

Prof.dr Marko Munjiza,
Katedra za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu i
Odsek za psihoze Dnevne bolnice za odrasle
Institut za mentalno zdravlje, 11000 Beograd, Palmotićeveva 37
Telefon: 3307-571, E-mail: munjiza@ptt.yu

Republika Srbija
Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,
Medicinski sektor- klinička ispitivanja
Referent: Kulić Ljiljana
11152 Beograd, Vojvode Stepe 458
Telefon: 381-11-2462-986, 2468-322
Telefaks: 381-11-3974-340
E-mail: hyia@alims.sr.gov.yu

PREDMET: Izveštaj o proceni kliničke i administrativne medicinske dokumentacije/ registracija za odobrenje i stavljanje u promet leka, biljnog preparata BILOBIL® kapsule standardizovanog suvog ekstrakt lista ginka) u obliku kapsula od 40 mg u blister folijama po 10 kapsula (kartonska kutija 2 i 6 blister folije, 20 ili 60 kapsula), proizvođača "KRKA", tovarna zdravil, d.d., 8501 Novo mesto, Šmajerska cesta 6, Slovenija, koga u našoj zemlji zastupa Predstavništvo "Krka" u Beogradu, Beogradska 39/6, 11000 BEOGRAD, telefon: 32 39 858 i 063 207 714, telefax: 011 32 39 858, koga zastupa odgovorna osoba za dobijanje odobrenja i dozvole za stavljanje leka u promet: dipl.ph. Ivana Čurčić.

Poštovane kolege,

U prilogu Vam dostavljam Izveštaj o proceni kliničke medicinske i administrativne dokumentacije na lek standardizovani suvi ekstrakt lista Ginka BILOBIL®, 20 kapsula x 40 mg (u blister folijama od 10 kapsula sa 20 ili 60 kapsula u spoljnjoj kartonskoj kutiji) namenjen za primenu u humanoj medicini za kognitivne poremećaje (poremećaje pamćenja, umerenu demenciju različite etiologije), perifernu i cirkulaciju CNS-a, vertigo, tinitus u kliničkoj psihijatriji, neuropsihijatriji i psihosomatskoj medicini.

Navedeni izveštaj je sačinjen na osnovu dostavljene dokumentacije za ekspertsku procenu administrativne i kliničke dokumentacije, broj predmeta 6352/2006 i 6355/2006 od 25.07.2006. godine. Nešto duži vremenski period za izradu ovog izveštata uslovljen je godišnjim odmorom. Nadam se da će Agencija uvažiti ovaj argument na čemu se unapred zahvaljujem.

Uz izveštaj takodje dostavljam celokupnu dokumentaciju koju sam dobio od Agencije 27. Jula 2006. godine.

S poštovanjem,

Beograd, 29. Avgusta 2006. godine

Prof dr Marko Munjiza

**IZVEŠTAJ O PROCENI KLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA LEK
STANDARDIZOVANI SUVI EKSTRAKT LISTA GINKA BILOBA
BILOBIL® SA 40 mg AKTIVNE SUSPRANCE U OBLIKU KAPSULA,
PROIZVODJAČA "KRKA"d.d., NOVO MESTO, SLOVENIJA, 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 marko.munj@sbb.rs

SADRŽAJ

I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA	4
1. Uvodni deo.....	4
2. Biljni lekovi u psihijatriji.....	7
3. Ginko biloba.....	8
3.1. Upotreba prirodnih ekstrakta lista ginka.....	10
Zaključak.....	11
II FARMAKODINAMSKI PODACI	12
1. Mehanizam delovanja.....	12
Zaključak.....	13
III FARMAKOKINETIKA	13
1. Absorpcija, distribucija,metabolizam i izlučivanje).....	13
Zaključak.....	14
IV VAŽNIJI PREKDKLINIČKI PODACI O BEZBEDNOSTI LEKA	15
Zaključak.....	15
V KLINIČKO ISKUSTVO SA EKSTRAKTOM LISTA GINKA BILOBE-A	15
Zaključak.....	15
VI KLINIČKO ISPITIVANJE EKSTRAKTA GINKA BILOBIL®	
KAPSULA, klinička efikasnost	16
1. Neurodegenerativni Poremećaji sna.....	16
2. Cerebrovaskularni poremećaji.....	17
3. Poremećaji periferne cirkulacije.....	18
5. Druga indikaciona područja za primenu ekstrakta ginkgo biola-e.....	18
5. Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti OTC-leka Bilobil®.....	19
6. Koeficijent benefit/rizik odnosa za Biobil®.....	21
Zaključak.....	21
VII NEKI VAŽNIJI KLINIČKI PODACI O PREPARATU GINKGO BIOLA-E BIOBIL®	22
1. Terapijske indikacije.....	22
2. Doziranje i način primene.....	23
3. Trajanje terapije.....	24
VIII POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA	24
1. Neželjena dejstva.....	25
Zaključak.....	26
2. Intoksikacije i predoziranje.....	26

3. Klinički značaj interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija.....	27
4. Kontraindikacije i stanja u kojima je potrebno oprezno doziranje BIOBIL®-a.....	27
Zaključak	28
IX PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA KLINIČKA ISPITIVANJA.....	28
Zaključak	28
X BIBLIOGRAFSKI PODACI.....	29
Zaključak	29
XI OSTALI PODACI O LEKU.....	29
1. IZVEŠTAJ O PROCENI ADMINISTRATIVNE DOKUMENTACIJE.....	29
1.1. Procena sažetka karakteristika leka.....	29
Zaključak	30
1. 2. Predlog teksta upustva za upotrebu leka.....	30
Zaključak	30
XII ZAKLJUČAK.....	30
XIII MIŠLJENJE I PREDLOG.....	32
XIV SPISAK KORIŠĆENE LITERATURE (BIBLIOGRAFSKI PODACI).....	33
Zaključak	41
XV OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI O AUTORU IZVEŠTAJA.....	42

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 zaboravnost, rasejanost, oslabljeno pamćenje, vrtoglavicu, zujanje u ušima, oslabljenu centralnu i/ili perifernu cirkulaciju, napetost, anksioznost, poremeće spavanja i uopšte ne samo za tzv. psihopatologiju svakodnevnog života, već i sve učestalije hronične neurološke, psihijatrijske npr. neurotske, somatoformne i psihosomatske poremećaje koje prati polimorfna simptomatologija; uznemirenost, oštećeno pamćenje i intelektualno funkcionisanje, depresivnost i anksioznost, poremećaj sna i dr. Danas za samolečenje ili automedikaciju u svetu postoji sve veće interesovanje, što, svakako, ima i značajan kulturološki. Danas je sve aktuelnija, ne samo iz ekoloških razloga, upotreba lekovitog bilja, koja datira iz daleke prošlosti. O tome 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, rade na poboljšanju svog zdravlja, donošenju odluka u vezi sa zdravljem i sprečavanju, otkrivanju i lečenju bolesti ili drugih zdravstvenih problema" (Bodiroga T.,1999). 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 i somatskog zdravlja (Bodiroga T.,1999). Kada neko konstatuje da nešto nije u redu sa njegovim zdravljem, uključujući i mentalno zdravlje, (npr. nervoznost, napetost, anksioznost, zaboravnost, oslabljenu cirkulacija, nesanica 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 medicini, 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, međutim, sve veći broj pacijenata sa različitim psihološkim, psihosomatskim i sl. psihičkim blažim psihijatrijskim tegobama zahteva da sa lekarom ima ravnopravniji 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, među 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 psihičko i telesno zdravlje. Međutim, 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 Bodirola (Bodirola 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 skloni 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 (Bodirola T.,1999). Dugogodišnjim praćenjem utvrđeno je da se pacijenti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti najčešće i do 60% žale na neurotske smetnje i poremećaje koncentracije, pamćenja i spavanja. Desetogodišnja studija praćenja pacijenata na bolovanjima na tretet zdravstvenog fonda u Beogradu (1976/86. godine) 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 nootropnim, vazoaktivnim i psihotropnim dejstvom. Za razliku od Azije, posebno Kine gde se ginkgo biloba koristi u tradicionalnoj medicini od 11 veka n.e. iz vremena Song dinastije. U Kini se vekovima koristi za lečenje astme, brohnitisa, a u poslednje vreme i za kardiovaskularne i uopše periferne cirkulatorne poremećaje, arteriosklerozu, anginu pektoris, hiperholesteronemiju. Poslednjih nekoliko decenija sve je veći interes za različita istraživanja ove biljke u Evropi i SAD. Prvi botanički primerci stabla ginkga zasadjeni su u Engleskoj pre oko 160 godina. U medicinsku praksu ginko u Nemačkoj uveo je poznati lekar Dr Schwabe 1965. godine. Danas su Francuska i SAD zemlje sa najvećom plantažnom proizvodnjom ginkgo biola-e. U pitanju je drvo koje može da izraste od 20 do 30 metara visine i da traje hiljadu godinu. Otud potiče naziv za njega "živi fosil". 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 Ginkgo Biola-e, zauzimaju značajno mesto u ovoj grupi lekova. U našoj zemlji tokom poslednjih nekoliko godina koristi se nekoliko preparata Ginka u različitim farmaceutskim oblicima kao monosupstanca ili u kombinaciji sa drugim biljnim preparatima. Pošto je u pitanju biljka koja se ne gaji i ne uspeva u našoj zemlji dostupna farmakognistička literatura ima veoma malo podataka o Ginkgu biloba-i.

Zahvaljujući napretku faraceutske tehnologije preparati u obliku standardizovanog suvog ekstrakta lista Ginkgo Biola-e značajno su poboljšani i umesto ranijeg najčešćeg faraceutskog oblika kao solucije, 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 viševjekovna 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 solucije, registracijom standardizovanog suvog ekstrakta ove biljke u obliku kapsula, 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 registrovanih preparata 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 pripremila Bodiroga T., u izdanju BB-Soft, Beograd, 1999.

Bilobil® kapsule sadrže suvi ekstrakt lista Ginka (Ginko bilobae folii extractum siccum) sa 40 mg, standardizovanog na najmanje 259,6 mg, odnosno 25% ginkoflavonskih glikozida i najmanje 2,4mg ili 6% terpinskih laktona (ginkolidi i bilobalidi). Kao rastvarač za ekstrakciju korišćen je: aceton 60% (m/m) ili voda u proporciji 35-67:1 (WHO, 1999). U ovom OTC-leku listu korišćenih ekscipijensa čine: *laktoza monohidrat, bezvodni koloidni silikagel, kukuruzni skrob, magnezijum-stearat i talk*. Za omotač kapsule korišćeni su: *metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, želatin, crna boja PN (E 151), plava boja V (E 131), crvena boja 4R (E 124), narančasta boja FCF (E 110) i titan-diksid (E 171)*. Farmakološki efekat pojedinih sastojaka ekstrakta ginkgo biole je veoma raznovrstan. To su na prvom mestu *anti-ishemički efekat, antiedematozno delovanje, antihipoksični, metabolički efekat, antioksidativni delujući na slobodne radikale, hemereološki efekat, inhibicija agregacije trombocita i dr.* U terapijske indikacije ubrajaju se pre svega: slabljene pamćenja i intelektualnih sposobnosti, emocionalna nestabilnost sa neraspoloženjem i osećanjem straha, vrtoglavica, šum u ušima, glavobolja i dr. Kao moguća indikacija u dostupnoj literaturi navodi se poboljšanje cirkulacije u slučaju početnih poremećaja u prokrvljenosti ekstremiteta, kao i dobar efekat na cerebralnu cirkulaciju. Kao što smo već istakli za sve OTC- preparate i za Bilobil® kapsule se preporučuje pacijentu da konsultuje lekara ako tegobe traju duže od mesec dana ili se pogoršavaju. Uobičajena doza 120 mg/dan, tj. 3 puta dnevno po 1 kapsulu kod poremećaja prokrvljenosti i rada mozga, vrtoglavice i šuma u ušima i poremećaja cirkulacije u ekstremitetima. Veoma retko treba postepeno povećavati dozu do 160 ili 240 mg/dan. Lek se ne preporučuje deci, trudnicama i dojiljama. Posebno se preporučuju mere opreza kod pacijenata koji u anamnezi imaju astmu, alergijske reakcije ili bronhospazam. Kod ovog preparata praktično nema neželjenih reakcija. Takođe nisu registrovani ozbiljniji slučajevi predoziranja ni inkompatibilnosti. Moguće su alergijske reakcije na jednu ili više komponenti u preparatu, naročito na pomoćne supstance, ekscipijense koji mogu prouzrokovati alergijski tip reakcija, uključujući i simptome anafilaksije i bronhospazma kod parenteralne primene preparata. Rizik je naročito veliki kod osetljivih osoba, i kao što je već navedeno posebno onih sa astmom i alergijom u anamnezi. U slučaju alergijskih reakcija bolesnik mora prestati sa uzimanjem Bilobil® kapsula. Alergijske reakcije se češće javljaju kod osoba preostljivih na *acetilsalicilnu kiselinu i parahidroksibenzoate*. Ova poslednja susptanca obično dovodi do kasnih reakcija, kao što je npr. kontaktni dermatitis. Retko dolazi do tzv. ranih reakcija i bronhospazma. BIOBIL® kapsule od 40 mg kao OTC-preparat je prvi put registrovan u zemlji proizvođača, tj. u Republici Sloveniji. Datum prve licence 2003. god. (broj licence: ovlašćenje 5360-03/02, vlasnik licence je "Krka", d.d. iz Novog Mesta, Slovenija).

