog značaja. U svežem, pažljivo osušenom i propisno čuvanom korenu ima više lekovitih sastojaka. Glavni valepotrijati (do 3%), esteri bicikličnih monoterapeutiskih alkohola. To su *epoksidi* koji imaju tri OH-grupe od kojih su dve esterifikovane izovsalerianskom i jedna sirčetnom kiselinom. Ovi genuini sastojci droge su vrlo osetljivi i lako se razlažu pri nepažljivom

sušenju i nepropisanom čuvanju droge na izovalerijansku kiselinu i baldrianol. Bornilizovalerijant je estar borneola, bicikličnog monoterpenskog alkohola i izovalerijanske kisleline. Sastojak je estarskog ulja. Treba istaći i činjenicu da u korenu odoljena, tj. valerijane ima i bicikličnih seskviterpenskih jedinjenja (valeronska kiselina), monoterapenskih alkaloida (aktinidin, metoksiaktinidin), zatim skroba, tanina, šećera i drugih sastojaka. Ovo smo naveli kao činjenice koje potvrđuju ne samo brojna empirijska već i naučna ispitivanja valerijane kao sedativa. Ona se koristi za izradu različitih galenskih preparata: čaja za umirenje (Species sedativae ili S. nerviane), tinkture od odoljena (Tinctura Valerianae), estarske tinkture od odoljenja (Tinctura Valerianae aetherea) i poslednje dve decenije za izradu OTC-lekova u obliku kapsula ili tableta. Valpotrijati (valtratum, acevaltratum i dihidrovaltratum) su u prometu pod zajedničkim nazivom Valmane. Preparat se upotrebljava kao psihofarmak u grupi trankvilizera, odnosno anksiolitika i hipnotika. *Valerenska kiselina ima spazmolitičko, a alkaloid metoksiaktinidin sedativno dejstvo.* Najbolji lekoviti preparati odoljena se izrađuju iz svežeg ili stabilizovanog korena (Lukić P, 1979, 311-314, Sculz V et al., 1996, Tucakov J, 1964., Willfort R, 1978, Marković LJ i sar, 1993).

Kao i većina biljaka, valerijana se u narodnoj medicini koristila mnogo godina širom Evrope, Sjedinjenih Država i u Srednjoj Americi. Od korena biljke valerijane pravljeni su čajevi i tečni rastvori za mnoštvo lekova, a korišćena je i kao ukus za neke napitke i hranu.

3.1. Upotreba valeriane

Primarne upotrebe valerijane su u simptomatskom lečenju anksioznosti i nesаницe. Pokazalo se da valerijana umanjuje latenciju sna, a u nekim izveštajima pominje se da možda poboljšava i ukupni san. Njena upotreba kao pomoćnog sredstva u depresiji nije ispitivana. Osim toga, ljudi su koristili valerijanu za glavobolje, bolove u stomaku, i dismenoreju, mada za ove upotrebe nema pouzdanih podataka.

Odoljen deluje umirujuće, ublažava neurastenične tegobe, smanjuje uznemirenost i razdražljivost, ublažava klimakterične tegobe, reguliše rad kardiovaskularnog sistema. Kod nesаницe uspostavlja normalan san.

Zaključak:

Premda se ekstrakti valerijane u različitim farmaceutskim oblicima u kliničkoj praksi koriste više decenija, oni se ipak mogu svrstati u noviju generaciju specifičnih fitofarmaka koji se koriste u kliničkoj psihijatriji i psihosomatskoj medicini. Ova grupa lekova kao ekstrakti lekovitog bilja u ovom slučaju prirodnog ekstrakta korena valerijane, odoljenja deluje prvenstveno preko GABAergičkog neurotransmiterskog sistema. Ovaj OTC-lek raspoloživo centralnim antigabaergičkim mehanizmom delovanja slično mnogim drugim sintetskim benzodijazepinskim lekovima sa primarnim sedativnim, anksiolitičkim i hipnotičkim delovanjem. Po svom farmakodinamskom delovanju prirodni ekstrakt korena odoljena, odnosno Valerijane je specifičan antagonist GABAergičkog neurotransmiterskog sistema, delujući verovatno i preko nekoliko drugih mehanizama dejstva koji nemaju naročiti klinički efekat. Pored značajnog efekta u sedaciji, smirenju i hipnotičkog efekta, ovi OTC-lekovi mogu se koristiti za niz drugih psihomatskih poremećaja kod kojih prevladjuje razdražljivost, napetost, anksioznost, tj. neuroticizam u

najširem smislu reči, pošto prema nekim novijim informacijama raspolaže značajnim anksiolitičkim, sedativnim i hipnotičkim efektima slično benzodiazepinima. Kod nekih slučajeva to pruža mogućnost monoterapije od samog početka tretmana. Ekstrakt Valerijane, odoljena CEFASAN® se može smatrati veoma pouzdanim OTC-lekom pošto ima veoma veliku terapijsku širinu, malih broj kratkotrajnih, reverzibilnih neželjenih dejstava, koja su veoma retka i prolazna.

II FARMAKODINAMSKI PODACI

1. Mehanizam delovanja

Zamišljeni mehanizam kojim valerijana može da utiče na anksioznost i nesanicu je preko nekog delovanja na GABA (γ -aminobutirička kiselina). Izgleda da valerijanska kiselina, dobijena iz korena biljke, sprečava razlaganje GABA u centralnom nervnom sistemu i tako možda olakšava GABA-minergerički prenos. GABA je najčešći inhibicioni neurotransmiter u centralnom nervnom sistemu. Benzodijazepinski hipnotici i anksiolitici deluju takodje, kao posredni agonisti GABA.

Ekstrakt Valerijane, odoljenja u različitim farmaceutskim oblicima, tinktura, kapsule, film tablete bio u čistom obliku tj. monoobliku ili u kombinaciji sa ekstraktima drugih lekovitih biljaka sa psihotropnim delovanje, predstavlja u odredjenom smislu blokatore GABA-ergeričkih receptora slično benzodijazepinima. Nema dovoljno podataka da li ovaj fitofarmak deluje preko drugih neurotransmiterskih sistema. Ovaj OTC-lek nema neuroendokrino dejstvo niti utiče na sekreciju neurohormona. Isto tako nije dovoljno poznato da ovaj fitofarmak, odnosno OTC-lek utiče značnije na nivo holesterola i triglicerida. Ovaj fitopreparat uzima se isključivo peroralno.

Comment:

Zaključak

Ekstrakt Valerijane, odoljenja u različitim farmaceutskim oblicima, tinktura, kapsule, film tablete bio u čistom obliku tj. monoobliku ili u kombinaciji sa ekstraktima drugih lekovitih biljaka predstavlja u odredjenom smislu blokatore GABA-ergeričkih receptora slično benzodijazepinima. Nema dovoljno podataka da li ovaj fitofarmak deluje preko drugih neurotransmiterskih sistema. Ovaj OTC-lek nema neuroendokrino dejstvo niti utiče na sekreciju neurohormona. Isto tako nije dovoljno poznato da ovaj fitofarmak, odnosno OTC-lek utiče značnije na nivo holesterola i triglicerida. Uzima se isključivo peroralno.

III FARMAKOKINETIKA

Lek primenjen peroralnim putem veoma brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Resorpcija je skoro kompletna s obzirom da se resorbuje oko 96% unete doze (Myers RD et al, 1986, Cefak KG, 2005). Nema dovoljno podataka o tome koliko se tokom tzv. prvog prolaska leka kroz jetru metaboliše od unete peroralne doze. Sigurno je da pacijenti sa hroničnim oštećenjem jetre, npr. ciroza mogu imati veće koncentracije aktivne supstance

valerijane u plazmi i nešto sporiju metabolizaciju. Sigurno je utvrđeno da ovaj fitofarmak ne deluje na mitohondrijalne enzime jetre CYP3A3/4. Ostali farmakodinamski parametri kao npr. volume distribucije, vrednosti sistemskog klirensa, procenat vezivanja za proteine plazme i dr. nije detaljnije analiziran u priloženoj dokumentaciji proizvođača. Sigurno je da se najveći procenat unetog preparata izlučuje preko gastrointestinalnog trakta i u zanemarljivom procentu preko bubrega.

Ispitivanje vrednosti farmakokinetičkog parametra aktivne supstance od ekstrakta valerijane u jetri kod zdravih dobrovoljaca utvrđeno je da nije bilo potrebe za smanjivanjem dnevne dozvoljne doze kod ove dve kategorije ispitanika. Međutim, u koliko je oštećena enzimska funkcija jete i to naročito u akutnoj formi, klinička ispitivanja su pokazala potrebu ne samo smanjivanja prosečne dnevne doze već i potpuno obustavljanje primene preparata dobijenim od ekstrakta korena valerijane, ondoljena.

Ekstrakt valerijane, odoljena Cefasan® se veoma brzo resorbuje i isto tako postiže relativno brzu maksimalnu koncentraciju za nekoliko sati. Ovaj OTC-preparat podleže metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, ali se još uvek nezna kolikom brzinom. Isto tako ne postoje precizni podaci o poluživotu eliminacije ($t_{1/2}$) ekstrakta korena valerijane. Po svemu sudeći ovo vreme iznosi oko 4 sata. Najveći deo leka se metaboliše u jetri. Ovaj fitofarmak ne inhibira mikrozonalne enzime jetre CYP 3A3/4. Lek se pretežno izlučuje preko gastrointestinalnog trakta, tj. preko fecesa, a u mnogo manjem procentu preko urina (Cefak KG,2005)..

Comment:

1. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje

Posle uzimanja oralne doze ekstrakta valerijane Cefasan®-a dolazi do brze i potpune resorpcije aktivne supstance. Međutim nema dovoljno relevantnih podataka na osnovu kojih bi se mogao dati zadovoljavajući komentar o važnijim farmakokinetičkim faktorima. Ovo se prvenstveno odnosi na vreme polueliminacije ekstrakta valerijane ($t_{1/2}$), zatim o vrsti i vrednostima linearne i farmakokinetički primerene koncentracije u plazmi koja je primerena unetoj dozi i to pre svega u pogledu vrednosti C_{max} , tj. minimalna koncentracija u plazmi koja se izražava ng/mL i za parametar AUC koji predstavlja tzv krivu koncentracije leka u plazmi od početka unošenja i kasnije tokom metaboličkog procesa aktivne supstance leka., kako postoji npr. za konvencionalne blokatore opioidnih receptora, naltrekson hydrochlorid (Myers RD,1974,1986). Isto tako ne raspolažemo podacima da li Cefasan® pokazuju nagomilavanje tokom hroničnog doziranja, u trajanju od npr. 18 dana. Navode se neki nepotpuni podaci o jasnoj korelaciji između korelacije aktivne supstance ekstrakta korena valerijane u plazmi i antagonizma objektivnih i subjektivnih reakcija na intravenozni napad blokatora receptora GABA-ergičkog sistema. Međutim, u lečenju anksioznosti i insomnije i drugih sličnih psihopatoloških sindroma, takodje nisu preciznije utvrđeni farmakokinetički/farmakodinamski korelati za Cefasan®.

Posle oralne primene prirodnog ekstrakta korena valerijane u obliku film tableta lek je podložan brzom i skoro potpunoj apsorpciji, sa velikim procentom (oko 96%) doze apsorbovane u gastrointestinalnom traktu (Cefak KG,2005). I dalje se za sada nema dovoljno podataka da li je Cefasan® u značajnoj meri podložan „prvom prolazu” kroz metabolizam jetre, niti koliko je procenjena oralna biodostupnost aktivne supstance. Takodje nema dovoljno podataka koliko se Cefasan® brzo distribuira po

telesnim tkivima i da li je povezan sa velikom i vidljivom distribucijom od približno 1.000 do 1.350 L koliko npr. iznosi za blokatore opioidnih receptora. Nemamo pouzdanijih podataka da li su radjeni testovi in vitro sa ljudskom plazmom da bi smo moglo znati koliko se aktivne supstance prirodnog ekstrakta korena valerijane vezuje za proteine plazme ako se sprovodi terapija dozom većom od preporučljive (Cefak KG,2005).