Studija Evropske farmaceutске asocijacije detaljno navodi i preparate koji se najčešće prodaju bez lekarskog recepta. Danas je u svetu registrovano više hiljada različitih biljnih preparata u nacionalnim registrima. Naročito u poslednje vreme registrovano je na hiljade, pa i destine hiljada različitih biljnih preparata, a intenzivno se istražuje upotreba biljnih preparata i u

terapiji novih oboljenja ili već registrovanih uključujući i različite neuropsihijatrijske, psihološke i psihosomatske poremećaje. I FDA (Food and Drug Administration) u SAD-u uradila 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 lista Ginka Biolo ((Schatzberg AF et al,2003). Isto tako registrovan je veći broj preparata iz pojedinih komponenti ginka, npr. Ginkgolida A, B i C, mikstura terpenoidnih molekula (BN-52020, BN-52021, BN- 52022) koji se koriste za tretman astme i drugih zapaljenskih i alergijskih poremećaja, kao i za poremećaje imuniteta. Tako je npr. ginkolid B snažan PAF antagonist. U međjuvremnu su takodje identifikovani i drugi ginkolidi za ekstrakta ginkga biolo, npr. ginkolid M (BN-52023 i ginkolid J (BN- 52024) (Reynolds JFF,1996, p.1710, 1443, Braquest P. 1987, Chung KF et al, 1987, Roberts NM, 1988)). Na području Srbije godišnje raste i do 15 hiljada tona lekovitog i aromatičnog bilja. Kao što je već navedno Ginkgo biloba se ne gaji u našoj zemlji. Relativno mali broj postojećih stabala je zakonski zaštićen. Inače, 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 Bilobil® (ekstrakt lista Ginkga sa 40 mg) registrovan prema veoma strogim propisima za registraciju po kriterijuma EU, 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 januara 2006.godine. 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 Bilobil®, prepartat odnosno OTC lek koji je predmet ovog ekspertskog mišljenja.

Danas se preparati standardizovanog ekstrakta lista Ginkga nalaze u farmakopejama mnogih zemalja. Tako Reynolds EF James (1996) navodi veliki broj zemalja koje su ovaj OTC-fitofarmak, homeopatik uvrstile u svoje farmakopeje: Nemačka, Francuska, Velika Britanija, 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, pp.1443,1710,2011-2012). Ovaj autor takodje navodi veći broj farmaceutskih oblika preparata ginkga koji se koriste kao ekstrakti, u obliku rastvora, kapsula, film tableta kao nootropne i vazoaktivne supstance (Aust.: Ceremin®, Tebofortran®, Tebonin®; Fr.:Ginkogik®, Tanakan®, Tramisal®; Ger.: Duogink®, Isoginkgo®, Kaveri®, Rökan®, Tebonin®, Vasan®; Span.:Tanakéne®; Swtz.: Geriaforce®, Oxivel®, Symfona N®, Tanakene®, Valverde Ginkgo Vital®, zatim preparati sa više gradijenata Austral: Ginkgo A®, Ginkgo ACE®, Ginkgo Complex®; Fr.:Ginkor®; Ger.:Perivar N®, Veno-Tebonin®; Ital.: Nosenil®, Nutrex®; Switz.: Allium Plus®, Gincosan®, Ginkovit® (Rejnolds JFF,1996,p. 1710). Poslednjih deset godina registrovan je još veći broj preparata ovog fitofarmaka kao monosupstanca, ili iz pojedinih graduenata, framkcija ginkgo biola L. i kao mešavina sa drugim biljnim i/ili hemijskim sastojcima uključujući i našu zemlju gde danas postoji nekoliko paralela (Ginkgo A®- *ginkgo biloba*, *crateagus*, *eleutherocouccus senticosis*, *liquuorice*, *choline bitartrat*, *cayenn*, *nicotin acid*, *potassium phosphat*; Ginkgo ACE®,Vita Glow®-*ginkgo biloba*, *betacararotin*, *askorbinska kiselina-acid ascorbic*, *alpha tocoferyl succinat*, *zinc amino acid chelat*, *cistein hydrochlorid*, *biofavonoid*, *cholin bitartrat*, *inositol*, *calcium phosphat*; Ginkgo biloba comp®- *aurum colloid*, *ginkgo biloba*, kao homeopatski preparat; Ginkgo complex®-*ginkgo biloba*, *crataegus*, *panax*

ginseng, d-alfa tocopheryl acid succinat, za cerebralne i periferne vaskularne poremećaje; Ginkgobakehl®-*ginkgo biloba foliis*, homeopatski preparat, Ginkgoforce®- *ginkgo biloba*; Ginkgorell®- *ginkgo biloba*, ginkgolik za poboljšanje mentalnih funkcija kod starijih osoba, periferne vaskularne poremećaje i vertigo; Ginkor® (kapsule, tablete i oralna solucija)-*ginkgo biloba, heptaminol hydrochlorid, troxerutin*; supozitorije- *ginkgo biloba*, butoform za hemoroide; Topical gel®-*ginkgo biloba, troxerutin* za periferne vaskularne poremećaje; Ginkgovit®-*garlic, glutaminska kiselina, crataegus, ginseng, ginkgo biloba, magnezium orotat, yeast* za poboljšanje mentalnog funkcionisanja i dr (Rejnolds JFF, 1996).

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. U Nemačkoj je 1984 godine prodato pet miliona pakovanja ovog fitofarmaka. U periodu od 1990 do 1997 godine upotreba biljnih lekova u SAD je povećana za 400% (Eisenberg DM et al, 1998-citat prema :Ernst E, 1999). 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 ginka i/ili kantarion, i dalje slabo dokumentovani u poređenju sa bilo kojim nootropikom (meclofenoxat, nicergolin, piracetam i pyritinol i dr), odnosno vazoaktivne supstance sa metaboličkim i cirkulatornim efektom na CNS, perifernu cirkulaciju ekstremiteta, 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 dvadesetak godina i ova grupa preparata podleže strožij legistativi pri registraciji i uvođenju 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 dá 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 izrađuje 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 rastvora. Takvih farmaceutskih oblika danas je sve manje na tržištu uključujući i preparate ginka. Takođe naznačen je rok trajanja i načina čuvanja leka da nebi došlo do brze oksidacije ovih supstanci na sobnoj temperaturi. Time je isključen rizik od brzog gubljenja farmakoloških svojstava. Osim toga, danas se vodi mnogo više računa o roku trajanja većine biljnih preparata, tj. fitofarmaka, homeopatika 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 BILOBIL® 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 i psihosomatskih poremećaja, takođe je veoma visoka. Broja klinička i postmarketinška ispitivanja BILOBIL® potvrđuju statistički znajanu signifikantost u efikasnosti tretmana za njegova indikaciona područja u odnosu na placebo.

Na kraju, neki pacijenti s ozbiljnim bolestima, poput depresije, cirkulatornih poremećaja, blagog kognitivnog deficita do umerene demencije, 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 činjenicu da zdravstveno prosvetavanje nema uvek očekivani željeni efekat. To potvrđuje i činjenica 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 ne bi trebalo da se distribuiraju a time i da se lako nabavljaju u radnjama zdrave hrane i supermarketima. Kada su u pitanju neuropsihijatrijski poremećaji uključujući i brojne nepsihotične poremećaje iz kruga neurotskih smetnji, psihosomatskih, psihofizioloških i somatoformnih 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 intervjua po principu "susret kao lek"

Osim svega rečenog, takođe je sigurno da su se neki biljni lekovi, naročito preparati ginka, valeriane, kantariola i sl. ekstrakti lekovitog bilja sa nootropnim, vazoaktivnim i 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 BILOBIL® kapsule.

U bliskoj budućnosti savremena klinička farmakologija i farmaceutska tehnologija orjentisat će se u tri pravca i to: **1.** korišćenjem visokosofistirane nano tehnologije organskih

molekula sintetizovt će se visoko selektivni lekovi koji će delovati na najmanji deo nekog ćelijskog elemenata, 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 ginka, u provom redu ono što se ondosi na OTC-lek, fitofarmak BIOBIL®, gde u kompleksnom sastavu kapsule kao aktivni gradijent se nalazi prirodni ekstrakt lista Ginka Birole. U maksimalnoj dnevnoj dozi dolazi se do zaključka da ekivalentna dnevna doza iznosi od 120 do 160 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 predvidja 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 farmaceuthkih kompanija i na našem tržištu. Nadamo se da ćemo time ponuditi neke predloge za njihovu ulogu u lečenju različitih neuropsihijatrijskih poremećaja a ne samo brojnih tegoba iz neurologije, psihijatrije, psihološke medicine i psihopatologije svakodnevnog života.

3. Ginko Biolba

Ginko je drevni narodni lek, koji je u upotrebi stotinama pa čak i hiljadama godina. Drvo biljke ginko je pronadjeno u Aziji, a lišće drveta se koristi u obliku tableta, kapsula i tečnih rastvora. Danas se preparati Ginka (lat. Ginko biloba L) nalaze u farmakopejama mnogih zemalja. Farmakopeijski naziv je *Ginko folium*, a ostali nazivi, sinonimi su: *duck foot tree*, *maidenhair tree*, *silver aprico*, *Ginko giloba*, *Gingko bilobae folium*, *Ginkgo folium*, *gikgo tree*, *Kew tree*, *Maidenhair tree*, *Oriental plum tree*, *Salisburia Adiatifolia*, *Silver apricot*. Tako Reynolds EF James navodi sledeće zemlje koje su ovaj OTC-fitofarmak uvrstile u svoje farmakopeje: Austrija, Belgija, Belorusija, Estonija, Francuska, Grčka, Madjarska, Italija Holandija, Španija, Portugal, Svedska, Japan, SAD, Kanada i dr. koje su prihvatile standarde Evropske farmkopeje (Reynolds EF James, 1995, 1996, pp.1443,1710, 2011-2012). Ovaj autor takodje navodi veći broj farmaceuthkih oblika preparata Ginka koji se koriste kao ekstrakti, u obliku solucije, tableta, kapsula pod različitim zaštićenim nazivima: Tanakan®, Ginko kapsule®, Tebonin®, Rokin®, ProdIndx® i veoma sličan produkt Kaveri® iz LI 3170 koji takodje predstavlja jedan od najčešće korišćenih ekstrakta ginka i dr. Martien CA i sar. (Martien C et al, 2000), takodje navodi veći broj indikacija za biljne lekove uključujući i preparatae ekstrakta lista Ginko Birole. Ilustracije radi u obliku radne tabele navest ćemo najvažnija indikaciona područja za biljne lekove uključujući i prirodni ekstrakt lista ginka.

Tabela br. 1: Tabelarni pregled važnijih biljnih lekova i njihova klinička efikasnost*

Red. broj	Preparat	Anksioznost	Depresija	Bipolarni poremećaji	Poremećaji spavanja	Sch	Kognitivni poremećaji i demencije	"Drug Dependence Treatment"	Poremećaji pažnje i koncentracije
1.	Ginko Biloba		PP			PP/S	+(KP)		PP
2.	Inositol	PP							
3.	Kava Kava	+							
4.	Kuduyu							PP (alkohol)/KP	
5.	Melatonin				√(KP)	PP/KP	PP		PP/KP Deleted: +
6.	Omega 3			PP		PP			PP/KP
7.	S-Adenozilmetionin		+						
8.	St. Johns Wort	PP	+						
9.	Valerijana				+ /KP				
10.	Vitamin i Vit. B6 Vit. C Vit. E					PP/S PP/S PP/S			

Legenda: KP=kontradiktorni podaci; PP=Parcijalni podaci; S= Sinergistički efekat; +=Pozitivan efekat

* Izvor: Martien C et al,2000; Scott G.N. et al,2002; Solomon PR et al,2002; Birks J et al,2002; Mintezzer JEJ et al, 2003.

Za Ginko ovi autori navode sledeća indikaciona područja: Kognitivni poremećaji uključujući Alzheimer-ovu, multiinfarktnu i druge demencije, depresivna stanja, Sch i poremećaje pažnje i koncentracije, tzv. sindrom "nemirnog" deteta.

Kao i većina biljaka, ginko se u narodnoj medicini koristi veoma dugo širom sveta. Ova lekovima biljka ima široku geografsku distribuciju: Kina, Australija, jugoistočna Azija, Evropa, Japan i SAD. Najviše se komercijalno uzgaja u Francuskoj i SAD. Ginko Biola se ne gaji u našoj zemlji, postojeća stabla zakonski su zaštićena.

3.1. Upotreba Ginka Birole

Primarne upotrebe Ginka Birole su u simptomatskom lečenju kognitivnog deficita "cerebralna insuficijencija", drugih cerebralnih poremećaja, neurosenzornih poremećaja, problemi sa perifernom cirkulacijom, zatim kod uremene demencije različite etiologije (Curtis-Priro P et al, 1999). Pokazalo se da Ginko povoljšava koncentraciju i pamćenje, a u nekim izveštajima pominje sa da možda poboljšava poremećaje raspoloženja i erektilnu disfunkciju kod psihoseksualnih

poremećaja bilo da je reč o primarnim poremećajima ili da se javljaju kao neželjena reakcija SSRI's antidepresiva (Schatezberg F A et al,2003). Za upotreba ovog fitofarmaka kao pomoćnog sredstva u depresiji i danas postoje brojni kontradiktorni podaci kao što navode Wong i sar.1998, zatim Karpenter i sar.1999 i Hemunter U i sar.2001 (Wong AH et al,1998, Carpenter VG,1999,, Heumeter U et al,2001). Osim toga, interesantna je primena ovog OTC-leka kod shizofrenije, poremećaja pažnje i koncentracije i sl (Zahang XY et al. 2001, Lyon MR et al,2001).

Ginko deluje umirujuće, ubažava uznemirenost i razdražljivost. Kao vazoaktivna supstanca ima povoljno cirkulatorno delovanje kod cerebrale cirkulacije i naročito kod periferne cirkulacije u ekstremitetima, kao i povoljno delovanje na kognitivne funkcije (Herbal and "Narutal" Products,2005). U monografiji Svetske zdravstvene organizacije navodi se simptomatski tretman umerene i srednje izražene cerebrovaskularne insuficijencije, sindrom demencije bilo da je reč o primarnoj degenerativnoj demenciji ili vaskularnoj, multinfarktnoj ili kombinaciji oba entiteta sa sledećim simptomima: deficit pamćenja, oštećena koncentracija i pažnja, emocionalna nestabilnost sa depresivnošću i anksioznošću, vrtoglavica, tinitus i glavobolja, zatim kod perifernih arterijskih oklozivnih poremećaja, Raynaud-ovg sindroma, akromegalije, postflebitičnih sindroma, vertiga i tinitusa vaskularne geneze ili u koliko se javlja u involutivnom periodu. U tradicionalnoj medicini preparati ginka koriste se za tretman bronhitisa, hroničnog rinitisa, artritisa i edema (WHO, 1999).

Zaključak:

Premda se prirodni ekstrakti lista Ginko Biole u različitim farmaceutiskim oblicima u kliničkoj praksi koristi više decenija, oni se ipak mogu svrstati u noviju generaciju specifičnih fitofarmaka iz podgrupe nootropika i vazoaktivnih lekova koji se koriste u kliničkoj psihijatriji, neuropsihijatriji i psihosomatskoj medicini. Ova grupa lekova kao ekstraktka lekovitgo bilja u ovom slučaju prirodnog ekstrakta lista Ginka, deluje prvenstveno ko nootropik i vazodilatator. Ovaj OTC-lek raspolaže centralnim holinergičkim i alfa2-antigabaerģičkim mehainznom delovanja slično mnogim drugim sisntetskim lekovima sa primarnim nootropičkim i vazodilatatornim delovanjem.Po svom farmakodinamskom delovanju prirodni ekstrakt lista Ginka je specifičan antagonist holinerģičkog i alfa2-adrenerģičkog neurotransmiterskog sistema, delujući verovatno i preko nekoliko drugih mehanizama dejstva koji nemaju naročiti klinički efekat. Pored značajnog nootropičkog i vazodilatatorbog efekta u poboljšanju cirkulacije, pamćenja i opštih intelektualnih sposobnosti, ovi OTC-lekovi mogu se koristiti za niz psihijatrijskih, neuropsihijatrijskih i drugih psihomatskih poremećaja kod kojih preovladjuje slabija koncentracije, otežano pamćenje, oslabljena centaralna i periferna cirulacija i dr, tj. neuroticizam i kognitivni deficit u najširem smislu reči, pošto prema nekim novijim informacijama raspolaže značajnim anksiolitičkim,vazoaktivnim i novotropnim delovanjem, uključujući i sedativne efekte slično benzodiazepinima. Kod nekih slučajeva to pruža mogućnost monoterapije od samog početka tretmana. Ekstrakt lista Ginka Bilobil® se može smatrati veoma pouzdanim OTC-lekom pošto njegovi aktivni glikolidi imaju veoma veliku terapijsku širinu, malih broj kratkotrajnih,reverzibilnih neželjenih dejstava, koja su veoma retka i prolazna.

II FARMAKODINAMSKI PODACI

1. Mehanizam delovanja

Kapsule Bilobil® sadrže standardizovani ekstrakt listova dihotonog ginka (Ginko Biloba L.). Delotvornost ekstrakta listova ginka koji sadrže Bilobil® kapsule dokazana je u mnogobrojnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Glavne aktivne materije lista ginka su **1. flavinski glikozidi** u koje spadaju: *Flavonoidini* (2.3-Dydidroflavonel, flavonol, Flavon, Bilflavoni, Chatechin i proanthocyanidin), *Flavanonele* (Dihydroxiampferol-7-0-glucosid), Flavonole (čak 0,5 do 1% koji su glikozidi: Flavonolmonoglycozidi, Flavonoldyglkosid, Flavonotriglycozid i dr) **2. terpeni** (*ginkolidi A, B, C* i u najmanjoj količini *ginkolid J* i *bilobalidi*). Pored navedenih supstanci ekstrakt ginka sadrži još i druge hemijske materije, npr. *pro-antihocyanidine*, *heteroside*, *biflavone*, uključujući i *sciaopitysin*, *ginkgetin*, *isoginkgetin*, *bilobetin* i *ginkoličnu kiselinu* (Hänsel R., Keller K, Rimpler H et al.1994, Nieder M,1991). Standardizovani ekstrakt ginka (EGb 761) od koga je izradjuje najveći broj preparata za peroralnu primenu sadrži konstantnu proporciju između flavonol glikozida i lakonskih terpena u pororciji 24%: 6%. (Pietri et al, 1997).

Ekstrakt ginko bilobe predstavlja mešavinu velikog broja gradijenata, frakcija koji imaju veoma kompleksno farmakološko delovanje na CNS; neuroprotektivan efekat, delovanje na lokalni cerebralni protok, cirkulaciju, zatim efekat na memoriju i kognitivne funkcije kao osnovu za funkcionalno učenje, pamćenje i shvatanje regulacijom cerebralnog metabolizma glikoze/energetskog metabolizma ne samo na kortikalnom nivo nego mnogo šire u okviru CNS-a (Hoyer S et al, 1999, Krieglsein J,1994) Ovo je jedan od aktuelnih patogenetskih mehanizama za objašnjenje pojave neurodegenerativnih poremećaja CNS-a (Kleijnen j et al,1992, Kanowski et al, 1996, Hofferberth et al, 1994).

Ove supstance šire krvne sudove, poboljšavaju cirkulaciju u arterijama, venama, kapilarima, smanjuju agregaciju trombocita, povećavaju fleksibilnost eritrocita i regulisanjem metabolizma štite tkiva od oštećenja koja prouzrokuje nedostatak kiseonika, hipoksiju različitog stepena, npr. postraumatska hipoksija i sl.. Tokom istraživanja dokazani su sledeći farmakološki efekti ekstrakta ginka: poboljšanje prokrvljenosti, posebno u oblasti mikrocirkulacije, povećanje tolerancije za hipoksiju, sprečavanje nastanka traumatskog i toksičnog moždanog edema, sprečavanje starošču uslovljenog smanjenja hilonoreceptora i alfa2-adenoreceptora, poboljšanje sposobnosti za učenje i pamćenje, poboljšanje reoloških i hemereoloških osobina krvi smanjenjem agregacije trombocita i povećanjem elastičnosti eritrocita, inaktiviranje toksičnih kiseonikovih radikala (flavonidi), antioksidativno delovanje inhibiranjem PAF (*1-0-alkyl-2-0-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine*), (ginkolidi) i neuroprotektivno dejstvo (bilobalid, a delom i ginkolidi) Braquest P et al,1991. Na EEG nalazima smanjen je broj teta talasa i poboljšan koeficijent teta/alfa talasa.

Pozitivni efekti, dokazanim na eksperimentalnim modelima iz hemije, edema i hipoksije se kao poboljšanje primećuje u poremećajima ponašanja i neurološkim poremećajima koji su posledica oštećenja ćelija mozga (Braquest P et al,1991). Schatzberg F A i sar. ističu da derivati ekstrakta ginkga biloba-e mogu povećati cerebralni i kardiovaskularni krvni protok smanjujući npr. edem posle cerebralne hemoragije. Izgleda da pojedini gradijenti ginka da imaju udela i u neutralizaciji slobodnih radikala, kao npr. PAF- (*1-0-alkyl-2-0-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine*) Self-El-Naser M et al,1995. Dokazano je da ekstrakt ginka inhibira aktivnost faktora aktivacije trombocita. Sa mehanizam dejstva kod terapije seksualnih disfunkcija se spekulise kao najvratnije da povećava pudendalni protok krvi-ali za to jos uvek ne postoje podaci koji to potvrđuju (Schatzberg FA et al, 2003, pp 506-507).

Nema dovoljno podataka da li ovaj fitofarmak deluje preko drugih neurotransmiterskih sistema, sem već navedenog smanjenja holinergičkih receptora i alfa₂-adrenoreceptora. Ovaj OTC-lek nema neuroendokrino dejstvo niti utiče na sekreciju neurohormona. Isto tako nije dovoljno poznato da ovaj fitofarmak, odnosno OTC-lek utiče značanije na nivo holesterola i triglicerida. Ovaj fitopreparat uzima se isključivo peroralno.

Zaključak:

BILOBIL® kapsule sadrži veliki broj farmakološki aktivnih frakcija od koji su dve glavne farmakološki aktivne materije i to flavonske glikozide i trepene (ginkolidi i bilobalid). Ove materije dovode do vazodilatacije, poboljšavaju cirkulaciju, smanjuju agregaciju trombocita i regulisanjem metabolizma štite tkiva od oštećenja koja su posledica hipoksije.

Tokom kliničkih istraživanja dokazani su sledeći farmakološki efekti standardizovanog ekstrakta ginka: poboljšanje prokrvljenosti, naročito u oblasti mikrocirkulacije, povećanje tolerancije na hipoksiju, prevencija nastanka traumatskog i toksičnog moždanog edema, sprečavanje starošću uslovljenog smanjenja hilinoreceptora i alfa₂-adrenoreceptora, poboljšanje sposobnosti za učenje i pamćenje, poboljšanje reoloških osobina krvi, smanjenje viskoznosti, zatim inaktiviranje toksičnih kiseoničkih slobodnih radikala (falavonoida), inhibiranje PAF (ginkolidi), kao i neuroprotektivno dejstvo (bilobalid, a delom i ginkolidi).

Navedeni pozitivni farmakološki efekti koji su potvrđeni iz hemije, edema i hipoksije ispoljavaju se kao poboljšanje u poremećajima ponašanja i neurološkim poremećajima koji su posledica oštećenja ćelija mozga kao što je npr. slučaj kod različitih oblika demencija. 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 značanije na nivo holesterola i triglicerida. Uzima se isključivo peroralno.

III FARMAKOKINETIKA

(Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje)

Proučavanje farmakokinetike ekstrakta ginka je dosta teško zbog njegovog kompleksnog sastava. Ispitivanja sa ekstraktom ginka markiranim C₁₄ na pacovima su pokazala da se 60% peroralno unetog leka asorbuje (Moreau JP et al 1986). Posle peroralne doze od 80 mg ekstrakta ginka "opšta za sve komponente ekstrakta" bioraspoloživost je 98% do 100%, glikolida A iznosi 100%, a ginolida B 79% do 93%, bilobalida 72% Bioraspoloživost kod peroralne doze od 120 mg ekstrakta ginka iznosi oko 70% (Hänsel R,1994). Prvi maksimum apsorpcije u krvi postiže se nakon 1,5 sati, a drugi posle 12 sati, što ukazuje na enterohepatičko kruženje.

U studiji na zdravim dobrovoljcima sa peroralnom dozom od 50, 100 i 300 mg utvrđeno je da se maksimalna koncentracija flavonoida postiže za 24 sata sa maksimalnom koncentracijom u serumu od 15 ng/mL, 12 ng/mL koja se navodi za ginkolid A i B, bilobalid posle peroralne primene doze od 80 mg (Ritlop-Božić R,2000,). Istraživanje radioaktivnih flavonida ekstrakta ginka pokazuju da se najveća koncentracija sreće u hipokampusu, hipotalamusu i korpusu strijatutu, zatim u sočivu, retini, vitereumu i endokrinim žlezdama (Moreau JP et al1986). Biološko poluvreme (½) iznosi 4,5 do 7 sati i to 4 sata za ginkolide A i 7 sati za ginkolide B, odnosno 3,2 sata za bilobalide (

Nieder M,1991, Micromedex Inc, vol.38,1998). Eliminacija se odvija preko pluća, urina i stolice. Za 72 sata preko pluća se eliminiše 38% od unete doze, urinom 22% i fecesom 29%. Za ginkoflavonglikozide je utvrđeno da se kod čoveka resorbuju u tankom crevu. Maksimalna koncentracija dostiže se nakon 2 sata, a biološko poluvreme eliminacije ($\frac{1}{2}$) iznosi 2 do 4 sata. Neki autori navode poluvreme eliminacije sastojaka ekstrakta ginka, aktivnih metabolita za peroralnu administraciju od 3,2 do 7 sati (Nieder M,1991). Cela količina aktivne supstance ekstrakta ginka se eliminiše za 24 sata (Ritlop-Božić R,2000). Ekstrakt ginka nema efekta na hepatički mikrozomalni metabolizam (Duche JC, 1989). U radnoj tabeli navedeni su najvažniji farmakokinetički faktori ekstrakta ginka.

Tabela br 2: Prgled važnijih farmakokinetičkih parametara ekstrakta Ginka biloba-e

Farmakokinetički parametri	Ginko- flavon glikozidi	Ginkolidi (A i B)	Bilobaidi
<i>Peroralna resorpcija (%)</i>	> 60	> 98 (A) > 80 (B)	70
<i>Vreme (pik) maksimalne koncentracije u plazmi (h)</i>	1,5 - 3	1-2	1-2
<i>Volumen distribucije (l)</i>	?	40-60 (A) 60-100 (B)	170
<i>Procenat vezivanja za albumine plazme</i>	nepoznato	nepoznato	nepoznato
<i>Poluvreme eliminacije ($\frac{1}{2}$)</i>	2-4	4-6	3
<i>Vrednosti klirensa (ml/min)</i>	?	130-200 (A) 140-250 (B)	600

*Izvor: Kleijnen J et al,1992

Ekstrakt ginko bilobe ne dovodi do indukcije hepatičkog mikrozonalnog metabolizma.