Velika je verovatnoća da i Cefasan ® prolazi ekstenzivan metabolizam, ali nema podataka koji bi ukazivali kako se završava i da li dolazi do svodjenja eventualnih aktivnih metabolita i njihovog sejedinjavanja u glukuronske ili druge oblike i da li se kasnijom metilacijom to završava na jedanom ili više manje značajnih metabolita.

Zbog toga i neraspoložemo sigurnim podacima koliko čini urinarno izlučivanje neizmenjene aktivne supstance ekstrakta korena valerijane. Neke procene ukazuju da to čini manje od 2% oralne doze. Isto tako nismo u mogućnosti da iznesmemo važnije farakokinetičke podatke o sistemskom klirensu Cefasana ®, jer što je više od protoka krvi kroz jetru, takodje, je veća verovatnoća da se i Cefasan ® veoma dobro ekstrahuje, zbog svog metabolizma van jetre. Slična su naša zapažanja kada je u pitanju i renalni klirens Cefasan ®-a i na koji način se odvija bubrežna eliminacija. Sigurno je AUC Cefasan ®-a povećan kod dekompenzovanih pacijenata sa cirozom jetre, u poređenju sa dobrovoljcima bez oštećenja funkcije jetre, pa i pored toga što za ovaj OTC-fitofarmak nije utvrđena značajna hepatotoksičnost ipak je preporučljivo smanjivanje dnevne doze u skladu sa stepenom oštećenja jetre. Podaci o sigurnosti leka iz kliničkih ispitivanja pokazuju da se lek bezbedno može davati pacijentima sa povišenim nivoom enzima jetre. Međutim, pacijenti sa akutnim zastojem rad jetre ili sa hepatobilijarnom disfunkcijom ne bi trebalo uključivati u terapiju sa Cefasan ®-om ili da se poveća predostrožnost pri doziranju i sveobuhvatnije prate takvi pacijenti (Cefak KG,2005).

Zaključak

Lek se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija leka u krvi se izgleda postiže za nekoliko sati, najčešće za 2 sata. Za prirodni ekstrakt korena valerijane Cefasan® nije u potpunosti utvrđena visina klirensa i volumena distribucije, kao i raspon renalnog klirensa. Nije precizno utvrđeno koliko iznosi vreme polueliminacije ($\frac{1}{2}$), dok se ravnotežna koncentracija (steady-state) postiže dosta brzo i izgleda u vremenskom intervalu od 2 do 3 dana. Lek se snažno metabolizuje tako da se u urinu nalazi veoma mala količina nemetabolisanog leka oko 2%. Najveća količina leka se biotransformiše u jetri i izlučuje preko gastrointestinalnog trakta, a u malom procentu preko urina i preko mleka. Za sada nemamo preciznije podatke koliko se aktivne supstanca vezuje za albumine plazme.

IV VAŽNIJI PREKILIČKI PODACI O BEZBEDNOSTI LEKA

Zaključak

Tokom pretkliničkih ispitivanja provedno je više studije na različitim vrstama eksperimentalnih životinja, u cilju proveravanja akutne i hronične toksičnosti, zatim

reproduktivne sposobnosti, mutagenosti i kancerogenog delovanja leka. Sve ove pretkliničke studije nedvosmisleno su potvrdile apsolutnu bezbednost fitopreparata od ekstrakta valerijane u obliku film tableta od 441,35 mg. LD doza je nekoliko puta veća od terapijske doze.

V KLINIČKO ISKUSTVO

Zaključak

Preparati ekstrakta valerijane u medicini se koriste od polovine 18. veka. U međuvremenu su uradjeni brojni farmaceutski oblici ovog fitofarmaka. Počev od prvobitne tinkture valerijane, danas se ovaj preparat pravi u obliku film tableta, kapsula, solucije bilo kao monopreparat ili u kombinaciji sa ekstraktima drugih lekotivih biljaka. Poslednje tri decenije uradjene su brojne pretkliničke i kliničke studije u skladu sa načelima dobre kliničke i farmakološke prakse. Ove studije u potpunosti su potvrdile kliničku efikasnost ekstrakta valerijane, onodoljena u kliničkoj praksi.

Zbog toga su njegova klinička efikasnost, kao i neželjena dejstva vezana za njegovu primenu, interakcije sa drugim lekovima, veoma dobro proučene i dokumentovane. Razumljivo da je nemoguće u kraćem obliku analizirati veliki broj priloženih studija u dokumentaciji proizvođača i bogate bibliografije iz stručnih časopisa i publikacija i proučiti sva ova ispitivanja. Sve priložene studije veoma dobro i korektno su odabrane. Sasvim sigurno je da one kompetentno ukazuju na sve bitne kliničke pojave zapažene tokom kliničke primene prirodnog ekstrakta korena valerijane u obliku film tableta od 441,35 mg.

VI KLINIČKA ISPITIVANJA CEFASAN®-a (*Klinička efikasnost*)

1. Poremećaji sna

Danas se procenjuje da više od 25% pacijenata koji se javljaju lekarima iz primarne zdravstvene zaštite imaju različite vrste poremećaja spavanja od kojih najveći broj pati od rane insomnije. Mnogobrojni su uzroci poremećaja sna kod savremenog čoveka. Najčešći su psihogeni faktori, različiti oblici neurotski i/ili psihosomatski poremećaji i dr. Farmaceutska industrija uključujući i fitofarmaciju ulaže mnogo napora i sredstava da dodje do tzv. idealnog hipnotika. To podrazumeva da on poboljšava san slično prirodnom snu, da ne dovodi do skraćivanja REM faze tokom spavanja, da nema visok adiktivni potencijal koji bi doveo do psihološke ili fizičke zavisnosti sa apstinencijalnim sindromom nakon prekida njegove primene, kao i da ne dolazi do pojave tzv. rebound sindroma po prestanku uzimanja takvog "idealnog" hipnotika (Kammer E,1984). Sve do danas nije sintetizovan nijedan hipnotik koji zadovoljava navedne satandarde. Danas se procenjuje da 30 do 45% pacijenata koji uzimaju benzodijazepine imaju neki od oblika zavisnosti na ove anksiolitike(Cefak KG,2005). I dalje nije poznato kako navode Rang i

sar (Rang HP i sar.,2005) "Da li postoji endogeni ligand na za benzodijazepinske receptore, čija je funkcija da reguliše aktivnost GAB-e. Za sada je glavni kandidat *10Kda peptid*, inhibitor vezivanja diazepam, izolovanog iz mozga pacova. Ovaj peptid se snažno vezuje za mesto vezivanja diazepam GABA_A receptora i ima suprotan efekat od benzodijazepina, npr. on inhibira otvaranje hlornih kanala GAB-om i kada je ubrizgan u mozak ima anksiogeni i prokonvulzivni efekat. Ostali mogući endogeni modulatori GABA_A receptora uključuju stereoidne metabolite. Za sada nema usaglašenog stava po pitanju i funkcije endogenog liganda" (Rang HP i sar.,2005, str. 36). Većina autora smatra da preprati iz lekovitog bilja najviše se približavaju ovom konceptu. Među njima najviše se upotrebljava prirodni ekstrakt valeriane u različitim farmaceutskim oblicima, npr. film tablete, kapsule, solucija bilo kao monosupstanca ili kombinacija više vrsta ekstrakta iz lekovitih biljaka (Bodiroga T, 1999, 35,84, 174).

CEFASAN® sa 441,35 mg aktivne supstance u film tabletama je najčešće primenjivan fitofarmak za tretman nesanice. Najčešće se preporučuje uzimanje 1 tablete pola sata pre odlaska u krevet i redje, u slučaju potrebe preporučuje se uzimanje još jedne tablete u kasnim poslepodnevnim časovima. To praktično znači da je kod najvećeg broja pacijenata dovoljna 1 tabl. a 441,35 mg/dan, a redje 2 tablete u razmaku od nekoliko časova i to 1 u kasnim poslepodnevnim časovima, a druga pola sata pre odlaska na spavanje. Cefasan® je u prvoj fazi klinički ispitivanjao radjen na randomiziranoj duplo-slepoj studiji sa placeboom u obliku tzv. cros-ove studije (Balderer G.A. and Borbély, 1985).

U ovu randomiziranu, duplo-slepu komparativnu studiju sa placeboom uključeno je 10 mladih, zdravih dobrovoljaca, a u drugu komparativnu grupu takodje 8 dobrovoljaca koji su bili smešteni u posebnim laboratorijskim uslovima (5 muškaraca i 3 žene, prosečne starosti 45 godina; i to od 25-59 godina). Prva grupa je primala dve različite doze ovog fitopreparata od 450 i 900 mg u komparaciji sa placeboom u trajanju od tri nedelje. Kod obe grupe korišćeni su isti parametri sna i aktivnosti pomoću posebno konstruisanog upitnika. Podgrupa koja je bila podvrgnuta posebnim laboratorijskim uslovima prvog dana dobijala je placebo, drugog dana 900 mg Cefasan®-a , zatim placebo i naredna tri dana po 900 mg/dan. Uz primenu standardizovanog upitnika radjena je poligrafija i EEG. Vrednost prosečnog koeficijent korelacije iznosila je $r = 0,52 \pm 0,23$ (Leathwood PD et al,1985). U svom zaključku ovi autori ističu pozitivnu razliku, ali ne i signifikantnu razliku između primenjenog fitopreparata i placeboa kod mladih, zdravih dobrovoljaca koji su učestovali u navedenoj studiji. Takodje u prvoj fazi kliničkih ispitivanja isti i drugi autori (Leathwood P.D and Chauffard F.,1985, Shien-Tsong Ho et al,1985), takodje su izveli klinički kontrolisanu, randomiziranu duplo-slepu komparativnu studiju sa placeboom i Cefasan®-om. Kod 8 ispitanika sa poremećajima sna ordinirano je prvo 450 mg, zatim 900 mg ekstrakta korena valeriane, ondoljena ili placeno 4 noći. Ovu ocenu subjektivnih parametara kvaliteta sna pomoću odgovarajućeg upitnika, kod svih je praćena motorna aktivnosti tokom noći pomoću monitoring detektora. Kod poduzorka kod koga je primenjeno 450 mg utvrđeno je signifikantno skraćivanje vremena uspavlivanja i znatno redukovana motorna aktivnosti tokom prvih 30 minuta pri uspavlivanju u odnosu na placebo. Kod većine ispitanika sa cefasan®-om utvrđene su vrednosti od $9,0 \pm 3,9$ minuta pri dozi od 450 mg aktivne supstance ekstrakta korena valerijane. Kod podgrupe koja je bila na placebou ove vrednosti vremena uspavlivanja znatno su duže i to: $15,8 \pm 5,8$ minuta. Kod doze sa 900 mg aktivne supstance ekstrakta

korena valerijane i placebo nisu doviđene statistički signifikantne razliku u odnosu na podatke koji su već navedeni za dozu od 450 mg.

U okviru ove grupe kliničkih studija koje se odnose na procenu efikasnosti Cefasan® kod poremećaja spavanja, interesantna je studija koju su izveli Schulz H i Stolz C. Müller (1994). Ovi autori su izveli duplo-slepu placebo kontrolisanu pilot studiju sa 14 starijih pacijenata koji su imali kliničke poremećaje spavanja. Ispitanci su tretirani sa 450 mg ekstrakta korena valerijane i to njih ukupno 8, a 6 pacijenata je bilo na placebo u trajanju od 8 dana. Uz kliničku procenu svakom pacijentu je radjeno EEG snimanje tri puta nedeljno. Dobijena je statistički značajna selektivna razlika kod non-REM spavanja, a kod REM faze nije utvrđena veća značajnost. Kao što se može zaključiti očigledne su razlike u dobijenim rezultatima kliničkih ispitivanja efikasnosti navedenog fitofarmaka u studiji Balderer i Borbély-ija nego kod Schulz-a i saradnika. Ove razlike su posledica različitih uzrasta ispitanika i što je grupa starijih pacijenata bila klinički veoma heterogena. Medjutim, vredni su pažnje zaključci iz obe navedne studije jer potvrđuju efikasnost primenjenog fitofarmaka kod obe grupe u odnosu na placebo.

Kod nesаницe koja je uslovljena psihofiziološkim poremećajima, takodje, je vrešeno ispitivanje efikasnosti fitofarmaka Cefasan®-a. Interesantna je studija Donath F i sar (Donath F, Quispe Bravo S, Dienfenbach K et al,1996). Ovi autori izveli su duplo slepu cross-over studiju kod 16 pacijenata sa nesanicom koja je bila posledica različitih psihofizioloških poremećaja. Pacijenti su dobijali placebo ili fitopreparat u dozi od 600 mg/dan posle kraćeg wash -out perioda. Utvrđena je signifikantna razlika u redukciju tzv. sleep latence koja je skraćena sa prosečnih 48,6±2 minuta na 21,8 ± 14,1 minuta, (p=0,059)minuta kod Cefasan-a i za placebo sa 46 minuta na 33 minuta. Dobijena je značajna razlika kod subjektivnih i objektivnih parametara osećaja kvaliteta sna. Ukupna dužina spavanja produžena je sa 319,3±48,1 minut na 367,4±55,1 minuta, (p=0,0391). Parametar tzv prosečnog vremena uspavljivanja takodje je pokazao statističku signifikantnost izmedju preparata Valerinae i placebo i on se kreće 7,7±6,3% za placebo i vs Valerijanu 13,2±7,4%, (p=0,0469) i na kraju studije ovaj parametar je još očigledniji izmedju placebo i valerijane i to: 6,5%±vs. 10,2±1,5%; p=,00273, (Schulz H et al,1994). Do sličnih rezultata došla je Balderer G i sar, (Badeve G et al,1985) koji su pratili dve grupe pacijenta i to 1 grupna na kućnom lećenju, a druga u specifičnim laboratorijskim uslovima. U prvoj grupi koja je bila na kućnom lećenju bilo je uključeno deset pacijenata, prosečne starosti 32,5 godina (24-44 godine), a grupa od 8 ispitanika dobrovoljaca sa dobrim zdravljem i sa manjim probelima poremećaja spavanja prosečne starosti od 22.6 godina (21-26 godina) ispitivana je u laboratorijskim uslovima u komparaciji sa placebo u trajanju od 5 dana. U studiji su korišćene dve doze ekstrakta valerijane i to 450 i 900 mg. Kod obe doze dobijeni su slični rezultati i to 450: 99,8% (±4,0), odnosno 445,5 min (±21,0) i 900: 98,3% (±3,9) i 455,9 min. (± 21,5) posle treće noći tretmana na kućnom lećenju. U laboratorijskim uslovima dobijena je signifikantna razlika izmedju preparata valerijane u dozi od 900 mg i placebo u korist ekstrakta valerijane na nivou verovatnoće P<0,05, koja se zasniva na kliničkim i EEG parametrima.

2. Neurotski poremećaji sa polimorfnom simptomatologijom uključujući i poremećaje sna

Interesantne su kliničke studije kod kojih je ispitivana hipnotička efikasnost ovog fitofarmaka kod neurotskih pacijenata kod kojih je domirao poremećaj spavanja. Biljnu sedativnu supstancu i to ekstrakt korena valerijane u ovoj studiji koristili su Schmidt-Voigt J(1986). Ovde je izvedena otvorena multicentrična longitudinalna studija u koju je bilo uključeno 11.168 pacijenata iz kruga neurotskih poremećaja sa problemima sna u trajanju od 10 dana uz upotrebu polustrukturisane kvantitativne skale. U ovoj studiji uočeno je poboljšavanje sna kod 70% ispitivanih pacijenata, a od ukupnog broja iz studije je otpalo 24% ispitanika. Prvo poboljšanje je kod većine zapaženo posle 1,7 dana primene ovog fitopreparata. Od ukupnog broja uključenih pacijenata u navedenoj multicentričnoj studiji njih 2450 imalo je vodeći simptom poremećaj sna i kod njih je registrovano poboljšanje sna kod 82,1% ispitanika uključenih u studiju. Poenuti autori u svojoj studiji u koju je uključeno kao što je već navedeno 11 168 pacijenata nisu registrovali ni jednu neželjenu reakciju primenjenog fitofarmaka kod nijednog pacijenta koji su uključeni u ovu studiju.

3. Sedativni, trankvilizirajući, sedativni efekat Cefasan®-a

Za ekstrakt korena ili drugih delova valerijane, ondoljena ispitivana je njegova sedativna i anksiolitička efikasnost. I za ovo indikaciono područje uradjeno je nekoliko kliničkih studija. Zanimljiva je studija Schulz H i Jansena W (1997). U pitanju je randomizirana cross-ove dizajnirana duplo-slepa studija u kojoj je korišćeno 1200 mg/dan alkoholnog ekstrakta valerijane i uporedivan je sa diazepamom u dozi 10 mg/dan, 1200 mg/dan ekstrakta lavande, 1200 mg/dan ekstrakta passiflora, 600 mg/dan ekstrakta kava kava i placebo. Pored kliničke opservacije, primene odgovarajućeg upitnika korišćen je i tzv. kvatitativni EEG u evaluaciji navedenih fitofarmaka, diazepana i placeba. Efikasnost za sve navedne fitopreparate u odnosu na placebo bila je signifikanta, slična diazepamu. Medju navedenim fitofarmacima najpovoljniji efekat sa najmanjim brojem neželjenih reakcija pokazao je alkoholni ekstrakt valerijane, tj. fitopreparat, odnosno OTC-lek CEFASAN®.

4 Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti OTC-leka Cefasan®-a

Globalna analiza efikasnosti CEFASAN®-a u dozi od 441,35 mg u obliku film tableta ispitivana je u više kontrolisanih, komparativnih multicentričnih duplo-slepih studija. Tako npr. meta analiza više kliničkih studija koju je izveo Faust V i sar. (Faust V, v.d. Hude W, Sceutwinkel-Reich M et al,1992) ističu da više različitih fitoframaceutskih preparata uključujući i ekstrakt valerijane, ondoljena CEFASAN® sa psihotropnim delovanjem ne izazivaju praktično nikakve neželjene efekte kada se primenjuju u preporučenim terapijskim dozama, npr. Cefasan ® a 441,35 mg 2-3 film tabl./dan i to nezavisno od životnog doba pacijenata. To praktično znači da nema ozbiljnijih kontraindikacija za njegovu primenu kod svih životnih uzrasta uključujući i starije osobe. Izuzetak su deca do 12 godina starosti, trudnoća i period laktacije jer za ovaj segment populacije pacijenata još uvek nema dovoljno iskustva i relevantnih dokaza o njihovoj mogućoj primeni. Kod dece starije od 12 godina Cefasan ® je primenjivan kod problema sa učenjem, ponašanja i sl. (Cefak KG,2005).. Neki autori iz Velike Britanije i Honhonga ukazali su na mogućnost hepatotoksičnog delovanja ekstrakta valerijane

naročito kada su u pitanju veće doze od uobičajenih prosečnih dnevnih doza i pacijenti sa već dijagnostikovano disfunkcijom i poremećajima jetre. Tako MacGregor i sar (MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S et al,1989) referišu efekte za neke fito preparate kod 4 pacijentkinje koje su imale ikterus posle primene Kalms-a i Neuralex-a. Oni ovaj poremećaj dovode u vezu i sa *Scutellaria laterifolia*-om i *Valaria officinalis*. Kada je u pitanju prirodni ekstrakt korena valerijane, onodoljenja oni se ogradju i u svojim zaključicma ne navode ovaj oblik fitopreparata, tj. OTC-leka. Oni s pravom upozoravaju na moguće nuspojave koje mogu biti posledica nedovoljnog broja informacija o kompoziciji" samog preparata, korišćenim eksecijensima, odnosno preparatima u podlozi ovog OTC-leka iz gupe ekstrakta valerijane koji se koristi kao aktivna psihotropna supstanca. Isto tako Chan Th i sar. (Chan Th, Tang CH, Critchley JA,1995) navode za grupu od 23 pacijenata koji su imali situaciju predozirabnja sa fitopreparatima i tentamen suicidi po principu tzv. "Sleep Qik" zloupotrebe. Ovi pacijenti su koristili više različitih supstanci kao ekstrakte biljnih preparata i to: 75 mg ekstrakta valerijane, 0,25 mg scopolaminhydrobromida, 2 mg cyproheptadinhydrochlorida. Ekstakt valerijane u čistom obliku koristili su u proseku 2,5 gr (0,5 do 12 gr). Kod ove grupe pacijenata ovi autori su utvrdili da se kod tzv. "over doza", tj. predoziranja, intoksikacije javljaju simptomi CNS-depresije, antiholinergički efekti.Od ukupno 23 pacijenta 9 je imalo akutni hepatitis. Poremećaji disfunkcije jetre nisu nadjeni kod 12 pacijenata od ukupno 23. Tkom dužeg praćenja u tzv. follow-up studiji navedeni autori su našli kod 10 pacijenata hronične poremećaje jetre. Kada je u pitanju predoziranje fitofarmacima, već navedeni autori MacGregor i sar (1989) rizik od hepatotoksičnog efekta ove grupe OTC-lekova, preparata naročito ističu veći rizik za sledeće OTC-lekove: Kalms®,Neurelax® i tzv. "Sleep Qik". Kao što se može i zaključiti ovde se ne navodi ekstrakt valerijane tipa Cefasan®-a. Medjutim ovaj fitopreparat je monopreparat, tj. od aktivnih supstanci u njemu je isključivo prirodni ekstrakt korena valerijane, odoljena. U upotrebi se nalazi i kombinovani fitopreparati u kojima pored ostalih aktivnih psihotropnih komponenti može biti uključen i ekstrakt valerijane Bodiroga T,1999,35). MacGregor i sar (MacGregor et al,1989) naglašava da se kod Cefasan®-a ne javljaju hepatotoksični efekti čak ni u eksperimntima in-vitro, kod dekompenzacija gastrointestinalnog trakta i dr. Ovaj autor ističe da je veći rizik od hepatotoksičnog delovanja fitoframaka kada su u pitanju kombinovani preparati, tj. OTC-lekovi zbog kombinacije različitih suspanci sa različitih hemijskim svojstvima i u celini zbog različitih hemijskih ingredijenata. I pored svega navedeno, trba istaći da treba imati u vidu ovu grupu neželejnih efekata, posebno hepatotoksičnost ekstrakta valerijane u koliko je u pitanju predoziranje i/ili intoksikacija slučajna ili ako posledica tentamena suicidi. Ovo se posebno odnosi tinkturu i/ili ekstrakte valerijane officinalis.

5. Druga indikaciona područja za primenu ekstrakta valerijane CEFASAN®

Kada je reč o drugim indikacionim područjima Schatyberg AF i sar. ističu "Osim toga, ljudi su koristili valerijanu za glavobolje, bolove u stomaku, i dismenoreju, mada za ove upoterbe nema pouzdanih podataka" (Schatzberg AF et al,2003, pp.605). Kao najvažnija područja za primenu Cefasan®-a James EF Reynolds (1996) navodi: "Neurovegetativne poremećaje, anksioznost, dispneju, cirkulatorne smetnje, poremećaje spavanja,

vazomotorne poremećaje u menopauzi. nervoznost, zatim kao tonik" (James EFR, 1996,pp.2365). Za kombinovane preparate gde alkoholni ekstrakt odoljena čini galvnu komponentu, kao moguće indikacije navode se: neurovegetativne, neurastenične, distonične tegobe kod kojih su najčešći simptomi: emocionalna napetost, razdražljivost, klimakterične tegobe, poremećaji koncentracije, laka hipertenzija i nesanica (Bodiroga T.,1999, str. 174).

6. Koeficijent benefit/rizik odnosa za CEFASAN®

Kada je u pitanju ekonometrijski parametar: *benefit/rizik* za prirodni ekstrakt korena valerijane u Cefasan® fitopreparatu sasvim je sigurno da je bez sumnje korisna njegova primena u humanoj medicini. On spada u grupu srednje potentnih nebenzodijazepinskih sedativa, anksiolitika i hipnotika. U prosečnim dnevnih dozama od 2-3 tablete/dan od 4441,35 mg lek je bezbedna, efikasan i sa veoma malim brojem blagih, inervzibilnih neželjenih reakcija. Rizik kod predoziranja ili intokskacije je takodje mali. Moguća je blaža depresija centra za disanje, određeni antiholinergički efekti koji se mogu sanirati aktivnim praćenjem pacijenta, kontrolom vitalnih funkcija i održavanja opšteg zdravstvenog stanja. Za ovaj preparat ne postoji odgovarajući antidot, već se prdlaže simptomatska terapija.