Zaključak:

Lek se veoma brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Posle prosečne dnevne doze ekstrakta ginka od 120 mg/dan resorbuje se oko 70% od čega ginkolid A sa 100% i ginkolid B 79 do 93%. Maksimalna koncentracija leka u krvi se izgleda postiže za nekoliko sati, najčešće za 2 sata. Praćenjem radioaktivno markiranog ekstrakta ginka utvrđeno je da se najčešće maksimalna koncentracija aktivne supstance postiže za oko 1,5 sati, a drugi pik koncentracije dostiže se posle 12 sati što upućuje na zaključak o enterohepatičko kruženje preparata. Biološko poluvreme eliminacije ($\frac{1}{2}$) iznosi 4, 5 sati. Eliminacija se odvija preko pluća sa 38% od date doze, urinom 22% i fecesom 29% za 72 sata. Za ginkoflavonglikozide je utvrđeno da se kod čoveka apsorbuju u tankom crevu. Maksimalna koncentracija se postiže nakon 2 sata, a biološko poluvreme eliminacije ($\frac{1}{2}$) iznosi 2 do 4 sata, a cela količina se eliminiše za 24 sata. Za prirodni ekstrakt ginka BIOBIL® kapsule a 40 mg nije u potpunosti utvrđena visina klirensa i volumena distirbucije, kao i raspon renalnog klirensa. Ravnotežna koncentracija (steady-state) se postiže dosta brzo i izgleda u vremenskom intervalu od 2 do 3 dana.

IV VAŽNIJI PREKILIČKI PODACI O NEŠKODLJIVOSTI, BEZBEDNOSTI LEKA

Akutna toksičnost standardizovanog ekstrakta ginkovih listova je veoma niska. Peroralna LD₅₀ je veća od 5000 mg/kg za miševe i pacove, a intraperitonealna iznosi 1900 mg/kg za miševe i 2100 mg/kg za pacove. Utvrđena je intravenska LD₅₀ od 1100 mg/kg za obe životinjske vrste. Tokom proučavanja akutne toksičnosti na miševima nisu primećeni znaci toksičnog dejstva.

Standardizovani ekstrakt ginka je pokazao nisku toksičnost i posle višekranog davanja ovog fitopreparata. Kod pacova je hronično davanje smanjilo potrošnju glukoze u raznim moodžanim strukturama kao i izlučivanje kortikosterona. Kod životnjima standardizovani ekstrakt listova ginka nije imao toksično dejstvo na reprodukciju. U in vitro eksperimentima na oocitima krčka primećena je slabija penetracija spermatozoida. Amesovim testom nije utvrđeno mutageono dejstvo. U literaturi nema podataka u vezi kancerogenog dejstva standardizovanog ekstrakta ginkovog lišća.

Zaključak:

Tokom prekliničkih 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 prekliničke studije nedvosmisleno su potvrdile apsolutnu bezbednost fitopreparata od ekstrakta lista ginka biole u obliku kapsula od 40 mg aktivne supstance. Letalna intraveksa doza (LD₅₀) iznosi 1100 mg/kg kod eksperimentalnih životinja. Tokom proučavanja akutne toksičnosti na eksperimentalnim životinjama nisu primećeni znaci toksičnog dejstva.

V KLINIČKO ISKUSTVO

Zaključak:

Preparati ekstrakta lista ginka u medicini se koriste poslednjih nekoliko decenija. U međuvremenu su uradjeni brojni farmaceutske oblici ovog fitofarmaka. Počev od prvobitne solucije ekstrakta ginka, danas se ovaj preparat pravi u obliku kapsula, film tableta, bilo kao monopreparat ili u kombinaciji sa ekstraktima drugih lekotivih biljaka. Poslednjih dvadesetak godina uradjene su brojne prekliničke i kliničke studije u skladu sa načelima dobre kliničke i farmakološke prakse. Ove studije u potpunosti su potvrdile kliničku efikasnost ekstrakta ginka 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 ekstrakta listova ginka u obliku kapsula od 40 mg

VI KLINIČKA ISPITIVANJA BIOBIL ® KAPSULA *(Klinička efikasnost)*

1. Neurodegenerativn poremećaji CNS-a, demencije

Danas se procenjuje da je u opštoj populaciji više od 20% stanovnika starije od 65 godina. To takodje povećava rizik za veću incidenciju različitih neurodegenerativnih poremećaja CNS-a, naročito različitih oblika demencija prvenstveno senilnog oblika Alzheimer-ove demencije, multinfarktne i mešavine ova dva klinička entiteta. Procenjuje se da se 65% svih demencija javlja u starijem životnom dobu. Od ovog broja sa po 15% otpada na Alzheimer-ovu i multiinfarktnu demenciju. Ovde treba imati u vidu i činjicu da u poslednje vreme značajno se povećava relativni i apsolutni rizik za pojavu i drugih različitih oblika neurodegenerativnih poremećaja CNS-a, kao npr Parkinsonova bolest, arteriosklerotični poremećaji i sl. Isto tako danas je relativno velika učestalost i drugih oblika blažih ili izraženijih kognitivnih deficita koji dovode do pojave različitih bihevioralnih poremećaja ne samo kod segmenta starije populacije već i u drugim demografskim grupama stanovništva. Još uvek je nedovoljno poznata etiologija ovih poremećaja. Nema sumnje da su oni multifaktorijalno uslovljeni. I pored velikog napora koji je uložila klinička farmakologija ipak trba istaći činjenicu da je i danas terapija ovih poremećaja uglavnom simptomatska. Različiti lekovi sa novotropnim i vazoaktivnim delovanjem nisu pokazali očekivanu efikasnost. Njihovu upotrebu prati veliki broj neželjenih dejstava, i još uvek su skupi i nedostupni velikom broju psihogerijatrijskih i neurogetijatrijskih pacijenata.

Danas je veliki broj pacijenata koji se javljaju lekarima iz primarne zdravstvene zaštite koji imaju različite kognitivne poremećaje, poremećaje ponašanja. Farmaceutska industrija uključujući i fitofarmaciju, homeoterapiju sl. ulaže mnogo napora i sredstava da dodje do tzv. idelanog nootropika i/ili preparata sa dobrim vazokativnim delovanjem. To podrazumeva da on poboljšava pamćenje, laše učenje i dr da nema ozbljinijih neželjenih dejstava, da je bez visokog adiktivnog potencijala koji bi doveo do psihološke ili fizičke zavisnosti sa apstinencijalnim sindrom nakom prekida njegove primene. (Kammer E,1984). Sve do danas nije sisntetizovan nijedan nootropik koji zadovoljava navedne satandarde. Većina autora smatra da preprati iz lekovitog bilja najviše se približavaju ovom konceptu. Medju njima najviše se upotrebljava prirodni standardizovani ekstrak lista ginka, korena odoljena, valeriane, kantariola, omega 3 i dr. 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).

Schatyber FA i sar (Schatzber FA et al,2003) ističu da je ginko obično korišćen u SAD kod pacijenata koji imaju problema sa pamćenjem udruženim sa starenjem. Ovi autori navode: "Naša grupa je ucestvovala u studiji koja je pokazala da ginko biloba u dozi od 120 mg/dan signifikantno smanjuje progresiju demencije u eksperimentalnoj grupi pacijenata u odnosu na placebo-kontrolu" (Schatzberg FA et al,2003, 606-607). Upotreba ginko preparata kod depresija je fokusirana na smanjenju seksualnih disfunkcija udruženih sa depresijom. Dokazi koji podrzavaju upotrebu ginko preparata u ovu svrhu su limitirani na izvestaje pojedinačnih slučajeva i na otvorene-"label" studije ginko kod indukovanih seksualnih disfunkcija selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina.

BILOBIL® sa 40 mg aktivne supstance u kapsulama je najčešće primenjivan fitofarmak za tretman različitih oblika demencija i mnestičkih poremećaja u celini. Najčešće se preporučuje uzimanje 3x 1 kapsulu, odnosno 120 mg/dan i redje, u slučaju potrebe preporučuje se uzimanje do 240 mg/dan (3 x 2 kasule). Bilobil® je u prvoj fazi kliničkih ispitivanja radjen na randomiziranoj duplo-slepoj studiji sa placeboom u obliku tzv. cros-ove studije (Balderer G.A. and Borbély, 1985). Na ove zaključke ukazuju i Rosenbaum F J i sar. koji navode više dobro dizajniranih randomiziranih, duplo-slepih, placebo-kontrolisanih studija koristeći Ginko Biloba kod pacijenata sa kognitivnim i "behavioralnim" simptomima Alchajmera, kao i drugih nekomplikovanih demencija. Oken BS i sar. (Oken BS et al, 1998) uradili su metaanalizu svih 50 randomiziranih, komparativnih duplo-slepih studija ekstrakta ginka biole u tretmanu ukupno 414 pacijenata sa demencijom i kognitivnom disfunkcijom udruženom sa Alzheimer-ovom demencijom, koje su u proseku trajale 3 do 6 meseci, a doza preparata ekstrakta ginka biole iznosila je 120 do 240 mg/dan, koje su radjene u SAD do 1998 godine. Ovi autori zaključuju da je utvrđena statistički singnifikanta razlika u korist ekstrakta ginka biole u tretmanu ranih simptoma senilne demencije Alzheimer-ovog tipa (95%, CI 0,22 do 0,61, $p < 0,0001$). Ovi autori ne navode neželjene efekte ekstrakta ginka. Ova klinička ispitivanja kao i niz drugih koji su priloženi u medicinskoj dokumentaciji proizvođača ili su publikovani u vodećim stručnim časopisima u svetu, pokazala su da eksperimentalna grupa ima manje pogoršanja nego kontrolna grupa u periodu od godinu dana. Ginko mora biti u prečišćenju od 120mg na dan, od EGb 761 Ginko biloba ekstrakta. (Rosenbaum F R et al, 2005). U drugoj sličnoj studiji korišćene su dve doze ginka i to: od 160 i 240mg na dan. Studija nije pokazala veće efekte kod eksperimentalne grupe poredeći je sa placebo-kontrolnom ni za jednu od ovih doza u periodu dužem od dve godine. Autori su ubedjeni da hronična upotreba pravilno prečišćenog ginko preparata je malo verovatno da će naškoditi pacijentima sa demencijom, a može poslužiti u protektivne svrhe za višegodišnji period kod istih pacijenata. Klinički lekar bi trebao biti svestan višestrukih efekata ginko preparata na metaboličku funkciju jetre (Rozenbaum JF et al, 2005).

Zanimljivi su rezultati do koji su došli Le Bars i sar. (Le Bars et al, 1997) u *prevenciji simptoma presenilne i senilne primarne degenerativne demencije Alzheimer-ovog ili multiinfarktne tipa* u duplo-slepoj kontrolisanoj komparativnoj multicentričnoj kliničkoj studiji sa 202 pacijenata uzrasta 45 i više godina. Studija je trajala 52 nedelje sa 97 subjekata na 120 mg ekstrakta ginka (EGb 761) i 105 na placebo. U ispitivanju su korišćene standardizovane rajting skale i evaluacija je radjena na svaka tri meseca. za kognitivno funkcionisanje, dnevne životne aktivnosti, socijalne "bihevioralne" aktivnosti i dr. U komparaciji sa placeboom grupa koja je bila na preparatu ekstrakta ginka pokazala je signifikantnu razliku u kognitivnih performansama, socijalnom funkcionisanju u periodu od 6 meseci do godinu dana. U uporedjenju sa dva konvencionalna nootropika nimodipina i tracina (kognicija, shvatanje-aktivnost) za sva tri nivoa evaluacije efikasnosti (psihopatološka, psihometrična i bihevioralna) dobijena je slična statistička signifikantnost za sve tri supstance u komparaciji sa placeboom, ali sa neznatni brojem blagih i prolaznih neželjenih nuspojava za ekstrakt ginka u odnosu na dve navedene nootropičke supstance (Letzel H et al, 1996). I kanije ponovljene kliničke studije u Nemačkoj i Evropskoj uniji sa znatno strožim kriterijumima uključivanja pacijenata u studiju i pouzdanijim kriterijumima u evaluaciji dobijeni su slični rezultati za ekstrakt ginka i nootropične lekove, posebno noviju generaciju ovih preparata kao npr. tracnin.