U kliničkim studijama I i II faze i tokom postmarketinških studija radjena je takodje analiza benefit/rizik za Cefasan® u cilju daljnjeg sagledavanja sigurnosti i bezbednosti ovog fitofarmaka. U drugoj studiji ispitivana je efikasnost, bezbednost i sigurnost Cefasan®-a, tj. benefit/rizik odnosa, koficijenta kod 9 pacijenata koji su sem simptomatskog alkoholizma imali i neke druge psihopatološke sindrome, primenjujući 900 mg/dan Cefasn®-a u periodu od nekoliko meseci i nisu utvrdili nijedan klinički simptom hetaptičke disfunkcije i poremećaja kod svih deset pacijenata u studiji (Dreßing M et al,1992, MacGregor FB et al,1989, Chien-Tsong Ho et al,1995). U drugim studijama otvorenog tipa uključeni su pacijenti sa psihofiziološkim i psihosomatskim poremećajima sa koomorbiditetom niza psihijatrijskih simptoma i sindroma. Ove studije su pored ostalog uakazale na nekoliko kontraindikacija za ovaj OTC-fitofarmak: zloupotreba alkohola i/ili alkoholizam bez apstinencije, nepodnošljivost leka od strane pacijenta, akutni hepatitis, dekompenzovana ciroza jetre i druge ozbiljne patološke hepaticke promene sa disfunkcijom hepatobilijarnog trakta (MacGregor FB et al,1989).

Zaključak

Ekstrakt valerijane CEFASAN® predstavlja veoma dobro ispitan lek koji se sve više koristi u lečenju različitih oblika napetosti, anksioznosti i poremećaja sna. Takodje su dobijeni dobri i ohrabrujući rezultati u tretmanu nekih drugih psihijatrijskih sindroma i poremećaja ponašanja, kao npr. ppsihofiziološki, psihosomatski i umereni gleralizovani anksiozni poremećaji. Kliničko iskustvo u primeni OTC-fitofarmaka Cefasan®-a dokumentuju njegovu zavidnu efikasnost i manje neželjenih efekata od pojedinih lekova sa sličnim terapijskim efektom iz grupe biljnih lekova sa psihotropnim dejstvom. Prikazan je veći broj dvostruko slepih studija kontrolisanih placebo ili aktivnim supstancama iz grupe

anksiolitima, trankvilizera i hipnotika. U zavisnosti od oboljenja i poremećaja u kojima je ispitivana efikasnost i podnošljivost, odabrani su odgovarajući parametri efikasnosti, kako oni koji se odnose na simptomatologiju pojedinih poremećaja tako i brojni savremeni metodi evaluacije psihofarmakoterapije. Priložena ispitivanja kojih ima veliki broj u priloženoj dokumentaciji proizvođača, publikovana su u vodećim časopisima iz oblasti biomedicinskih nauka, ne samo u usko psihijatrijskim i neuropsihofarmakološkim, već i u farmakognostičkim i drugim časopisima koji se bave primenom lekovitog bilja sa psihotropnim i drugim dejstvima. Sve to ukazuje da su prikazani rezultati i njihova statistička analiza odgovarajući, iz čega slede dobro odmereni zaključci.

VII NEKI VAŽNIJI KLINIČKI PODACI

1. Terapijske indikacije

Kao najvažnije indikacije James EF Reynolds (1996, pp.2365) navodi: neurovegetativne poremećaje, anksioznost, dispneju, cirkulatorne smetnje, poremećaji spavanja, vazomotorni poremećaji u menopauzi. nervoznost, zatim kao tonik. Već smo ranije naveli još neke indikacije za primenu ovog OTC-leka, kao npr. mišljenje Schtzberga AF i sar. Oni navode i sledeće moguće indikacije: "Osim toga, ljudi su koristili valerijanu za glavobolje, bolove u stomaku, i dismenoreju, mada za ove upoterbe nema pouzdanih podatka" (Schatzberg AF et al, 2003, pp.605).

U dokumentaciji proizvođača kao indikaciona područja za primenu Cefasan®-a navode se stanje uznemirenosti i nervoze koja izazivaju poremećaje sna. Naglašava se da pacijent da obavezno konsultuje lekara ako tegobe traju duže od 2 nedelje ili se pogoršavaju. Pre 20 godina Schmidt-Voigt uradio je kliničko ispitivanje na 2450 pacijenata u cilju potpunijeg definisanja indikacija za prirodne ekstrakte korena valerijane, na osnovu koje su izvedene napred navedene indikacije ne samo proizvođača Cefasan®-a, već i navedenog autora i drugih ispitivanja. Ovaj autor je ukazao na dobro poznatu činjenicu "Da je veliki problem u određivanju indikaciju za ovaj OTC-lek prvenstveno male doze, kratak vremenski period uzimanja preparata koji je to tada iznosio manje od dve nedelje i što pacijenti ne konsultuju lekara pre uzimanja biljnih lekova i dr.". Optimalna dnevna doza bi trebala da iznosi 500 do 600 mg/dan prirodnog ekstrakta korena valerijane, što je u kasnijim ispitivanjima i iskustvima uticalo na proizvođača da Cefasa® sadrži 441,35 mg aktivne supstance u 1 film tableti. u proporciji 3-6:1 i da prosečna dneevna doza iznosi 3 x 1 tableta, što odgovara količini aktivne supstance od 1986,075 do 5958,225 mg/dan (72). Neki autori preporučuju nešto širije indikaciono područje za preparate valerianane, odoljena, bilo da je reč o monosupstanci prirodnog suvog ekstrakta korena valerijane ili o kombinovanom preparatu gde se uz ekstrakt valerijane nalaze i drugi sastojci biljnih lekova sa psihotropnim dejstvom. Ove indikacije bile sledeće: stanje nervne napetosti, straha, uznemirenosti, smanjene koncentracije, nesanice i popratnih psihofizioloških gastrointestinalnih smtnji (47). Slične indikacije navode se za jednu od paralela ekstraktu korena odoljena Cefasan® koji je takodje, registrovan u našoj zemlji (Aurita® odoljen kapsule). Bodiroga T. navodi sledeće indikacije: "Stanje nemira, nervozom uslovljene nesanice, nervne iznurenosti posle velikih intelektualnih opterećenja, razdražljivost, stres" (Bodigorga T., 1999, str.35). Po istom autoru navdimo indikacije za još jedan kombinovani preparat gde važan sastojak sačinjava alkoholni

ekstrakt odoljena, Sedival®. U glavne indikacije ovaj autor navodi: " Emocionalna napetost, razdražljivost, klimakterične tegobe, poremećaj koncentracije, laka hipertenzija i nesanica". U delu koji se odnosi na upotrebu ovog OTC-fitofarmaka navodi se:" Psihosomatska labilnost, stanja straha, napetosti, nemira, nervoza i nesanica", (Bodigorga T.,1999,str. 174).

2. Doziranje i način primene

Ekstrakti od 2-3 mg valerijane obično se uzimaju jednom do tri puta dnevno, u tinkturi ili čaju. Smatra se da valerijana ima mali zavisnički potencijal, i neki izveštaji sugerišu da se biljka mora uzimati dve do četiri nedelje da bi se postigla maksimalna delotvornost (Schatzberg FA et al,2003,p.513).

U tretmanu stanja uznemirenosti, odrasli i deca starija od 12 godina uzimaju 1 film tabletu 3 puta dnevno (jedna doza odgovara 2-3 gr korena Valerijane). Za tretman nesanice uzrokovane nervozom odrasli i deca iznad 12 godina uzimaju 1 film tabletu pola sata do sat vremena pre odlaska u krevet (jedna doza odgovara 2-3 gr korena valerijane). Ako je neophodno, 1 film tableta gde takodje, (jedna doza odgovara 2-3 gr korena Valerijane) može se dodatno uzeti ranije tokom večeri (Dokumentacija proizvođača, Cefak KG, part. 1/3, 2005).Premda se u ovom izveštaju na više mesta navode doze, način uzimanja i moguća neželjena dejstva i interakcije sa drugim psihotropnim supstancama, u cilju boljeg prikaza veličine doza i mogućih neželjenih dejstva i interakcija, u obliku shematske tabele dajemo važnije uporedne podatke za valerijanu i druge biljne lekove, OTC-preparate.

Tabela 1:Često upotrebljavani biljni lekovi, dodaci ishrani, hormonski preparati, i njihova uloga u lečenju psihijatrijskih poremećaja*

Dodatak ili preparat	Upotrebe	Doza	Sporedna dejstva/interakcije s lekovima
Biljni lekovi			
kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	depresija, anksioznost	900-1.800 mg/dan	osip, induktor enzima CYP 3A3/4
kava, australijski biber (<i>Piper methysticum</i>) ^a	anksioznost	75-150 mg/dan	trovanje, depresija CNS
valerijana (<i>Valeriana officinalis</i>)	nesanica, anksioznost	2-3 mg	depresija CNS, sedacija
Ginko (<i>Ginkgo biloba</i>)	gubitak pamćenja, seksualna disfunkcija	60-240 mg/dan	alergije, krvarenja
Dodaci ishrani			
omega-3 masne kiseline (α -linolenska, ikosapentaenojska, dokosaheksaenojska kiselina)	bipolarni poremećaj	9,6 mg/dan	GI uznemirenost, miris na ribu
S-adenosilmetionin (S-AMe)	depresija	400-1.600 mg/dan	mučnina
inozitol	depresija	6-12 g/dan	GI uznemirenost, miris na ribu
Hormonski preparati			
DHEA (dihidroepiandrosteron)	depresija	50-200 mg/dan	maskulinizacija, maljavost, promene u boji glasa

**Napomena:* CNS = centralni nervni sistem; CYP = citohrom P450; GI = gastrointestinalni; ^a = povezan sa hepatotoksičnošću; uopšte uzet, ne treba ga koristiti ni u kakvu svrhu

**Preradjeno prema: Schatzberg FA et al,2003, pp.595-613.

Kada je u pitanju upotreba leka kod dece i starijih osoba treba naglasiti da bezbedna primena leka kod dece nije utvrđena (Meltzer YH,1987).

2.1.Trajanje terapije

Preporučuje se trajanje tretmana od najmanje 3-4 nedelje. Isto se može i produžiti zavisno od kliničkih rezultata. U nekim slučajevima terapija je trajala i više meseci bez ispoljenih neželjenih reakcija. Sam Cefasan® ne uzrokuje ni psihičku ni fizičku zavisnost, pošto praktično i nema adiktivni potencijal (Schatzberg AF et al.,2003, pp.506).

VIII POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA

1. Neželjena dejstva

U prekliničkim studijama, zatim pre i u toku terapije CEFASAN®-a opisana su sledeća neželjena dejstva koja ćemo ukratko navesti po pojedinim sistemima i njihovoj učestalosti u okviru pojedinih sistema.

Smatra se da valerijana ima mali zavisnički potencijal, i neki izveštaji sugerišu da se biljka mora uzimati dve do četiri nedelje da bi se postigla maksimalna delotvornost. Schatzberg AF i sar. ističu da su najvažnije neželjene reakcije valerijane: sedacija i pospanost. Kao i drugi depresori centralnog nervnog sistema, valerijana može da izazove ataksiju, motoričku nekoordinisanost i vrtoglavicu, naročito pri velikim dozama. Prekomerno doziranje povezivano je sa grčevima u stomaku, tremorom, ataksijom i zbunjenošću (Schatzberg AF et al.,2003, pp.506). U uporedjenju sa drugim biljnim lekovima i dodacima u ishrani kod psihijatrijskih pacijenata, ovi autori naavode da su najredje i najblaže neželjene reakcije upravo kod preparata valerijane u odnosu na ostale fitofarmake koje navode u svom tekstu. U odnosu na ostalu paletu biljnih lekova preparati valerijane kod predoziranja i/ili intokasikacije dovode samo do izraženije depresije CNS i sedacije, (Schatzberg AF et al,2003). Za paralelu Cefansan®-u, Aurita® odoljen kapsule, Bodiroga T navodi sledeća neželjena dejstva: "U slučaju preosetljivosti na odoljen, moguće su retke alergijske reakcije. Kod dugotrajnog uzimanja može u retkim slučajevima da se jave teškoće u funkcionisanju želudca i debelog creva, glavobolja, stanje nemira i smetnje u radu srca" (Bodoroga T.,1999,str. 35). Isto tako tokom hronične primene ovog OTC-leka neki autori navode mogućnost javljanja već pomenute glavobolje, zatim umora, pospanosti i insomnije. Opisani su i retki slučajevi hepatotoksičnosti.