2. Cerebrovaskularni poremećaji

Prve kliničke studije sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom o efikasnosti ekstrakta ginka kod perifernih i cerebrovaskularnih poremećaja datiraju iz 1982. godine. U međuvremenu izveden je veći broj multicentričnih, randomizirani komparativnih duplo-slepih studija sa placebo i drugim vazoaktivnim i nootropnim suspatncama u koje je bilo uključeno 1250 pacijenata. U većini studija korišćene su doze od 120 do 240 mg/dan podeljeno u tri pojedinače doze u trajanju od 8 do 12 nedelja i duže. Ovde ćemo pomenute neki od kliničkih studija. Jedna od njih je multicentrična randomizirana, duplo slepa studija u koju je bilo uključeno 166 pacijenata starijih od 60 godina (prosečna starost 82 godine) sa cerebralnom insuficijenicom. U evaluaciji je korišćena sedmoistepena multidimenzionalna Gerijatrijska klinička skala (Geriatric Clinical Evaluation Scale- GCES) sa 17 parametara i trajala je 12 meseci. U studiji je korišćen standardizovani ekstrakt lišća ginka u dozi 160 mg/dan. Posle tri meseca dobijena je statistički signifikantna razlika između ginka i placebo u korist veće efikasnosti ekstrakta ginka (15% vs 4%). Posle 12 meseci dobijena je još veća signifikantna razlika (17% vs 8%) (Ritlop-Božič R,2000). Arrigo A (Arrigo A, 1982) u studiju je uključio 90 pacijenata (59 muškaraca i 31 ženu uzrasta od 36 do 88 godina starosti) sa hroničnom cerebralnom insuficijencijom gde je posle 45 dana tretmana utvrđena statistički signifikantna razlika između placebo i ekstrakta ginka na nivou verovatnoće ($p < 0,05$). Halama P i sar (Halama P et al,1988) u studiju je uključio 40 pacijenata sa cerebrovaskularnom insuficijencijom u trajanju od 12 nedelja sa dozom ekstrakta ginka 120 mg/dan. U ovoj studiji praćen je veći broj simptoma koji su karakteristični za cerebrovaskularne poremećaje pomoću tzv. simptom evaluacionog skora (Symptom evaluation score) gde je takodje utvrđena značajna signifikantna razlika u korist ekstrakta ginka vs placebo na nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

3. Poremećaji periferne cirkulacije

U više multicentričnih duplo-slepih komparativnih studija ispitivana je efikasnost standardizovanog ekstrakta listova ginka kod poremećaja periferne cirkulacije. U dokumentaciji proizvođača navedeno je više takvih studija. Procenjena je efikasnost ekstrakta ginka kod arterijske obliteracije ekstremiteta sa intermitentnim klaudikacijama i uopšte kod slabije cirkulacije ekstremiteta. Interesantni su rezultati Schneider B (Schneider B,1992) koji je prezentovao meta-analizu više kliničkih studija sa zaključkom da se i kod ove grupe perifernih okluzivnih arterijskih poremećaja ekstrakt ginka pokazao efikasnijim od placebo i nekih drugih vazoaktivnih supstancija, npr. pentoxyphylin-a, redergina i dr. Uz primenu standardnih upitnika korišćen je test opererećenja-tredmil i dopler kojim su mereni slobodni intervali između pojedinih napada bola u ekstremitetima. U ovim studijama dobio je statistički signifikantan terapijski efekat za parametre kao što su slobodni intervali između pojedinih napada bola pri hodanju (pain free walking distance) pomoću pletinosonografskih zapisa i rezultata na dopleru za preparat ginka vs placebo na nivo statističke značajnosti ($p = 0,0253$).

4. Druga indikaciona područja

Kao što je u uvodnom delu i navedeno ekstrakt ginka se koristi za veći broj različitih poremećaja kao npr. *tinitus vaskularne geneze, vertigo, makularna degeneracija, vaskularnih*

vestibularni poremećaja, vaskularni poremećaji usled cervikalnog sindroma, depresivne reakcije kod psihoseksualnih poremećaja, za smanjivanje neželjenih reakcija inhibitora ponovog preuzimanja serotonina SSRI's u vidu psihoseksualnih disfunkcije, naročito erektilne disfunkcije, impotencije. i dr. Ovdje je takodje radjeno više multicentričnih duplo-slepih komparativnih studija sa placebo, nicergolinom, betahistin hidrohloridom (2 x 16 mg/dan), ekstrakt ginka (2 x 80 mg/dan) i dr. Ove studije su pokazale sličnu pozitivnu efikasnost u odnosu na placebo, ali je kod podgrupe koja je bila na ekstraktu ginka bio najmanji broj neželjenih reakcija. Registrovana je prolazna glavobolja kod samo 2 pacijenata i kod 1 gastrointestinalne smetnje od ukupno 44 pacijenata sa vertigom posle tromesečnog tretmana (Hopfenmuller W,1994).

Upotreba ginko preparata kod depresija je fokusirana na smanjenju seksualnih disfunkcija udruzenih sa depresijom. Dokazi koji podržavaju upotrebu ginko preparata u ovu svrhu su limitirani i odnose se pre svega na izveštaje pojedinačnih slučajeva i na otvorene-"label", postmarketinške studije ekstrakta ginka kod indukovanih seksualnih disfunkcija selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina SSRI's antidepressivni (Schatzberg FA et al,2003,506-507).

Kada je reč o drugim indikacionim područjima Schatzberg AF i sar. ističu "Osim toga, ljudi su koristili ekstrakt ginka za glavobolje, lakše učenje, nervoznost i sl. mada za ove upoterbe nema pouzdanih podatka" (Schatzberg AF et al,2003, pp.605). Kao najvažnija područja za primenu Bilobil®-a James EF Reynolds (1996) navodi: " poremećaje pamćenja i shvatanja, vrtoglavica, zujanje u ušima, glavobolje, cirkulatorne smetnje, poremećaje spavanja, vazomotorne poremećaje i depresivnost u menopauzi, zatim kao tonik" (James EFR, 1996,pp.1710). Za kombinovane preparate gde ekstrakt ginka čini glavnu komponentu, naročito komponente kao glikolid A,B,C,J i M kao moguće indikacije navode se: neurovegetativne, neurastenične, distonične tegobe kod kojih su najčešći simptomi: emocionalna napetost, razdražljivost, klimakterične tegobe, poremećaji koncentracije

5. Globalna analiza efikasnosti i sigurnosti OTC-leka Bilobil®-a

Globalna analiza efikasnosti BILOBIL® kapsula od 40 mg ispitivana je u više multicentričnih kontrolisanih, komparativnih duplo-slepih studija. U kliničkoj dokumentaciji proizvođača priloženo je 30 studija koje su se odnosile na ispitivanje kliničke efikasnosti i neželjenih reakcija standardizovanog ekstrakta ginka biole. Tako se npr. meta analiza više kliničkih studija koju je izveo Faust V i sar. (Faust V, v.d. Hude W, Scutwinkel-Reich M et al,1992) ističe da više različitih fitoframaceutskih preparata uključujući i standardizovani ekstrakt lišća ginka BIOBIL® sa nootropnim i vazoaktivnim i delimično psihotropnim delovanjem ne izazivaju praktično nikakve ozbiljnije neželjene efekte kada se primenjuju u preporučenim terapijskim dozama. Broj neželjenih reakcija je značajno manji za ovaj OTC-preparat u odnosu na placebo, sem glavobolje gde je ovaj broj sličan ili zanemarljivo češći kod pacijenata na ginku vs, placebo. Takodje je interesanta meta analiza Bukarg-a G i sar (Bukard G et al,1991) koja je obuhvatila 11 kliničkih studija sa biometričkom analizom u koje je bilo uključeno 762 pacijenta sa cerebralnom insuficijencijom. I ova analiza je pokazala sigifikantnu prednost ekstrakta Ginka biloba u odnosu na placebo. Individualne studije pokazale su značajnu superiornost ekstrakta ginka za sve važnije simptome cerebralne insuficijencije,npr. vertigo, glavobolja, poremećaj koncentracije i pamćenja, pažnje, tinitusa, konfuzije. Novije pregled relevantne literature koja se odnosi na kliničke studije sa ekstraktom Ginko biloba jasno potvrđuje da je terapija ginkom dovela do značajne kliničke redukcije kognitivnih simptoma udruzenih sa kognitivnim deficitom u rangju većem od 25%.

Memorija, koncentracija i "alertness" bili su prvi simptomi koji su se poboljšali i to značajnije nego kod pacijenata koji su uzimali četiri inhibitora acetilholinesteraze; tacrine, donepezil, rivastigmin i metrifonat (Söholm B, 1998). Isto tako više puta je potvrđena njejoova efikasnost u tretmanu incipijentne i umerene Alzheimer-ove demencije, sa sličnim efektom i manje neželjenih reakcija nego sa acetilholinesteraze inhibitorima, naročito tacrin-a koji dovodi do većeg broja neželjenih reakcija (Wetstein A, 2000). U tretmanu simptoma udruženih sa cerebralnom insuficijencijom ekstrak ginka u dozi od 120 do 240 mg/dan treba da se primenjuje od 8 do 12 nedelja. Za signifikanta efekat ekstrakta Ginka biloba-e za poboljšanje kognitivnih funkcija kod Alzheimer-ove demencije bez značajnijih neželjenih efekata potreban je tretman od 3 do 6 meseci. Uspesna primena Ginko biola ekstrakta potvrđena je meta analizom više kliničkih studija kod obliteracije perifernih atrerija u incijalnoj fazi sa počeeetnom klaudikacijom intermitens sa prolongiranjem slobodnog bolnog intervala prri hodanju (Ritlop-Božič R,2000). To praktično znači da nema ozbiljnijih kontraindikacija za primenu Bilobil®-a kod svih životnih uzrasta uključujući i starije osobe. Izuzetak su deca i mladi adolescenti, trudnoća i period laktacije. Za ovaj segmetnt populacije pacijenata još uvek nema dovoljno iskustva i relevantnih dokaza o njihovoj mogućoj primeni. Neki autori iz Velike Britanije i Honhonga ukazali su na mogućnost hepatotoksičnog delovanja ekstrakta lista ginka 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. Ovi poremećaji dovode u vezu i sa Scutellaria laterifolia-om i Valaria officinalis, a ne ekstraktom Ginko biola-e. Kada je u pitanju standardizovani ekstrakt lišća ginka oni se ogradju u svojim zaključicma i 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 lšća ginka koji se koristi kao aktivna 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. 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. Tokom 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 standardizovani ekstrakt lišća ginka tipa Bilobil®-a. Medjutim ovaj fitopreparat je monopreparat, tj. od aktivnih supstanci u njemu je isključivo standardizovani ekstrakt lista Ginko biola-e. Danas se u upotrebi nalaze i kombinovani fitopreparati u kojima pored ostalih aktivnih psihotropnih komponenti može biti uključen i ekstrakt lišća ginka. MacGregor i sar (MacGregor et al,1989) naglašava da se kod Bilobil®-a ne javljaju hepatotoksični efekti čak ni u eksperimentima 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 različitim hemijskim svojstvima i u celini zbog različitih hemijskih ingradijenata. Pojava alergijskih reakcija najviše se dovode u vezu sa ginkoličnom

kiselinom koja se danas može bolje kontrolisati u procesima ekstrakcije. Kod tri slučaja koji su koristili ekstrakt Ginko biloba-e registrovana je hemoragija, ali ovi pacijenti su istovremeno uzimali aspirin 325 mg. Kod jednog pacijenta koji je koristio ekstrakt ginka osmest meseci utvrđen je bilateralni subduralni hematoma. Isto tako treba imati u vidu neželjene efekte različitih materija koji se koriste kao ekscipijenci, pomoćne supstance pri izradi podloge za fitopreparate, OTC-lekove. I pored svega navedeno, treba istaći da treba imati u vidu ovu grupu neželjenih efekata, posebno hepatotoksičnost i ekstrakta lista ginka u koliko je u pitanju predoziranje i/ili intoksikacija slučajna ili ako posledica tentamena suicidi.

6. Koeficijent benefit/rizik odnosa za BILOBIL®

Kada je u pitanju ekonometrijski parametar: *benefit/rizik* za standardizovani ekstrakt lista ginka Bilobil® fitopreparatu sasvim je sigurno da je bez sumnje korisna njegova primena u humanoj medicini. On spada u grupu srednje potentnih notropika i vazoaktivnih supstanci. U prosečnim dnevnim dozama od 3 x1 kapsulu od 40 mg, tj. 120 mg/dan Bilobil®-a, ovaj fitopreparat je bezbedan, efikasan i sa veoma malim brojem blagih, prolaznih, ireverzibilnih neželjenih reakcija. Rizik kod predoziranja ili intoksikacije je takodje mali. U eksperimentalnim uslovima utvrđena je intraperitonealna LD₅₀ kod eksperimentalnih životinja sa 1100 mg/kg, i peroralna LD₅₀ od 7750 mg/kg, što govori za veoma veliku terapijsku širinu ovog OTC-leka..

Moguća je blaža depresija centra za disanje, koja se može sanirati aktivnim praćenjem pacijenta, kontrolom vitalnih funkcija i održavanja opšteg zdravstvenog stanja. Za ovaj preparat ne postoji odgovarajući antidot, već se predlaže simptomatska terapija.

U kliničkim studijama I i II faze i tokom postmarketinških studija radjena je takodje analiza benefit/rizik za Bilobil® u cilju daljnjeg sagledavanja sigurnosti i bezbednosti ovog fitofarmaka. U drugoj studiji ispitivana je efikasnost, bezbednost i sigurnost Bilobil®-a, tj. benefit/rizik odnosa, koeficijenta kod 10 pacijenata koji su sem znakova demencije imali i neke druge psihopatološke sindrome, primenjujući 240 mg/dan Bilobil®-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 mnestičkim poremećajima i poremećajima ponašanja sa koomorbiditetom niza psihijatrijskih simptoma i sindroma. Ove studije su pored ostalog ukazale na nekoliko kontraindikacija za ovaj OTC-fitofarmak: brohnijalna astma, asmattiformni napadi, brohnošpazam, nepodnošljivost leka od strane pacijenta, akutnu alergijsku reakciju, hepatitis, dekompenzovana ciroza jetre i druge ozbiljne patološke hepaticke promene sa disfunkcijom hepatobilijarnog trakta (MacGregor FB et al,1989).

Zaključak:

Standardizovani ekstrakt lista ginka BILOBIL® á 40 mg predstavlja veoma dobro ispitani OTC-preparat koji se sve više koristi u lečenju različitih oblika kognitivnih poremećaja, posebno neurodegenerativnih poremećaja i demencija različite etiologije, poremećaja pamćenja i intelektualnih sposobnosti, neraapoloženja i osećaja anksioznosti i straha, vrtoglavice, tinitusa vaskularne greneze, glavobolje i slabije periferne cirkulacije i dr. Kliničko iskustvo u primeni OTC-fitofarmaka BILOBIL®-a dokumentuju njegovu

zavidnu efikasnost i manje neželjenih efekata od pojedinih lekova sa sličnim terapijskim efektom iz grupe biljnih lekova sa psihotropnim, nootropnim i vazoaktivnim dejstvom. Prikazan je veći broj dvostruko slepih studija kontrolisanih placebo ili aktivnim supstancama iz grupe neuropsihofarmaka koji se koriste u tretmanu navedenih poremećaja. 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 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 nootropnim, vazoaktivnim, 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 O BILOBIL®-U

1. Terapijske indikacije

Kao najvažnije indikacije James EF Reynolds (1996, pp.1443, 1710, 2011-2012) navodi: cirkulatorne poremećaje, neurodegenerativne promene i poremećaje CNS-a, tinitus, vertigo pretežno cirkulatornog porekla, neurovegetativne poremećaje, anksioznost, depresivnost, glavobolje, nervoznost, zatim kao tonik. Već smo ranije naveli još neke indikacije za primenu ovog OTC-leka, kao npr. mišljenje Schtzerberga AF i sar. (Schatzberg AF et al, 2003, pp.605). Preparati ginka se veoma dugo koriste u tradionalnoj Kineskoj farmakopeji. U Nemačkoj i Francuskoj standardizovani ekstrakti ginka su najviše korišćeni fitofarmaci iz cele grupe biljnih lekova.

U dokumentaciji proizvođača kao indikaciona područja za primenu Bilobil®-a navode se: slabljenje pamćenja i intelektualnih sposobnosti, neraspoloženje i osećaj straha, vrtoglavica, šum u ušima, tinitus, glavobolja i poremećaji spavanja. Naglašava se da pacijent da obavezno konsultuje lekara ako tegobe traju duže od mesec dana ili se pogoršavaju. Pre 20 godina Schmidt-Voigt uradio je kliničko ispitivanje na 2450 pacijenata u cilju potpunijeg definisanja indikacija za standardizovane ekstrakte lista ginka, na osnovu koje su izvedene napred navedene indikacije ne samo proizvođača Bilobil®-a, već i navedenog autora i drugih ispitivanja. Ovaj autor je ukazao na dobro poznatu činjenicu "Da je veliki problem u određivanju indikacija 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 120 mg/dan standardizovanog prirodnog ekstrakta lista ginka biole, što je u kasnijim ispitivanjima i iskustvima uticalo na proizvođača da Bilobil® sadrži 40 mg aktivne supstance u 1 kapsuli i da prosečna dnevna doza iznosi 3 x 1 kapsula, što odgovara količini aktivne supstance od 120 mg/dan (72). Neki autori preporučuju nešto širije indikaciono područje za preparate ginka, bilo da je reč o monosupstanci prirodnog standardizovanog ekstrakta lista ginka ili o kombinovanom preparatu gde se uz ekstrakt lista ginka biole nalaze i drugi sastojci biljnih lekova sa psihotropnim dejstvom. U SDA standardizovani ekstrakt ginka indikovani je kod perifernih vaskularnih poremećaja, cerebralne ishemije, intermitentne klaudikacije, Raynaud-

sovog sindroma i tegoba koje su udružene sa cervikalnim sindromom (Micromedex, vol.38, 1998). Ove indikacije bile sledeće: stanje nervne napetosti, straha, uznemirenosti, smanjene koncentracije, nesаницe, probelmi sa perifernom cirkuacijom posebno ekstremiteta i kod vertebrobazilarne insuficijencije. Kleijene J i sar (Kleijenen J,1992) nodeve da je: "Ekstrakt ginka u Nemačkoj licenciran za periferne vaskularne poremećaje sa intermitentnom klaudikacijom, cerebralnu insuficijenciju i to naročito za sledeću grupu simptoma: terškoće sa koncentracijom i pamćenjem, konfuzija, gubitak energije, smanjenje fizičke aktivnosti, depresivno raspoloženje sa anksioznošću, znojenje, vrtoglavicu, glavobolju. Svi ovi simptomi mogu biti udruženi i sa cerebralnom cirkualcijom. Oni takodje mogu biti početni znaci demencija i drugih neurodegenerativnih poremećaja i multifinfarktne demencije". Slične indikacije navode se i za druge paralele ekstrakta lista ginka koji su takodje, registrovani u našoj zemlji.

2. Doziranje i način primene

Standardizovani ekstrakt od 40 mg lista ginka obično se uzima tri puta dnevno po 1 kapsula što čini dnevnu dozu od 120 mg/dan. redje se koristi 160nmg/dan poseljeno u tri pojedinačne doze. Smatra se da ekstrakti lista ginka nemaju nikakav zavisnički potencijal. Kada je reč o dozama i načinu davanja preparata suvog ekstrakta ginkgo biola-e Schatzberg FA i sar. (Schatzberg FA et al, 2003) navode: "Za tretman seksualne disfunkcije ginko se uzima u dozi od 120-240 mg./dan. Pojedinačni slučajevi ukazuju da seksualne disfunkcije indukovane antidepresivima treba tretirati nekoliko nedelja. Za Alchajmerovu bolest dnevne doze iznose 180-360 mg. Pokušali smo da koristimo ginko kako bi konvertovali seksualnu disfunkciju indukovanu selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina. Kod pacijenata na kojima je radjena studija značajniji efekat, kao i kod većine drugih preporučenih antidota, nije nadjen. Ali kako ni jedan tretman pouzdano ne ublažava seksualna neželjena dejstava izazvana SSRI's, i kako je ginko verovatno manje štetan od nekih antidota-vredi pokusati. Sildenafil i bupropion izgleda da su efikasniji od ginko preparata, ali postoji važan placebo efekat kod seksualnih antidota. Neki izveštaji sugerišu da se ovaj fotipreparat mora uzimati najmanje tri meseca da bi se postigla maksimalna delotvornost". Bilobil® kapsule mogu se uzimati nezavisno od obroka. Do danas nema podataka da hrana i piće na neki način utiču na dejstvo ginka. I pored toga uzimanje kapsula Bilobil®-a sa alkoholom nije pogodno.

U tretmanu stanja ozbiljnih kognitivnih poremećaja kao što su različiti oblici početne i umerene demencije uzimaju se 3x 1 kapsula (120 mg/dan) ekstrakta lista ginka čokoladne boje. Sadržaj kapsule je prašak svetlosmedje do tamnosmedje boje (*jedna doza odgovoara najmanje 9,6 mg glinkoflavonskih glikozida i najmanje 2,4 mg terpentinskih laktona- ginkolidi i bilobalidi*)(Dokumentacija proizvođača).

Parenteralna primena ekstrakta ginka u vidu infuzije veoma retko se koristi. Npr. Federalna agencija za lekove Nemačke (BfArM) dala je samo uslovnu dozvolu za ovaj način administriranja ovog preparata . Kod i.v. ginko infuzija moguće su mnogo češće alergijske reakcije uključujući i anafilaktički šok, povećanje hepatickih transaminaza, metabolička acidoza, leukocitoza, vrtoglavice, muka, dijareja (Annon ,1994 a). Preporučuju se pojedinačne injekcije za i.m. aplikuju od 50 mg/dan ili 50 do 100 mg/dan im. ili usporeno i.v. davanje, 100 do 200 mg/dan za intravensku infuziju primenjuju se sporadično i još uvek se razmatraju ovi načini davanja preparat ekstrakta ginka za parenteralnu primenu. I kod ovog načina davanja preparata

moгуće su alergijske reakcije ukljuĉujući i anafilaktiĉni Ńok povećanje transaminaza, metaboliĉka acidoza, leukocitoza, vrtoglavica, muka, proliv. Na trŹištu se nalazi preparat za ovaj naĉin aplikacije Pachinfo teobonin® koji nije odobren u naŃoj zemlji (Annon, 1994a).

Premda se u ovom izveŃtaju na viŃe mesta navode doze, naĉin uzimanja i moguća neŹeljena dejsta i interakcije sa drugim psihotropnim supstancama, u cilju boljeg prikaza veliĉine doza i mogućih neŹeljenih dejstva i interakcija, u obliku shematske tabele dajemo vaŹnije uporedne podatke za standardizovani ekstrakt lista ginka i za druge biljne lekove, OTC-preparate.

Tabela 3:Āesto upotrebljavani biljni lekovi, dodaci ishrani, hormonski preparati i njihova uloga u leĉenju neuroloŃkih i psihijatrijskih poremećaja*

Dodatak ili preparat	Upotrebe	Doza	Sporedna dejstva/interakcije s lekovima
I 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
G i n k o (<i>Ginkgo biloba</i>)	gubitak pamćenja, seksualna disfunkcija	60-240 mg/dan	alergije, krvarenja
II Dodaci ishrani			
omega-3 masne kiseline (α -linolenska, ikosapentaenojska, dokosaheksaenojska kiselina)	bipolarni poremećaj	9,6 mg/dan	GI uznemirenost, miris na ribu
S-adenosilmetionin (SAME)	depresija	400-1.600 mg/dan	muĉnina
inozitol	depresija	6-12 g/dan	GI uznemirenost, miris na ribu
III 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 hepatotoksiĉnoŃu; uopŃte uzev, 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 utvrdjena (Ritlop-BoŹiĉ R,2000, Rozenbaum JF,2005,Meltzer YH,1987).

2.1.Trajanje terapije

Preporuĉuje se trajanje tretmana od najmanje 3-4 meseca. Do prvih znakova poboljšanja obiĉno dolazi već nakon jednog meseca terapije. Za trajni efekat preporuĉuje se uzimanje najmanje tri meseca, posebno kod starijih osoba. Nakon tri meseca od poĉetka terapije pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ili nadleŹnim farmaceutom o nastavku zapoĉetog leĉenja. Terapija se moŹe i produŹiti zavisno od kliniĉkih rezultata. U nekim sluĉajevima terapija je trajala najmanje godinu dana i duŹe bez ispoljenih neŹeljenih reakcija. Sam Bilobil® ne uzrokuje ni psihiĉku ni fiziĉku

zavisnost, pošto praktično i nema adiktivni potencijal (Schatzberg AF et al.,2003, pp.506, Rozenbaum FJ et al,2005, Ritlop-Božič R,2000).

VIII POSTMARKETINŠKA ISPITIVANJA

Ginko biloba ekstrakt upotrebljava se u zemljama zapadne Evrope više od 15 godina. Najduže se koristi u Nemačkoj i Francuskoj. Ove zemlje su ujedno najveći proizvođači ginka na plantažama u Evropi. Ovaj preparat je registrovan u Severnoj Americi, Novom Zelandu i u drugim zemljama uključujući i balkanske zemlje (Srbija, Hrvatska, Slovenija, Albanija, Grčka). U velikom broju zemalja urađeni su i otvorene kliničke postmarketinške studije. U jednoj od ovih otvorenih postmarketinških studija u Nemačkoj upoređivana je efikasnost ekstrakta ginka i drugih nootropnih i vazooaktivnih supstanci kod 13.565 pacijenata sa demencijom i sličnim poremećajima. Od navedenog broja 10.815 pacijenata dobijalo je ekstrakt ginka, a ostali druge nootropične supstance i vazooaktivne lekove u trajanju od 12 nedelja. Dobijeni rezultati procenjavani su pomoću Hachin-sove skale. Tri četvrtine pacijenata imali su dobre i vrlo dobre rezultate. U ovoj studiji zabeležena je veoma mala incidencija neželjenih efekata ekstrakta ginka i to 1,69% i 5,4% kod onih koji su uzimali druge preparate (Bukard G et al,1991). Bilobil® kapsule testirane su u otvorenoj studiji u jednom gerijatrijskom centru u Malacky u Slovačkoj u koju je uključen 21 pacijent. Posle šestonedelnog tretmana sa ekstraktom ginka u dozi od 120 mg/dan učestalost i izraženost depresivnosti i ponašanja postignuto je signifikantno poboljšanje kod senzomotorne aktivnosti, zatim koncentracije i pažnje. Nisu utvrđene neželjene reakcije kod nijednog praćenog pacijenata (Ritlop-Božič R,2000). U otvorenoj, postmarketinškoj studiji Jorgen H i sar (Jorgen Grabe H et al, 1999) uključeno 5341 pacijent (prosečne starosti 70,9± 11,6 godina) u opštoj praksi sa cerebralnom insuficijencijom i demencijom u cilju procene efikasnosti ekstrakta ginkgo bilobae u dozi 150 mg/dan u trajanju od 3 meseca. Probleme sa meorijom imalo je 55,2% pacijenata, teškoće sa koncentracijom 62%, konfuzno stanje 53,4%, emocionalnu nestabilnost sa depresivnošću 66,5% i probleme u socijalnom ponašanju 58,2%, somatski koomorbiditet imalo je 80,3%, a na politerapiji je bilo 77,2% pacijenata koji su uključeni u ovu studiju. Kod 74% praćenih pacijenata na monitoringu postignuto je opšte poboljšanje posle tretmana mereno CGI skorom. Regresiona analiza je pokazala da je poboljšanje bolje kod pacijenata koji su mlađi, sa kraćim vremenskim trajanjem simptoma, sa većim skorom na incijalnom CGI upitniku i manje koomorbidnih dijagnoza. Od ukupnog broja pacijenata uključenih u ovu studiju samo njih 39 (0,7%) nije podnosilo preparat ekstrakta ginka., a kod 19 pacijenata registrovane su neželjene reakcije na ispitivani preparat. (Grabe-Jörgen H et al,1999), U ovim otvorenim postmarketinškim studijama posebno je ispitivana efikasnost ekstrakta ginka u simptomatskom tretmanu cerebralne insuficijencije, oslabljene periferne cirkulacije ekstremiteta sa klaudikacijom intermitens, oslabljene koncentracije i slabijeg pamćenja.