Zaključak

Smatra se da valerijana ima mali zavisnički potencijal, i neki izveštaji sugerišu da se biljka mora uzimati dve do četiri nedelje da bi se postigla maksimalna delotvornost. Medju najvažnije neželjene reakcije valerijane ubrajaju se: sedacija i pospanost Kao i drugi depresori centralnog nervnog sistema, valerijana može da izazove ataksiju, motoričku nekoordinisanost i vrtoglavicu, naročito pri velikim dozama. Prekomerno doziranje povezivano je sa grčevima u stomaku, tremorom, ataksijom i

zbunjenošću. U odnosu na ostalu paletu biljnih lekova preparati valerijane kod predoziranja i/ili intokasikacije dovode samo do izraženije depresije CNS i sedacije. Kod dugotrajnog uzimanja može u retkim slučajevima da se jave teškoće u funkcionisanju želudca i debelog creva, glavobolja, stanje nemira i smetnje u radu srca. Isto tako tokom hronične primene Cefasan®-a mogu se javiti već pomenute glavobolje, zatim umor, pospanost i insomnija. Opisani su i retki slučajevi hepatotoksičnosti.

2. Intoksikacije i predoziranje

U slučaju predoziranja CEFSAN®-om nije potreban kontinuirani nadzor ni monitoring potreban već samo simptomatska terapija, praćenje vitalnih funkcija. U koliko su izraženi antiholinergički efekti i/ili je više kompromitovan centar za disanje, tada je neophodno kontinuirano praćenje i monitoring vitalnih funkcija. Toksikološkim studijama na eksperimentalnim životinjama nisu utvrđene LD, što znači da ovaj OTC-preparat ima veliku terapijsku širinu. Takođe nije preciznije utvrđen ni tzv. "Letalni toksični indeks" (LTI- 1 smrtni slučaj na milion presprepcija leka).

Prema predkliničkim podacima nije utvrđena posebna štetnost za ljude. Na osnovu uobičajenih studija o bezbednosti, farmakologiji, toksičnom dejstvu tokom uzimanja, genetske toksičnosti, kancerogenih potencijala, reproduktivne toksičnosti, kao što je i navedeno i ovde nije utvrđena posebna štetnost. U literaturi nema podataka o hroničnoj toksičnosti preparatima, ekstraktima iz korena Valerijane. Skoro da se u zanemarljivom procentu može javiti glavobolja, umor, pospanost i još mnogo redje i to ispod 1% hepatotoksičnost.

Chan Th i sar (Chan Th et al,1995) u eksperimentalnoj studiji za ispitivanje toksičnosti kod subakutnog i hroničnog davanja Cefasan®-a nije utvrđeno da ovaj PTC-lek dovede do usporenja rasta, refleksnih odgovora i sl. jedino se navodi da su visoke doze mogu prozrokovati akutni hepatitis. I u ovoj studiji nisu utvrđeni negativni toksični efekti u oblasti reproduktivnih sposobnosti, mutagenosti, kancerogenosti i dr.

Primarna sporedna dejstva valerijane su sedacija i pospanost. Kao i drugi depresori centralnog nervnog sistema, valerijana može da izazove ataksiju, motoričku nekoordinisanost i vrtoglavicu, naročito pri velikim dozama. Prekomerno doziranje povezivano je sa grčevima u trbuhu, tremorom, ataksijom i zbunjenošću kao posledica veoma izraženih antiholinergičkih simptoma u slučaju predoziranja i/ili tentamena suicidi.

3. Klinički značaj interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Postoji potencijal valerijane da pojača delovanje drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol, benzodijazepine i barbiturate delujući preko GABA-ergičkog sistema kao i navedne supstance i lekovi. Kada su u pitanju negativne interakcije, u literaturi postoje izveštaji da valerijana produžava dejstvo tiopentala i pentobarbitala (Schatzberg FA et al,2003,pp.606).

4. Kontraindikacije i stanja u kojima je potrebno oprezno doziranje CEFASAN®-a

Ne postoje podaci, kao što je već ranije navedeno, o rizicima ovog preparata kod dece. Stoga preparat ne trebaju da koriste deca ispod 12 godina starosti. Isto tako, do sada, raširena upotreba korena Valerijane kao leka nije pokazala rizike korišćenja tokom trudnoće i dojenja. Međutim, pošto rezultati eksperimentalnih studija o proceni rizika nisu dostupni i ono što se zna do sada je nedovoljno, nije moguće izvršiti procenu rizika. Stoga i dalje treba izbegavati upotrebu preparata tokom trudnoće i u periodu laktacije. Isto tako ne preporučuje se upotreba preparata 2 sata pre učestovanja u saobraćaju, pre upravljanja mašinama ili tokom nebezbednog rada, pošto se ponovljeno dejstvo preparata može javiti i kada se koristi na propisani način. Posebno se mora voditi računa prilikom upotrebe u kombinaciji sa alkoholom.

U literaturi se navodi mali broj kontraindikacija za primenu preparata korena Valerijane CEFASAN®-a. To su pre svega sledeće kontraindikacije: **1.** Poznata alergija na jednu ili više komponenti preparate korena Valerijane; **2.** Trudnoća i dojenje premda nema dovoljno podataka; **3.** Deca ispod 12 godina starosti; **4.** Akutni hepatitis i/ili poremećaji funkcije hepatobilijarnog trakta (Chan Th et al,1995). **5.** Zloupotreba i uzimanje alkohola. Kada su u pitanju upozorenja i mere opreza pri upotrebi preparata korena Valerijane CEFASAN®-a, takodje, treba imati u vidu nekoliko važnih činjenica. Treba imati u vidu da nije retka pojava da osobe koje zloupotrebljavaju alkohol mogu imati oštećenu funkciju jetre. Zbog toga funkcije jetre pomoćnu standardnih testova treba kontrolisati i pre i tokom lečenja, premda se ova stanja ne navode kao moguće relativne kontraindikacije.

Zaključak

U više republika bivše Jugoslavije uključujući i našu zemlju poslednjih petnest godina uspešno se koriste brojni biljni lekovi i u psihijatriji pod različitim zaštićenim imenima, (Bodiroga T,2005), što govori o velikom broju pacijenata koji koriste i OTC-lekove u našoj zemlji i više miliona pacijenata širom sveta za poslednjih 25 godina. Podnošljivost CEFASAN®-a je veoma dobro poznata, i u odnosu na zavidnu efikasnost, uz relativno prihvatljivu cenu, predstavlja razlog za ovaku široku primenu. U priloženoj administrativnoj i kliničkoj dokumentaciji nabrojana su najznačajnija preklinička, klinička i postmarketinška ispitivanja, sa uglavnom svim značajnim neželjenim dejstvima koja su zabeležena bilo iz razloga učestalosti ili kliničkog značaja. Takodje su opisane i najznačajnije interakcije sa drugim lekovima, premda ih je malo (tiopental i fenobarbital). Postoji potencijal valerijane da pojača delovanje drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol, benzodijazepine i barbiturate, tj sa onima koji se češće upotrebljavaju u neuropsihofarmakologiji u celini. Isto tako, premda retke, prolazne i blage, navedene su i moguće kontraindikacije za primenu preparata ekstrakta korena valerijane, ondoljena (deca ispod 12 godina starosti, trudnice, doilje i retko hepatološki pacijenti). Najveći broj neželjenih efekata pripada vegetativnom nervnom sistemu i gastrointestinalnom traktu. Veoma retki su reverzibilni poremećaji transaminaza i funkcija jetre. Po učestalosti zatim dolaze, dermatološke (moguće alergijske reakcije), glavobolja i astenični sindrom i somnolencija. Teže pojave u hematopoezi, metaboličkim i nutritivnim poremećajima nisu registrovane.

IX PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA KLINIČKA ISPITIVANJA

Zaključak

Za registraciju leka koji je u veoma dugo u kliničkoj upotrebi mnogobrojna klinička istraživanja koja su velikom broju publikovana u renomiranim stručnim i naučnim časopisima i publikacijama. Kliničke studije koje su u toku, kao i ona koja su u međuvremenu prekinuta nisu od većeg značaja pošto se lek pokazao bezbednim i efikasnim u tretmanu različitih psihofizioloških, somatoformnih, psihosomatskih i drugih neurotskih poremećaja sa ili bez insomije. Takodje, treba istaći da je veoma mali broj lekova koji pokazuju negativni sinergizam i nepovoljnu interakciju sa preparatim ekstrakta korena valerijane, u odnosu na podatke iz 70- i 80-tih godina. Ipak treba naglasiti da su neophodne dodatne, prospektivne, dvostruko slepe i kontrolisane studije posmarketinške studije sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom radi eventualne potvrde ovih rezultata imajući u vidu sve veću primenu biljnih lekova i u psihijatriji.

X BIBLIOGRAFSKI PODACI

Na kraju ovog izveštaja dat je spisak korišćene literature.

Zaključak

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti preparata valerijane, ondoljena objavljenih tokom poslednjih 30 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvataju širok spektar različitih oblika neurotskih, somatoformnih, psihofizioloških, psihotomatskih i drugih poremećaja sa ili bez insomnije. CEFASAN® treba da i dalje ostane u grupi OTC-lekova i pored sve raširenije primene kao parelele velikoj grubim anksolitikima i hipnoticima u psihofarmakologiji. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su samo prva tri autora.

XI OSTALI PODACI O LEKU

1. IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE DOKUMENTACIJE

1.1. Procena sažetka karakteristika leka

Sažetak karakteristika leka je na odgovarajući način obuhvatio sve relevantne činjenice u vezi kvalitativnog i kvantitativnog sastava leka, kliničke efikasnosti, farmakoloških osobina, farmaceutskih specifičnosti sa dovoljno relevantnih kliničkih podataka koji obuhvataju: terapijske indikacije, doziranje i način primene, kontraindikacije, posebna

upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, interakcije Cefasan®-a sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, uticaj leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, neželjena dejstva i predoziranje.

Ovde je, takodje, dat predlog režima izdavanja ovog OTC-leka koji se kao i svi drugi fitopreparati iz ove grupe izdaju bez lekarskog recepta. U konciznom obliku, ali na korektan način dati su i farmakološki podaci o leku koji obuhvataju važnije činjeice vezane za farmakodinamske i farmakokinetičke podatke, pretkliničke podatke o bezbednosti leka. Isto tako na jasna način prezentovani su i farmaceutski podaci: lista ekscipijena, inkompatibilnost, rok upotrebe, posebne mere upozorenja pri čuvanju koji zapravo i nema sem da ne budu dostupna deci, priroda i sadržaj kontaktne ambalaže sa svim potrebnim podacima o nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet.

Zaključak

Ponudjeni tekst predloga sažetka leka treba u potpunosti prihvatiti jer je veoma pregledan i sadržajan.

1. 2. Procena upustva za upotrebu leka

Sadržaj upustva za upotrebu leka je u potpunosti adekvatan. Radi se o standardnom upustvu proizvođača koji se primenjuje u svim zemljama u kojima je Cefasan® registrovan. Upustvo je prevedeno od ovlašćenog sudskog tumača. Tekst je korektan, jasan, bez stilskih i drugih grešaka. U konačan tekst upustva potrebno je na kraju teksta navesti obavezne administrativne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, da se navede datum i broj rešenja o odobroj registraciji i režim izdavanja leka, pakovanje, naziv proizvođača.

Zaključak

Tekst sadržaja upusta za upotrebu leka treba u potpunosti prihvatiti bez dodatnih korekcija. U postojeći tekst upusta za upotrebu OTC-leka, preparata treba navesti i obavezne podatke koji se praktikuju u našoj zemlji, tj. da se navede datum i broj rešenja o odobroj registraciji, režim izdavanja OTC-leka, preparata, pakovanje i naziv proizvođača.

XII ZAKLJUČAK

Ekstrakt korena Valerijane, onduljena CEFASAN® je specifični antagonist GABAergičkog sistema i spada u specifičnu grupu psihofarmakoloških lekova iz grupe OTC-lekova, preparata. U obliku tinkture koristi se veoma dugo, a poslednjih nekoliko decenija i u drugim farmaceutskim oblicima kao monopreparat ili u kombinaciji sa drugim ekstraktima lekovitog bilja. Danas je ovaj OTC-lek, fitofarmak registrovan u velikom broju zemalja u svetu počev od svih zemalja EU, SAD, Kanade, Japana, Australije uključujući i našu zemlju. Ovaj OTC-lek, preparat je u međuvremenu koristilo više miliona pacijenata širom sveta. Jedan je od najčešće primenjivanih fitoterapeutika za psihološke i nepsihotične psihijatrijske poremećaje, naročito neurtska stanja sa anksioznošću i kod poremećaja sna. Prirodni ekstrakt korena onduljenja, Valerijane CEFESAN® je detaljno

klinički ispitan. Unet u organizam prepart se vrlo brzo resorbuje. Za sada nema pouzdanijih podata o njegovoj bioraspoloživost i koliko se smanjuje pri prvom prolasku kroz jetru. U jetri se metaboliše bez stvaranja aktivnih farmakološki metabolita. Nema uticaja na indukciju enzima CYP3A3/4. Ekstrakt korena ondoljenja, radix Valeriane prema dostupnim podacima dobro se raspodeljuje po telesnim tkivima i tečnostima. Uglavnom se izlučuje fecesom, a manji deo se izlučuje u nepromenjenom obliku. U zanemarljivim količinama se nalazi u urinu.

On spada u grupu biljnih preparata, pomoćnih lekovitih sredstava (PLS), odnosno u OTC-lekove koji deluje preko GABA-ergičkog sistema što za rezultat ima smanjenje anksioznosti, nervoznosti, emocionalne razdražljivosti poboljšavajući pri tom i poremećen san. On svoj efekat ostvaruje najvećim delom blokirajući navedni GABAergički sistem poboljšavajući različite psihološke i nepsihotične psihičke smetnje, naročito neurtotske, psihosomatske tegobe i regulisanje poremećenog sna, prvenstveno tzv. rane, inicijentne insomije, nesanice.

Najveći broj kliničkih ispitivanja radixa Valeriane CEFASAN® bila su kontrolisana (duplo slepa), kontrolisana placebom ili aktivnim supstancijama sličnih fitofarmaka i komparativna multicentrična ispitivanja (u poredjenju sa svim drugim biljnim lekovima i anksioliticama, trankvilizerima). Rezultati su pokazali da je radix Velerijane (prirodni ekstrakt korena ondoljena) prvenstveno OTC-lek, preparat izbora za pudupiranje uspostavljene smirenosti bez manifestnih različitih neurotskih i psihosomatskih smetnji i sa poboljšanim spavanjem. Pored toga ima blaži anksiolitički i antiagresivni efekat, uz zanemarljive kliničke manifestacije koji verovatno proistiću delujući na druge neurotransmitterske sisteme u CNS-u. Ekstrakt radix-a Valerijane (korena ondoljena) CEFASAN® je indikovani kod različitih vrsta neurotskih, prvenstveno anksioznih poremećaja i problema rane nesanice, nekih sindroma sa razdražljivošću kod oraslih osoba u kombinaciji sa drugim psihosocijalnim i psihoterapijskim metodama. Zbog svega toga prirodni ekstrakt korena ondoljenja je često OTC-lek prvog izbora kod lečenja hronificiranog neuroticizma, egzistencijalne i socijalne anksioznosti, nekih psihosomatskih poremećaja i za regulisanje poremećenog sna u vidu rane, inicijane nesanice.

Lek se primenjuje peroralno u incijalnoj dozi od 441,35 mg tri puta dnevno ili u koliko se koristi za lečenje nesanice 1 tableta pola sata pre polaska na spavanje i po potrebi 1 tabletu u ranim večernjim časovima. Za sada nema dovoljno iskustva kod primene kod dece mlađe od 12 godina, trudnica i dojilja. Za ovu kategoriju pacijenata ovaj OTC-lek, preparat se ne preporučuje jer bezbedna primena kod ove populacije još nije utvrđena.

Doza održavanja i dužina lečenja zavisi od pojedinačnog slučaja i u proseku može da traje do 3 do 4 nedelje, a po potrebi i duže.

Najčešća neželjena dejstva prirodnog ekstrakta radix-a Valerijane, korena ondoljena CEFASAN® su blagog i umerenog intenziteta i reverzibilne su prirode. Primarna sporedna dejstva valerijane su sedacija i pospanost. Kao i drugi depresori centralnog nervnog sistema, valerijana može da izazove ataksiju, motoričku nekoordinisanost i vrtoglavicu, naročito pri velikim dozama. Prekomerno doziranje povezivano je sa grčevima u stomaku, tremorom, ataksijom i zbunjenošću kao posledica veoma izraženih antiholinergičkih simptoma u slučaju predoziranja i/ili tentamena suicidi nešto više od 5%. Sa manjom učestalošću, incidencijom ispod 1% imalo je u slučaju preosetljivosti na odoljen retke alergijske reakcije. Kod dugotrajnog uzimanja može u retkim slučajevima

da se jave teškoće u funkcionisanju želuca i debelog creva, glavobolja, stanje nemira i smetnje u radu srca. Isto tako tokom hronične primene ovog OTC-leka neki autori navode mogućnost javljanja već pomenute glavobolje, zatim umora, pospanosti i insomnije. Opisani su i retki slučajevi hepatotoksičnosti sa incidencijom ispod 1%. Smatra se da valerijana ima mali zavisnički potencijal, i neki izveštaji sugerišu da se biljka mora uzimati tri do četiri nedelje da bi se postigla maksimalna delotvornost.

Do sada nisu opisani ni pojedinačni slučajevi ozbiljnije abnormalnosti testova funkcije jetre, sem kod manjeg broja u slučaju predoziranja i/ili intoksikacije. U literaturi se navodi mali broj kontraindikacija za primenu preparata korena Valerijane CEFASAN®-a. To su pre svega sledeće kontaindikacije: poznata alergija na preparate korena Valerijane; trudnoća i dojenje premda nema dovoljno podataka; deca ispod 12 godina starosti i akutni hepatitis i/ili poremećaji funkcije hepatobilijarnog trakta.

Radix Valerijane CEFASAN® ima veoma povoljan indeks korist/rizik pošto je veoma efikasan i siguran OTC-lek. Kod njega nije bilo ni potrebno proučavanje letalne doze (LD) u slučaju intoksikacije. Takodje nije preciznije utvrđen ni tzv. Letalni toksični indeks (LTI- 1 smrtni slučaj na milion presprepcija leka). Zbog dobrog terapijskog dejstva i manje neželjenih efekata od većine lekova slične terapijske efikasnosti OTC grupe nego i konvencionalnih nebenzodijazepinskih anksiolitika, ekstrak korena ondoljena ostaje jedan od referentnih lekova iz grupe OTC preparata sa kojima se mogu poredjivati novi preparati. OTC-lek Cefesan® film tablete od 441,35 mg obezbeđuju brz početak dejstva. Najčešće se preporučuje trajanje tretmana od najmanje 3 nedelje, koje se može produžiti zavisno od kliničkih rezultata. Ekstrak korena ondoljena, Valerijane ne uzrokuje ni psihičku ni fizičku zavisnost. Tokom dugotrajnog tretmana nema smanjenja GABAergičkog antagonističkog delovanja ovog OTC preparata. Ovakva farmaceutska formulacija u odnosu na ranije oblike kao tinkture, mešavinu više biljnih ekstrakata i dr. treba da zadovolji optimalnu terapijsku efikasnost i duže održavanje postignutog ukupnog psihičkog poboljšanja uključujući i normalizovano spavanje. Zadovoljavajuće jednokratno doziranje je svakako značajno za dobru komplijansu naročito kod poremećaja sna. CEFASAN® tablete su prošle sve faze prekliničkih, kliničkih i posmarketinških ispitivanja koje su pokazale da lek pokazuje sličnu biološku raspoloživost kao i drugi zaštićeni oblici koji se upotrebljavaju širom sveta, Za njegovu registraciju nisu potrebne nove studije bioekvivalencije i kliničko ispitivanje u našoj zemlji..

XIII MIŠLJENJE I PREDLOG

Celokupna stručna i administrativna dokumentacija koja je razmatrana veoma korektno, stručno i visoko profesionalno je uradjena i nema primedbi bilo koje vrste na analiziranu dokumentaciju dostavljenu od strane Agencije. Prema opisanim farmakološkim karakteristikama i rezultata više dobro dizajniranih kliničkih studija i sada široke primene u velikom broju zemalja sveta uključujući sve one sa veoma strogom legislativom za registraciju i uvođenje OTC-lekova u kliničku praksu, mišljenja smo da **Cefasan®** (*suvi ekstrak korena Valerijane. 3-6:1 od 441,35 mg*) obogaćuje materiju mediku u našoj zemlji i predstavlja korisnu dopunu postojećoj paleti ove grupe OTC-lekova za tretman različitih vrsta neurotskih, anksioznih i poremećaja sna.

Farmakološke karakteristike, posebno mestu u spektru palete OTC-lekova koji, podupiru i poboljšavaju kvalitet opšteg zdravstvenog stanja, smanjuju napetost,

neuroticizam, i deluju hipnotički. Klinička efikasnost i bezbednost leka dokazana brojnim adekvatnim studijama u velikom broju zemalja koliko je ekstrakt korena Valerijane u većoj upotrebi, i brojne prednosti sa farmakoeonomskog aspekta i to ne samo povoljan indeks korist/rizik, već i prihvatljiva cena leka, čine veoma visoku stručnu ocenu za pozitivan predlog da se u potpunosti prihvati priložena dokumentacija Agenciji za lekove i da se odobri registracija **CEFASAN®** (Ekstrakt korena Valerijane u dozi od 441,25 mg) u obliku film tableta od 441,35 mg i stavi u promet u našoj zemlji.

*Imajući u vidu sve napred navedeno sa posebnim zadovoljstvom predlažem da se prihvati celokupna podneta klinička i administrativna dokumentacija (**SPC i PIL**) za lek **s u v i e k s t r a k t r a d i x a V a l e r i a n e ; o n d o l j e n a (3-6:1) u 70% etanolnom ekstakcionom rastvaraču CEFASAN®, film tablete 441,35 50 mg, (blister pakovanje sa 1 blisterom od 20 tableta, 2 ili 4 blistera od 25 film tableta u kartonskoj kutiji) proizvođača CEFAC KG iz Ketpan-a, NEMAČKA koje zastupa MEDICO PHARM SERVICE iz Beograda, Ul Save Kovačevića 113a Kaluđerica i da se ovaj OTC-lek, preparat registruje i izda dozvola od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije za njegovu primenu u našoj zemlji.***

Beograd, 14. Jula 2006.god.