1. Neželjena dejstva

U prekliničkim studijama, zatim pre i u toku terapije BILOBIL® kapsulama od 40 mg ekstrakta lista ginka (*Ginko bilobae folii extractum siccum*) standardizovanog na najmanje 9,6 mg ginkoflavonskih glikozida i najmanje 2,4 mg terpentinskih laktona (ginkolid-a i bilobalidi-a) opisana su sledeća neželjna dejstva koja ćemo ukratko navesti po pojedinim sistemima i njihovoj učestalosti u okviru pojedinih sistema. Kao relativno najšee nuspjave javljaju se

gastrointestinalne smetnje, glavobolja, razdražljivost, alergijske reakcije sa incidencijom koja je manja od 0,1% (Hansel R, 1994, Herrschhaft H, 1992, Ritlop-Božič R,2000).

Kada su u pitanju neželjena dejstva i interakcije s drugim lekovima Schatzberg FA i sar (Schhatzberg FA et al, 2003) navode: "Da preparati ekstrakta lista su udruženi sa pojavom alergija, bilo lokalno aplikovani ili posle oralne primene. Kod starijih osoba veće doze se dovode u vezu sa konfuznim stanjima i povećanim rizikom od krvarenja. Zbog inhibicije faktora aktivacije trombocita rizik od krvarenja je povećan kada se preparat primenjuje zajedno sa antikoagulansima. Postoje i naznake da potencira dejstvo MAO-inhibitora. Druga blaža neželjena dejstva bi bili osip, glavobolja, gastrointestinalne tegobe". Posebno je zanimljiva multicentrična komparativna studija koju je izvelo 1357 lekara iz primarne zdravstvene zaštite u Nemačkoj (Bukard G et al,1991) U ovu tromesečnu komparativnu, multicentričnu studiju bilo je uključeno 13565 pacijenata. U komparaciji sa ekstraktom lista ginka korišćeni su drugi nootropični lekovi. Najveći broj pacijenata je bio iz grupe demenčnih poremećaja i to pre svega Alzheimer-ovog tipa, multiinfarktna demencija ili kombinacija oba navedena oblika demencije. Učestalost neželjeni nuspojava kod ekstrakta lista ginka utvrđena je kod 1,69% pacijenata i 5,42% kod onih koji su koristili druge nootropične lekove i preparate. U ovoj studiji vertigo je zabeležen kod 0,34%, glavobolja 0,22%, gastrointestinalne smetnje uključujući i dijareju kod 0,14%, alergijske reakcije 0,09%. Ova studija kao i veći broj drugih studija upućuju na zaključak da nije registrovan veći broj neželjenih reakcija između ekstrakta ginka i placeba. Čak je često puta manji broj nuspojava kod ginko preparata nego kod placeba. U jednoj od navedenih kliničkih studija u koju je bilo uključeno 303 pacijenata kod 16 su registrovane neželjene reakcije za ekstrakt ginka i kod 32 pacijenata na placebo. Uglavnom je reč o blažim gastrointestinalnim smetnjama, glavobolji i alergijskim, palpitacijama, hipersenzitivne reakcije na koži. Od strane kardiovaskularnog sistema moguća je retka pojava hipotenzije, srčane aritmije i palpitacija. Kod predoziranja, intoksikacije toksični sindrom može se prepoznati po toničko-kloničnim napadima i slabim consciousness-om. ovo se može javiti i kod brze parenteralne aplikacije preparata ekstrakta ginka, zadesno kod dece koja nepažnjom unesu aproksimativno 50 mg ginko ekstrakta ili u slučaju tentamena suicidi (Annon,1994a).

Kod parenteralne primene preparata ekstrakta ginka češće su neželjene reakcije. Ovaj način aplikacije ovog OTC-leka može biti povezan sa anafilaktičnim šokom, simptom kompleks uključujući povećanje vrednosti hepatičkih enzima, transamianaza, metabolička acidoza, leukocitoza, nauzeja, dijareja (Annon,1994a). Kod jedne 33-godišnje pacijentkinje dijagnostikovana je spontani bilateralni subduralni hematoma koja je uzimala preparat ekstrakta ginka svakodnevno godinu dana u dozi od 120 mg/dan. Ova pacijentkinja nije bila u stanju da navede koje je druge lekove uzimala u tom periodu kao i da li je u međuvremenu imala neku traumu glave. Kod druge 72-godišnje pacijentkinje CT je dijagnostikovana levi frontalni subduralni hematoma koja je takodje bila na terapiji ekstrakta ginko preparata od 50 mg 3x 1/dan u toku 6-7 meseci. Medjutim, ni ova pacijentkinja nije mogla da navedne da li je istovremeno uzimala još neku terapiju i da li je imala traumu glave (Drug Evaluacion, 1998). 70-godišnji pacijent dobio je spontani Hyphema sindrom nakon prestanka dvonedeljnog uzimanja ekstrakta ginka u tabletama od 50 mg.

Kod relativno malog broja pacijenata može se javiti preosetljivost na ekstrakt ginka ili bilo kojeg sastojka ovog OTC-preparata. Rizik je neupordivo veći kod i.v. primene preparata. U cilju boljeg pregleda i učestalosti mogućih neželjenih reakcija ekstrakta ginko biola-e iste prikazujemo u obliku radne tabele po somatskim sistemima.

Tabela br 4: Pregled i učestalost neželjenih reakcija ekstrakta ginko biola prema načinu upotrebe i po somatskim sistemima*

Učestalost reakcija prema sistemima	neželjenih somatskim	Načini uzimanja preparata suvog ekstrakta ginko biola	
		Peroralna i lokalna primena/upotreba	Parenteralna upotreba 1. brže infuzije (5-10 min.) 2. sporije infuzije (30-60 min.)
1. Gastrointestinalni sistem (GI)		1. različite gastrointestinalne tegobe	1. mučnina 2. povraćanje 3. proliv
2. Centralni nervni sistem (CNS)		1. Glavobolja 2. Agitacija 3. Emoc. labil 4. depresija	1. Glavobolja 2. Konfuzna stanja 3. razdražljivost 4. Toničko-klonički gr.
3. Endokrini i metabolički sistem		-	1. Povećan nivo transaminaza 2. leukocitoza. 3. metabolička acidoza 4. anafilaktični šok 5. hemoragija 6. Inhibicija CYP2C9
4. Dermatološke promećaji		1. Preosetljivost na preparat 2. Makulozni dermatitis	1. Alergijske reakcije 2. Alergijski dermatitis
5. Kardiovaskularni sistem		1. Palpitacije 2. Vertigo 3. tinitus	1. Palpitacije 2. Tahikardija 3. Srčane aritmije 4. Hpotenzija
6. Respiratorni sistem		-	1. Anafilaktički šok 2. Bronhospazam

* Izvor: Drug Evaluation, Micromedex, Vol.38,1998, Martien C et al,2000, Scott GN et al,2002, Solomon PR et al,2002, Birks J et al,2002, Mintzer JE,2003.

Ukoliko se pojave znaci preosetljivosti pacijent treba da prestane sa uzimanjem ovog fitopreparata, što je korektno navedeno u dokumentaciji proizvođača uključujući i tekst upusta za primenu preparata BIOBIL®-a. Isto tako moguća je pojava alergijskih reakcija uključujući i anafilaktične simptome i bronhospazam kod osetljivih osoba na neke od esencijansa u preparatu i to naročito na različite vrste azo boja (E 110, E 124 i E 151). Predispozicija za ove neželjene reakcije su najčešće astma i alergija u anamnezi pacijenta. Dobro je poznato da su *parahidroksibenzoati* poznati uzročnici urtikarije. Oni obično izazivaju kasne reakcije, kao što je npr. kontaktni dermatitis. Mnogo ređe dovode do ranih reakcija sa urtikarijom i bronhospazmom.

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 BILOBIL®-kapsulama nije potreban kontinuirani nadzor ni monitoring 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 (miševi i pacovi) utvrđena je intravenska LD₅₀ od 1100 mg/kg, što znači da ovaj OTC-preparat ima veoma 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, standardizovanim ekstraktima lišća ginka. Skoro da se u zanemarljivom procentu može javiti glavobolja, gastrointestinalne smetnje i reakcije preosetljivosti na koži (pruritus, svrab, crvenilo, otoci), i još mnogo ređe 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 Bilobil®-om nije utvrđeno da ovaj OTC-lek dovodi 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. Inače, u literaturi nema podataka u vezi kancerogenog dejstva standardizovanog ekstrakta ginkovog lišća.

Primarna sporedna ekstrakta listova ginka su teškoće u gastrointestinalnom traktu, glavobolje, palpitacije i reakcije preosetljivosti na koži. 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. Trovanja ekstraktom ginka do danas nisu poznata u humanoj patologiji (Ritlop-Božić R,2000, Dokumentacija proizvođača,2006).

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

Ne postoji potencijal ekstrakta ginka da pojača delovanje drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol, benzodijazepine i barbiturate. Kada su u pitanju negativne interakcije, u literaturi postoje izveštaji da suvi ekstrakt lista ginka produžava dejstvo heparina, varfarina i drugih antikoagulanasa (Schatzberg FA et al,2003,pp.606, Rozenbaum JF et al,2005, Ritlop-Božić R,2000). Uzimanje kapsula Bilobil®-a ne preporučuje se ukoliko pacijent stalno uzima acetilsalicilnu kiselinu ili lekove za sprečavanje zgrušavanja krvi, antikoagulanse (npr. varfarin). Prilikom istovremenog uzimanja ovih lekova, zbog produženog vremena koagulacije, zgrušavanja krvi može da se poveća mogućnost pojave krvarenja. Kod jednog pacijenta registrovana je

hemoragija, ali je on istovremeno uzimao i 325 mg salicilata. (Schatezberg FA et al,2003, Ritlop-Božić R,2000).

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

Ne postoje podaci, kao što je već ranije navedeno, o rizicima ovog preparata kod dece. Stoga preparat ne trebaju da koriste deca i mladi adolescenti. Isto tako, do sada, raširena upotreba ekstrakta lista ginka kao kao OTC-leka nije pokazala rizike korišćenja tokom trudnoće i dojenja. Medjutim, pošto rezultati eksperimentalnih studija o proceni rizika nisu dostupni i ono što se zna do sada je nedovoljno, i nije moguće izvršiti procenu rizika. Stoga i dalje treba izbegavati upotrebu preparata tokom trudnoće i u periodu laktacije. Premda Bilobil® nema izrazije sedativno dejstvo, ipak se ne preporučuje upotreba preparata 2 sata pre učestovanju u saobraćaju, pre upravljanja mašinama ili tokom nebezbednog rada, pošto se ponovljeno dejstvo preparata može javiti i kada se koristi na propisani način. Isto tako mora se voditi računa prilikom upotrebe u kombinaciji sa alkoholom prema nije utvrđena interakcija sa alkoholom.

U literaturi se navodi mali broj kontraindikacija za primenu preparata standardizovanog suvog ekstrakta lista ginka, BILOBIL®-a kapsula od 40 mg. To su pre svega sledeće kontraindikacije: **1.** Poznata preosetljivost i alergija na jednu ili više komponenti preparate ekstrakta lista ginka i exspecijensa koji čine podlogu preparata, naročito neke azo boje (E 110, E 124 i E 151) koje su korišćene za pripremu preparata Bilobil®-a; **2.** Trudnoća i dojenje premda nema dovoljno podataka; **3.** Deca ispod 12 i mlađji adolescenti; **4.** Akutni hepatitis i/ili poremećaji funkcije hepatobilijarnog trakta (Chan Th et al,1995). Kada su u pitanju upozorenja i mere opreza pri upotrebi preparata standardizovanog ekstrakta lista ginka BILOBIL®-a, takodje, treba imati u vidu još nekoliko važnih činjenica; **5.** Treba imati u vidu da nije retka pojava da pojedine azo boje koje se koriste u podlozi pereparata kod osoba koje imaju astmu i alergiju u svojoj anamnezi, ove suspance mogu da izazovu alergijski tip reakcije, uključujući i anafilaktične znake i bronhospazam. Parahidbrobenzoati su inače poznati uzročnici urtikarije. Oni obično izazivaju i odložen tip reakcije, ka npr. kontakti dermatitis. Veoma reko izazivaju trenutne reakcije sa urtikarijom i bronhospazmom. **6.** S obzirom da u Bilobil ® preparatu ima 66 mg laktoze ovaj fitofarmak nije pogodan za osobe koje imaju sledeće zdravstvene teškoće: nedostatak enzima laktaze, galaktozuriju ili sindrom malapsorpcije glukoze i galaktoze.

Zaključak:

U više republika bivše Jugoslavije i zemljama u okruženju uključujući i našu zemlju poslednjih petnest godina uspešno ee koriste brojni biljni lekovi u psihijatriji, neurologiji i psihološkoj medicini uopšte pod različitim zaštićenim imenima, 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 BILOBIL®-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 navedenim 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 (antikoagulanski, acetilsalicilna kiselina). Ne postoji značajniji potencijal standardizovanog ekstrakta ginka da pojača delovanje drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol, benzodijazepine i barbiturate, tj sa onima koji se češće upotrebljavaju u neuropsihofrmakologiji u celini. Isto tako, navedne su, premda retke, prolazne i blage neželjene reakcije i moguće kontraindikacije za primenu preparata standardizovanog ekstrakta lista ginka (deca, mladi adolescenti, trudnice, doilje i osobe koje ispoljavaju preosetljivost na preparate ginka ili u anamnezi imaju asmatiformne napade i brohospazam). Nije registrovan veći broj neželjenih reakcija izmedju ekstrakta ginka i placebo. Najveći broj neželjenih efekata pripada gastrointestinalnom traktu. Po učestalosti zatim dolaze glavobolja i dermatološke (moguće alergijske reakcije). Teže pojave u hematopoezi, metaboličkim i nutritivnim poremećajima nisu registrovane.