Prof dr Marko Munjiza,

Ekspert za procenu kliničke dokumentacije Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije

XIV SPISAK KORIŠĆENE LITERATURE (BIBLIOGRAFSKI PODACI)

1. American Pharmaceutical Association: Handbook of Nonprescription Drugs, 10th Edition, Washington DC,1993.,
2. Arzneidrogen: Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe, Pharmazeutische Biologie, Band 2, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1999.,
3. Backstrom CT, Beyl H, Boyl DT: Perzistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women, Brit J Obstet Gynecol, 1981,88: 530.,
4. Balderer G, Borbely AA: Effects of valerian on human sleep; Psychopharmacology, 87:406-409,1985.,

5. Bazire,S: Psychotropic Drug Directory 2004 (The profesional pocket hanbook & aide memeorie), Fivepin Publishing Limited,Saisbury , UK, 2003.,
6. Bodiroga T: Vademekum (Preparati koji se izdaju bez lekarskog recepta-pomoćna lekovita sredstva), BB-Soft, Beograd, 1999, 5-8,34,84 i 174.,
7. Bogdanović S Siniša: Farmakologija (Opšti deo, specijalni deo, receptura), Naučna knjiga, Beograd,1967, 213.,
8. Britisch Herbal Pharmacopia, part I, Britisch Herbal Medice Association, London, 219,1976.,
9. Chan Th, Tang CH, Critchley JA: Posioning due to an over-the- counter hypnotic , Sleep-Qik (hyosciene, cyproheptadine, valerian); Postgrade-Med J, 71, 834,227-228, 1995.,
10. Chemindex International, Vol.3, I.M.S.,AG, Zug. Switzerland, 1979.,
11. Crete P: Précis de Botsnique, Vol. 2, Editions Masson, Paris, 1968,pp.387-397.,
12. Crook et al: Psychopharmacology; in: Meltzer HY (Ed):The Third Generation of Progress, Raven Press, New York, 1159-1165,1987.,
13. Dokumentacija proizvođača (Cefak KG,Nemačka): Cefasan® coated tablets; Clinical Overview, part..2.2., 2005, pp.1-13.,
14. Dokumentacija proizvođača (Cefak KG, Nemačka): Cefasan® coated tablets, Clinical Sumary, part.2.7 i 2.7.1., 2005, pp. 1-2.,
15. Donath F, Quispe Bravo S, Diefenbach K et al: Polysomnographic and subjective findings in insomniacs under treatment with placebo and valerian axtract (LI 156); Abstract vol. 2nd Internrtional congress on phytomedicine, ,SL-55, September 11-14,1996.,
16. Dreßring H, Riemann D, Löw H et al: Baldrian-Melisse-Kombination versus benzodiazepine, Bei Schafstörungen Gleichwertig? Therapiewoche, 42, 36, 2056-2065, 1992.,
17. Dreßring H, Riemann D, Löw H et al: Benzodiazepin-Neben-wirkungen durch pflanzliches Alternativ-präparat vermeiden, Therapiewoche. 42, 12, 726-736,1992.,
18. Dressing H, Riemann D, Löw H et al: Balrdian-Melisse-Kombinationen versus benzodiazepin- Bei Schfafstörungen gleichwertig, Therapiewoche, 42:726-736,1992.,

19. FDA (Food and Drug Administration), Division of neuropharmacology: Supplementary suggestions for preparing an integrated summary of information in an original submission and for organizing information in periodic safety updates, 1987.,
20. Faust V, Baumhauer H, Hole G: Schlafmittel und schlaffördernde Substanzen, Was kann Millionen Schlafgestorten helfen? Therapiewoche 42, 36, 2056-2065, 1992.,
21. Faust V, Baumhauer H: Pflanzentherapeutika mit psychotroper Wirkung, Renaissance der Phytopharmaka; Therapiewoche 42, 36, 2050-2054, 1992.,
22. Fauteck JD, Pietz B, Winterhoff H et al: Interaction of Valeriana officinalis with melatonine receptors: A possible explanation of its biological action; Abstract volume, 2nd International congress on phytomedicine, SL-46, September 11-14, 1996.,
23. Fehri B, Ajache JM, Boukef K et al: Valeriana officinalis et Crataegus oxyacantha: Toxicité par administration répétées et investigations pharmacologiques, J Pharm. Bel., 46.3:165-176, 1991.,
24. ESCOP (Europien Scientific Cooperative for Phytotherapy): Monograph "Valeriane radix", Georg Thime Verlag, Rudigerstrasse 14, D-70469 Stuttgart, Germany, 2003.,
25. Evers P: Pharmaceutical Regulation in Europe, Pharmaceuticals and Healthcare Publishing, London, 1997.,
26. Gursky Z: Zlatna knjiga ljekovitog bilja, Zagreb, 1989.,
27. Hagers Handbuch Valeriana; Handbuch der pharmazeutische Praxis, Bd.6.5, Aufl. 1067-1095, 1994.,
28. Hänsel H: Phytopharmaka, Springer, Berlin, 252-267, 1991.,
29. Havery SC: Hypnotics and sedative, In: Goodman LS and Gilman A. (Eds): The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 5th ed, Macmillian, New York, 1975, pp. 102-123.,
30. Holm EH, Kowollik A, Reinecke GEV et al: A neuropsychological comparative study of Valtratum/Isovaltratum and extract of valerian in cats, Medsche Welt, Stuttgart, 31:982-990, 1980.,
31. Houghton PJ: The biological activity of valerina and related plants, Etnopharmacol., 22:121-142, 1988.,
32. Houghton P: Valerian, Pharm J, 253:95-96, 1994.,
33. Holzl J, Godau P: Receptor binding studies with Valeriana officinalis on the benzodiazepine receptor, Planta Medica, 55:642, 1989.,
34. Hölzl J: Baldrian, ein Mittel gegen Schafstörungen und Nervosität; Deutsche Apoteker Zeitung; Jg. 136, Nr 10:751-759, 1996.,

35. Jakovljević M i Paunović V: Neurobiološke osone psihofarmakologije, u: Lokar J (ur): Klinička psihofarmakoterapija, Medicinska knjiga Beograd-Zabreg,1990,11-58.,
36. Jansen W: Doppelblindstudie mit Baldrisedon; Therapiewoche 27, 2779-2786,1977.,
37. Kamm-Kohl AV, Jansen W, Brockmann P: Moderne Baldriantherapie gegen nervose Storungen im Senium, Medwelt, 35:1450-1454,1984.,
38. Kammerer E: Pflanzliche Sedativa-Hypnotika. Hat die Kombination von Baldrian und Hopfen ihre Berechtigung im modernen Arzneimittelrepertoire? Z. Ärztl. Fortbild, 87, 401-406, 1984.,
39. Kammerer E: Arzneitherapie: Pflanzliche Sedative-Hypnotica-Hat eine Kombination von Baldrin und Hopfen ihre Berechtigung im modern Arzneimittelrepertoire?, Z Arzil Fortbid., Gustav Fischer Verlag Jena; 87: 401-406, 1993.,
40. Kommission E: Monographie: Valeriane radix (Baldrianwurzel) Banz. Nr.90, 15.5. 1985.,
41. Kremer S: Schlafersochung und Schlaflabor; Arzneiverordnung in der praxis, Heft 3, 1996.,
42. Krieglstein J, Grusla D: Zentral dämpfende Inhaltsstoffe im Baldrian; Deutsche Apothker Zeitung JG, 128, Nr. 40:2041-2045,1988.,
43. Langer SZ: Presynaptic regulation of monoaminergic neurons, in: Meltzer HY (ed), Psychopharmacology, The Third Generation Of Progress, Raven Press, New York, 151-157, 1987.,
44. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E et al: Aqueous extract of valerian root (valeriana officinalis L.) improves sleep quality in man; Pharmacol. Biochem. & Behav., 17, 66-71, 1982.,
45. Leathwood PD, Chauffard F: Aqueous Extract of Valerian Reduces Latency to Fall Asleep in Man, Planta Medica 2, 144-148,1985.,
46. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E et al: Aqueous Extract of Valerian Root (Valeriana officinalis L.); Improves Sleep Quality in Man, Pharmacology Biohemistry & Behavior, Printed in the U.S.A., Vol. 17(1):65-71,1982.,
47. Lek d.d., Ljubljana (Persan® drag.i/ili Persan® Forte kapsule), Slovenija, 2004.,
48. Leuschner J, Müller J, Rudmann M: Characterisation of the Central Nervous Depressant Activity of a Commercially Available Valerian Root Extat; Arzneim-Forech/ Drug Res 43, I; Nr 6, 638-641,1993.,

49. Lindahl O, Lindwall L: Double blind study of a valerian preparation, *Pharmacol. Biochem. Beh.*32, :1065-1066,1989.,
50. Lukić P: Farmakognozija, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,1979,
51. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S et al: Hepatototoxicity of herbal remedies, *BMJ*, Vol.299, 1156-1157,1989.,
52. Marković Lj i sar.: Pomona lekovita sredstva i medicinska sredstva, Ecolibri Beograd i Zavod za farmaciju Srbije, Beograd, 1993.,
53. Meier B: Baldrian, traditionelles Schlafmittel: *Der Allgemeinarzt*, 12, 1102-1112, 1992.,
54. Meltzer Y Herbert (Ed): *Psychopharmacology, (γ Aminobutryc Acid-GABA- Receptor and Their Association with Benzodiazepine Recognition Sites)*, The Third of Progress, Raven Press,1987, pp.265-272.,
55. Miscelly FG, Goodyer LI: hepatic and pulmonary complication of herbal medicines, *Postgrad Med J*, 68:935, 1992.,
56. Monographie valeriana radix (Baldrianwurzel), *Bekanntmachung vom*, 18.5. 1985 (Benz. Nr. 90).,
57. Morazzoni P, Bombardelli E: Valeriana officinalis: traditional use and recept evaluation of activity; *Fitoterapia* Vol. LXVI, Nr 2:99-112,1995.,
58. Myers RD, Borg S, Massberg R: Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically dringing macaque monkey, *Alcohol*,1986,3:383-388.,
59. Paunović VR i Babinski T: γ -Aminobuterna kiselina, u: Paunović VR i Babinski T: *Biološka psihijatrija I, Molekularna osnova mentalnih procesa*, Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 221-230,1995.,
60. *Pharmacopoea Yugoslavica IV*, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu i unapredjenje zdravlja, Beograd, 1984.,
61. Pravilnici koji se odnose na pomoćna lekovita sredstva, "Sl. list SRJ" br.16/94.,
62. Pietz B, Fauteek JD, Wittowski W: Separation ofputative melation analogues controled in valeriana officinalis extract LI 156; *Amstract volume*, 2nd international congress on phytomedicine, P-76, September 11-14., 1996.,
63. Pöldinger W: Valeriana Officinalis heute, *Therapeutikon*, 6:330,1989.,

64. Prescormn S, Flockhaert D: Guide to psychotropic drugs interactions, Primary Psychiatry, Vol.11,2:39-60, 2004.
65. Rang HP, Dole MM, Ritter JM, Moore PK: Farmakologija, peto izdanja (prvo srpsko izdanje), Delta status i Nauka, Beograd, 2005, 36.,
66. Reynolds JEF (Ed): Martindale, The Extra Pharmacopeia, Thirty-first Edition, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996, pp. 17666, 2365.,
67. Rosenbaum FJ, Arana WG, Hyman ES, Labbate AL and Fava M (Eds): Handbook of Psychiatric Drug Therapy,(Drugs for the Treatment of Anxiety Disorders nad Drugs for the Treatment of Sleep Disorders),Fifth Edition, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia-Baltimore, 2005, pp. 175-204, 243-268.,
68. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP et al: An aqueous extract of valeriana influences the transport of GABA in synaptosomes; Planta Med.,60:278-279,1994.,
69. Santos MS, Ferreira F, Cuha AP et al: Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier; Arch Int Pharmacodyn, 327: 220-231, 1994.,
70. Savez farmaceutskih društava Jugoslavije; Priručnik o lekovitim biljkama (za farmaceute i lekare), Beograd, 1989.,
71. Schilher H: Phztotherapie in der Kinderheilkunde; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart,1992,pp.58-61 (Dokuemntacija proizvođača).
72. Schmidt-Voigt J: Die Behandlung nervöser Schlafstörungen und innerer Unruhe mit einem rein pflanzlichen Sedativum (Ergebnisse einer Praxisstudie); Therapiewoche 36, 663-667, 1986.(Dokumentacija proizvođača),
- 73.Schimit-Voight J: Die Behandlung nervöser Schlafstörungen und innnever Unruhe mit einem rein pflanzlichen Sedativum: Therapiewoche 36:663-667,1986.,
74. Schulz V, Hänsel R: Racionale Phytotherapie, Phytopharmaka und pflanzliche, Homöopathika; Gustav Fischer Verlag, 209-213, 1995.,
75. Schuly V, Hänsel R: Racionale Phytotherapie (Ratgeber für die ärztliche Praxis), Springer, 1996, pp. 80-89.,
76. Schulz H, Stolz C, Muller J: The Effect of Valerian Extract on Sleep Polygraphy in Poor Sleepers: A Pilot Study, Pharmacopsychiatry, 27: 147-151,1994, (Dokuemntacija proizvođača),
77. SchytzbergAF, Cole OJ and DeBattista C: Manual of Clinical Psychopharmacology (13.Herbals and Dietary Supplements), Fourth Edition, American Psychiatric Press, Washington DC, London, England,2003, 595-613.,

78. Shien-Tsong Ho, Meei-Shie Yang, Tian-Shung Wu et al: Studies on the Taiwan Folk Medicine; III A Smooth Muscle Relaxation from *Onychium siliculosum*, *Onitin*, *Planta Medica*, 2:148-149,1985.,
79. Stahl SM:Essential Psychopharmacology (Clinical Description of Insomnia and Sleep Disorders);University Cambridge Press, 211-215,1996.,
80. Suhulz H, Stolz C, Müller J: The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: A pilot study; *Pharmacopsychiat*,27, 147-151,1994.,
81. Tittel G, Chari VM, Wagner H: HPLC- Analyse von *Valeriana mexicana* Extrahen, *Planta Med*,34:305-310, 1978.,
82. Tomas YK, Chan CH, Tang AJH: Positioning due to an over-the-counter hypnotic, *Sleep-Qik* (hyoscine, cyproheptadine, valerian), *Sleep-Qik* Pousoing, 1:834,1995.,
83. Torrent MT, Iglesias J, Adzet T: Experimental evaluation of the sedative action of tincture of valerian, *Circular Farmaceutica*, 30:107-112,1972.,
84. Tucakov J: Farmakognozija, Zavod za izdavanje ubenika SR Srbije, Beograd, 1964.,
85. Tyler EV: Herbs of Choice- The Terapeutic Use of Phytomedicinalis, Pharmaceutical Products Press, New York, 1994.,
86. Von Eickstedt KW, rahman S: Psychopharmacologic effects of valepotriates, *Arzneimittel-Forsch*, 19:316-319,1969.,
87. Von Eickstedt KW: Novel valepotriates and a process for the preparation thereof, British patent, 1:198, 666, 1970.,
88. v.d. Hude W, Sceutwinkel-Reich M, Braun R: Bacterial mutagenicity of the tranquillizing constituents of valerianacea roots; *Matation Research* 169, 23-27, 1986.,
89. Tucakov J: Farmakognozija, Zavod za izdavanje udžbenika, SR Srbije, Beograd, 1964.,
90. Wagner H, Weisenauer M: Phytotherapie, Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika; *Gustav Fischer Verlag*, 109-213, 1995.,
91. Weiß RF: Lehrbuch der Phytotherapie, 7. überarbeitete und erweiterte Auflage, Hippokrates-Verlag, S.28,1991.,
92. Weiß RF: Lehrbuch der Phytotherapie; Hippokrates Verlag,, 7. Aufl., 34-35 und 350-354,1991.,

93. Willifort R: Lekovito bilje i njegova upotreba, Mladost, Zagreb, 1978.,
94. WHO: Monograph "Radix Valeriane", WHO monographs on selected medicinal plants, Vol. I, World Health Organization, Geneva, 1999.,
95. Zakon o proizvodnji i prometu lekova, "Sl. list SRJ", Beograd, br 18, 1993.,

Zaključak

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti naltrekson hidrohlorida objavljenih tokom poslednjih 30 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvaraju širok spektar poremećaja i bolesti zavisnosti, naročito alkoholizam, neke oblike narkomanije i to pre svega kod zloupotrebe heroína, zatim kod tabletomanije na opioidne analgetike, neke oblike tzv. eretetičnog ponašanja kod odraslih mentalno retardiranih i autističnih osoba, zatim kod sindroma fragilnog X hromozoma, poremećaja ishrane bulimija/mentalna anoreksija, premenstrualna napetost (PMS) i dr. I pored svega navedenog mišljenja smo da **NALTREKSON HIDROHLORID REVIA® treba i dalje treba da ostane u grupi antagonista opioidnih receptora. U bibliografskim jedinicama gde se navodi više od tri autora/koautora citirana su uglavnom samo prva tri autora.**

XV OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI AUTORA IZVEŠTAJA

Dr Marko Munjiza rođen je 22. aprila 1943 godine u Ljubitovici-Trogir, Hrvatska

Adresak na radnom mestu:

*Prof dr Marko Munjiza,
Dnevna bolnica za odrasle
Instituta za mentalno zdravlje
Palmotićeve 37, 11000 Beograd
Tel. 33-07-571*

Kućna adresa:

*Dr Marko Munjiza,
Ul. Visokog Stevana 18/III/st.13
11 000 Beograd
Telefon: 2-180-363
E mail adresa: munjiza@ptt.yu*

o **Studije i usavršavanje:**

1. Medicinski fakultet u Novom Sadu šk. 1964/65. god. do 1965/66. školske godine,
2. Medicinski fakultet u Beogradu 1966/67 do 1968/69. školske godine,
3. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 23. februara 1970. godine, sa prosečnom ocenom 9,12 (stipendista univerziteta tokom redovnih studija),

4. Posdiplomske studije (magistratura) o primeni epidemiološkog metoda i matematičkih modela u psihijatriji (magistrirao na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1974. godine),
5. Specijalizacija iz neuropsihijatrije 1973-1976. (specijalistički ispit položio sa odličnim uspehom juna 1976godine),
6. Doktorska disertacija iz socijalne psihijatrije, juli 1980. godine odbranjena na Medicinskom fakultetu u Beogradu,
7. Subspecijalizacija iz kliničke farmakologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1989-1991 godine,
8. Stručno usavršavanje na psihijatrijskim klinikama u Zagrebu, Ljubljani, Sarajevu, dva puta na Institutu za psihijatriju Univerziteta u Londonu i Little-Mor Hospital u Oxford-u.

○ **Profesionalna delatnost i članstvo u stručnim i naučnim udruženjima:**

1. Evropsko udruženje psihijatara u Strazburu, 1990-
2. Evropski kolegijum iz neurofarmakologije Utreht. 1992.-
3. Medjunarodno udruženje za neuro-imaging tehnike u psihijatriji, Visburg, 1991- 2001.,
4. Medjunarodno udruženje za primenu cost-benefit analize u psihijatriji, Milano 1990.-1996.,
5. Medjunarodno udruženje za prvu psihotičnu epizodu, Sidnej 1996 -
6. Član više sekcija Srpskog lekarskog društva SLD(za prevenciju suicida, psihijatrijska sekcija i dr.)
7. Naučno-istraživačko odeljenje Zavoda za mentalno zdravlje u Beogradu 1971-1973. god. ,
8. Odeljenje za alkoholizam ZMZ 1971-1974. god. ,
9. Odsek za psihoze Dnevne bolnice Instituta za mentalno zdravlje 1976-
10. Rukovodilac Centra za psihofarmakologiju sa laboratorijom i apotekom IZMZ 1989-1992. god. ,
11. Odsek za depresije Dnevne bolnice IZMZ 1991-1993. god. ,
12. Koodrdinator Bloka za psihoterapiju i socioterapiju Instituta za mentalno zdravlje i član Užeg stručnog kolegijuma IZMZ 2004- 2005.,
13. Asistent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1980-1987. god. ,
14. Docent na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1987-1992. god. ,
15. Vanredni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992-1997. god. ,
16. Redovni profesor iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 1997. godine ,
17. Stručni konsultant u Zavodu za umerenu mentalnu retardaciju u Sremčici kod Beograda 1985-1990.,
18. Stručni konsultant u Dispanzeru za mentalno zdravlje Doma zdravlja Palilula 1988-1991,
19. Konsultant (oblast psihopatologije u neurologiji) u bolnici 'Sveti Sava' u Beogradu 1998-2000. god. ,
20. Konsultat u Centru za mentalno zdravlje u Brčkom,

- Distrikt Brčko, Bi H 2001-2002,
21. Konsultant u Dnevnoj bolnici Psihijatrijske bolnice u Kovinu 2005-
 22. Ekspert za psihofarmakologiju i socijalnu psihijatriju Saveznog ministarstva za nauku, razvoj i tehnologiju SRJ. 1998-2000. godine.,
 23. Član Savezne komisije za registraciju lekova Saveznog ministarstva za zdravlje 1995-1998. godine.
 24. Ekspert Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije od 2005-

○ **Publikacije, stručni radovi i pedagoška aktivnost:**

1. Sedam knjiga: Štampana doktorska disertacija u monografiju: **a)** Munjiza M: "*Afektivne psihoze u urbanoj sredini*" sa dva dopunjena i izmenjena izdanja i dve inostrane recenzije(Prof. dr Michael Sheperd Univerziteta u Londonu i Prof. dr Norman Sartorius Odeljenje za mentalno zdravlje Svtske zdravstvene organizacije u Ženevi); Ostale publikacije: **b)** Munjiza M: *Anksiolitici u kliničkoj praksi*, "Krka", Novo Mesto, Slovenija, 1989, V+42; **c)** Munjiza M: *Anksiozno-depresivni sindrom (Od dijagnoze do terapije)*, Yusapharm, Beograd, 1994, V+51; **d)** Munjiza M: *Akutne i hronične psihoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*, Elit. Medika, Beograd, 2005, **e)** Munjiza M: *Delirijum i akutno konfuzno stanje u psihijatriji, neurologiji i somatskoj medicini*, Elit. Medika, Beograd, 2005, **f)** Munjiza M i sar: *Prvi intervju u kliničkoj praksi*, Elit-Medika, Beograd, 2006 (u štampi).
2. Više poglavlja u stručnim knjigama i publikacijama: **1.** Munjiza M: *Primena epidemiološkog metoda u proučavanju hroničnih nezaraznih bolesti*, u: Mujović V i sar. *Kardiologija*, Medicinski fakultet, Beograd, 1992, 1-21; **2.** Munjiza M.: *Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja*, u: Munjiza M (ur): *Klasifikacija psihijatrijskih poremećaja*, Psihijatrija danas (suppl.), 1993, 42-123; **3.** Munjiza M, *Socijalna patologija i klinička psihijatrija*, u: Kaličanin P (ur): *Psihijatrija-Etiopatogeneza*, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 41-83; **4.** Munjiza M: *Psihosocijalne posledice psihijatrijskih poremećaja*, u: Kaličanin P (ur): *Psihijatrija-Etiopatogeneza*, Medicinski fakultet, Beograd, 2001, 121-146.; **5.** Munjiza M. *Socijalno-patološke pojave i klinička psihijatrija*, u: Morić-Petrović S (ur): *Psihijatrija*, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1988, 54-63.
3. 40. Publikovanih radova u domaćim i međunarodnim referentnim časopisima,
4. Urednik i/ili recezent više stručnih monografija,
5. Više od 100 radova, članaka, rasprava i predavanja po pozivu na domaćim i inostranim simpozijumima i kongresima,
6. Saradnik ili istraživač u više naučno-istaživačkih i stručnih projekata,
7. Autor većeg broja kliničko-ekspertskih mišljenja iz oblasti neuropsihofarmakologije za Savezni komitet za zdravlje SRJ za registraciju, obnovu registracije i/ili dopune indikacija za lekove:

diazepan, Remevita, Zrenjanin; *paroxetin*, GlaxoSmithKline; *quepeptin*, Astra-Zeneca; *venlafaxin*, Wyeth Lederl Pharma; *pentovit*, Verofarm, Voronjež Ruska Federacija i Veko Beograd; *gamibetal*, Veko Beograd; *neurontin*, Pfizer, **naltrekson hidrohlorid-a**, TOREX CHIESI PHARMA Beč.

8. Mentor 25 kandidata za magisterijum, 5 za doktorsku disertaciju, 5 za naučna zvanja i 5 za zvanje primarijusa, više puta član Komisije za ocenu završenih magistarskih i doktorskih teza na Medicinskom fakultetu u Beogradu i Kragujevcu. i Centru za multidisciplinarnu studiju Univerziteta u Beogradu; 190 specijalističkih ispita iz neuropsihijatrije, psihijatrije i medicinske psihologije kao član, zamenik Predsednika i Predsednik Komsije za polaganje specijalističkih ispita na Medicinskom fakultetu u Beogradu i Banja Luci,
9. Rukovodilac većeg broja simpozijuma na domaćim i inostranim kongresima.
10. Član redakcionog odbora časopisa "Psihijatrija danas",
11. Rukovodilac magisterijuma iz socijalne psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1992 - 2005 godine,
12. Šef katedre za poslediplomske studije iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 2000-2004 god. ,
13. Član veća za naučno-istraživački rad IZMZ, Veća za posdiplomske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu(1974-1976, 2000-2004) i Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta.

Beograd, 14. Jula 2006. godine

Dr Marko Munjiza