IX PUBLIKOVANA I NEPUBLIKOVANA KLINIČKA ISPITIVANJA

Zaključak:

Za registraciju leka koji je veoma dugo u kliničkoj upotrebi mnogobrojna klinička istraživanja koja su velikom broju publikovana u renomiranim stručnim i naučnim časopisima i publikacijama više puta su potvrdila već ranije empirijski zapaženu njegovu efikasnost i podnošljivost. Kliničke studije koje su u toku, kao i one koje su u medjuvrmenu prekinute nisu od većeg značaja pošto se lek pokazao bezbednim i efikasnim u tretmanu različitih cerebralni poremećaja, poremećaja cerebralne i periferne cirkulacije, tinitusa i drugih otoloških poremećaja vaskularne genze, vertiga, glavobolja, u tretmanu umerene demencije različitog porekla, naročito kod multiinfarktne i delimično Alzheimer-ove demencije. Takodje, treba istaći da je veoma mali broj lekova koji pokazuju negativni sinergizam i nepovoljnu interakciju sa preparatim ekstrakta lista ginka, naročito u odnosu na podatke iz 70- i 80-tih godina. Ipak treba naglasiti da su neophodne dodatne, prospektivne, dvostruko slepe i kontrolisane kliničke studije i/ili posmarketinške studije sa dobrom kliničkom i farmakološkom praksom radi eventualne potvrde ovih rezultata imajući u vidu sve veću primenu biljnih lekova u psihijatriji, neurologiji i psihološkoj medicini u celini. Tako je npr. ekstrakt ginka najviše korišteni biljni fitofarmak u Nemačkoj i Francuskoj.

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 standardizovanog suvog ekstrakta liska ginka valerijane, objavljenih tokom poslednje tri decenije. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvataju širok spektar različitih oblika poremećaja pamćenja i intelektualnog funkcionisanja, poboljšanje periferne cirkulacije i cirkulacije na nivou CNS-a, nekih neurotskih, somatoformnih, i drugih poremećaja sa ili bez poremećenog spavanja.

BILOBIL® treba da i dalje ostane u grupi OTC-lekova sa noovotropnim i vazoaktivnim delovanjem i pored sve raširenije primene kao paralele velikoj grupi anksolitika i hipnotika u neuropsihoparmakologiji. 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 činjeice 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, takođe, 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 jasan način prezentovani su i farmaceutski podaci: lista ekscipijenasa, 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 i u potpunosti obuhvata sve bitne činjenice o ovom OTC-preparatu.

1. 2. Procena upustva za upotrebu leka

Sadržaj upustva za upotrebu OTC-leka je u potpunosti adekvatan. Radi se o standardnom upustvu proizvođača koji se primenjuje u svim zemljama u kojima je Bilobil® 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, tj. da se navede datum i broj rešenja o odobrenju registraciji i režim izdavanja leka, pakovanje, naziv proizvođača.

Zaključak:

Tekst sadržaja upustva za upotrebu OTC-leka treba u potpunosti prihvatiti bez dodatnih korekcija. U postojeći tekst upustva 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 odobrenju registraciji, režim izdavanja OTC-leka, preparata, pakovanje i naziv proizvođača.

XII ZAKLJUČAK

Standardizovani ekstrakt lista ginka bilobe (EGb 761) korena Valerijane, ondoljena **BILOBIL®** je specifičan nootropik i vazoaktivni preparat antagonist alfa₂-adrenergičkih receptora i spada u specifičnu grupu neuropsihofarmakoloških lekova iz grupe OTC- preparata. U obliku čaja od drveta ginka veoma dugo se nalazi u trandionanoj Kineskoj farmakopeji. Poslednjih nekoliko decenija veoma je široka njegova upotreba u različitim 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 u Nemačkoj i Francuskoj za poremećaje cerebrale i periferne cirkulacije, neurodegenerativne poremećaje CNS-a naročito kod multiinfarktne demencije, delimično kod umerene Alzheimer-ove demencije, zatim kod glavobolja, vertiga, tinitusa i sl. Standardizovani ekstrakt ginkgo biloba-e **BILOBIL®**-a detaljno je klinički ispitetan.

Unet u organizam per os preparat se brzo resorbuje. Za razliku od nekih drugih fitofarmaka standardizovani ekstrakt listova dobro je ispitan. Veoma dobro je proučena njegova farmakokinetika i dobro je poznat mehanizam delovanja, farmakodinamika ovog OTC leka. Ekstrakt lišća ginka prema dostupnim podacima dobro se raspodeljuje po telesnim tkivima i tečnostima. Uglavnom se izlučuje preko respiranje, urina i fecesa, a manji delom u nepromenjenom obliku.

On spada u grupu biljnih preparata, pomoćnih lekovitih sredstava (PLS), odnosno u OTC-lekove koji deluje smanjujući holinergičke i alfa₂-adrenoreceptore. Derivati ove biljke mogu povećati cerebralni i kardiovaskularni krvni protok. Izgleda da imaju udela i u neutralizaciji

slobodnih radikalima. Pokazano je da inhibira aktivnost faktora aktivacije trombocita, da povećava fleksibilnost eritrocita i da ima druge pozitivne hemereološke efekte. Najveći broj kliničkih ispitivanja ekstrakta ginka BILOBIL® bila su kontrolisana (duplo slepa), kontrolisana placebom ili aktivnim supstancijama sličnih fitofarmaka i komparativna multicentrična ispitivanja (u poređenju sa svim drugim biljnim lekovima, nootropicima i vazoaktivnim supstancama. Ova ispitivanja pokazala su da standardizovani ekstrakt ginka da je OTC-lek izbora za različite vrste cerebralne disfunkcije, zatim kod centralnih i perifernih cirkulatornih poremećaja, tinitusa, vertiga, glavobolje, depresivnosti sa anksioznošću, nekih vrsta glavobolja, psihoseksualnih poremećaja kod depresivnih sindroma i dr. Pored toga ima blaži anksiolitički i antiagresivni efekat, uz zanemarljive kliničke manifestacije koji verovatno proističu delujući na druge neurotransmitterske sisteme u CNS-u. Ekstrakt lišća Ginka BILOBIL® je indikovani kod različitih vrsta neurodegenerativnih poremećaja CNA-a, insuficijencije cerebralne i periferne cirkulacije naročito ekstremiteta, različitih otoloških poremećaja cirkulatorne geneze tinitus, vertigo i dr.

Lek se primenjuje peroralno u incijalnoj dozi od 40 mg tri puta dnevno. 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 meseca, a po potrebi i duže.

Najčešća neželjena dejstva prirodnog ekstrakta lista ginka BILOBIL®-a najčešće su blagog i umerenog intenziteta i reverzibilne su prirode. Primarna sporedna dejstva ekstrakta ginka su blage gastrointestinalne smetnje, glavobolja, preosetljivost na preparat za alergijskim reakcijama. Sa manjom učestalošću, incidencijom ispod 1% imalo je u slučaju preosetljivosti na ekstrakt lista ginka retke alergijske reakcije. Vertigo je zabeležen kod 0,34%, glavobolja 0,22%, gastrointestinalne smetnje uključujući i dijareju 0,14% i alergijske reakcije 0,09%. Kod dugotrajnog uzimanja može u retkim slučajevima da se javi teškoće u funkcionisanju želudca i debelog creva, glavobolja, stanje nemira. 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 subduralnog hematoma sa incidencijom ispod 1‰. Neki izveštaji sugerišu da se biljka mora uzimati tri do četiri meseca da bi se postigla maksimalna delotvornost. Do sada su opisani pojedinačni slučajevi jednostranog ili obostranog subduralnog hematoma.

U literaturi se navodi mali broj kontraindikacija za primenu ekstrakta ginka BILOBIL®-a. To su pre svega sledeće kontraindikacije: poznata alergija na preparate ginka, trudnoća i dojenje premda nema dovoljno podataka; deca ispod 12 godina starosti i osobe preosetljive na ovaj fitofarmak.

Standardizovani suvi ekstrakt lišća ginka BILOBIL® kapsule imaju veoma povoljan indeks korist/rizik pošto je veoma efikasan i siguran OTC-lek. U slučaju intoksikacije i predoziranja tzv. "over dosis" utvrđena je LD₅₀ kod eksperimentalnih životinja od 1100 mg/kg kod i.v. aplikacije i 7750 mg/kg kod peroralne administracije. To je i razlog da nije preciznije utvrđen ni tzv. Letalni toksični indeks (LTI- 1 smrtni slučaj na milion presrepcija leka). Zbog dobrog terapijskog dejstva i manje neželjenih efekata od većine lekova slične terapijske efikasnosti OTC grupe nego i konvencionalnih lekova iz grupe nootropika i vazoaktivnih sredstava, standardizovani ekstrakt lista ginka ostaje jedan od referentnih lekova iz grupe OTC preparata sa kojima se mogu poredjivati novi preparati. OTC-lek Bilobil® kapsule od 40 mg obezbeđuju brz početak dejstva. Najčešće se preporučuje trajanje tretmana od najmanje 3 do 4 meseca, koje se može produžiti zavisno od kliničkih rezultata. Ekstrakt korena ondoljena, Valerijane ne uzrokuje ni psihičku ni fizičku zavisnost. Tokom dugotrajnog tretmana nema smanjenja holinergičkog i alfa₂-adrenergičkog

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 poboljšanja, uključujući i bolje kognitivno i intelektualno funkcionisanje u celini. BILOBIL® kapsule od 40 mg standardizovanog ekstrakta lišća ginka 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 velikog broja dobro dizajniranih kliničkih studija po načelima dobre kliničke i farmakološke prakse i sada široke primene u velikom broju zemalja sveta uključujući sve one sa veoma strogom legistativom za registraciju i uvođenje OTC-lekova u kliničku praksu, mišljenja smo da **Bilobil®** (standardizovani *ekstrak lista ginka u obliku kapsula od 40 mg*) obogaćuje materiju mediku u našoj zemlji i predstavlja korisnu dopunu postojećoj paleti ove grupe OTC-lekova za tretman različitih vrsta cirkulatornih poremećaja CNS-a i ekstremiteta, poboljšanje pamćenja i intelektualnog funkcionisanja u celini, vertiga i tinitusa.

Farmakološke karakteristike, posebno mestu u spektru palete OTC-lekova koji, podupiru i poboljšavaju kvalitet pamćenja i intelektualnih sposobnosti u celini, poboljšanje cerebrale i periferne cirkulacije, otklanjanje vertiga, vrtoglavice i tinitusa, zatim u smanjuju napetosti, neuroticizam sa hipnotičkim efektom. Klinička efikasnost i bezbednost leka dokazana je u brojnim adekvatnim studijama u velikom broju zemalja koliko je standardizovani ekstrakt lista ginka u većoj upotrebi, i brojne prednosti sa farmakoekonomskog aspekta i to ne samo povoljan indeks korist/rizik, već i prihvatljiva cena leka Sve navedene činjenice potvrđuju i čine veoma visoku stručnu ocenu za pozitivan predlog da se u potpunosti prihvati priložena dokumentacija i da se odobri registracija i upotreba **BILOBIL®** (Standardizovani suvi ekstrakt lista ginka) u obliku kapsula od 40 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 fitofarmak **s t a n d a r d i z o v a n i s u v i e k s t r a k t l i s t a g i n k a b i l o b e (Ginko bilobae extractum siccum) BILOBIL®kapsule a 40 mg proizvođača "KRKA" tvorana zdravil d.d. Novo mesto, Slovenija, (blister pakovanje sa 2 blisterom od 10 kapsula, 3 blistera od 20 kapsula u kartonskoj kutiji) proizvođača KRKA, tovarna zdravil, d.d. Novo mesto, Slovenija, koga zastupa nosilac dozvole za stavljanje leka u promet "KRKA",d.d .Novo mesto, Predstavništvo Beograd, Beogradska ulica br 39/VI,Beograd i da se ovaj OTC-lek, fitopreparat registruje i izda dozvola od strane Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije za njegovu primenu u Srbiji.***

Beograd, 29.Augusta 2006.god.

Prof dr Marko Munjiza,
Ekspert za procenu kliničke
dokumentacije Agencije za
lekove i medicinska sredstva Srbije

XIV SPISAK KORIŠĆENE LITERATURE (BIBLIOGRAFSKI PODACI)

American Pharmaceutical Association: Handbook of Nonprescription Drugs, 10th Edition, Washington DC, 1993.,

Annon A: Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Vorinformation. Ginkgo-biloba-haltiger Trockextrakt zu Infusion, Dtsch Apoth Z, 13:1132-1326, 1994a.,

Arrigo A: Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo-biloba-Extrakt, Therapiewoche, 36:5208-5218, 1986.,

Arzneidrogen: Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe, Pharmazeutische Biologie, Band 2, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1999.,

Bailey-Klepser T, Klepser ME: Unsafe and potentially safe herbal therapies, Am J Health-Syst Pharm., 56:125-138, 1999.,

Bartrum T: Enciclopedia of Herbal Medicine, Grace Publisers, Dorset, 1995.,

Bauer U: 6-Month double-Blind randomized Clinical Trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups of patients suffering from peripheral arterial insufficiency, Arzneim-Forsch/DrugRes, 34:716-720, 1984.,

Birks J et al: Cochrane Database Syst. Rev (4), CD,003120, 2002.,

Bodiroga T: Vademekum (Preparati koji se izdaju bez lekarskog recepta-pomoćna lekovita sredstva), BB-Soft, Beograd, 1999, 5-8, 34, 84 i 174.,

Bogdanović S Siniša: Farmakologija (Opšti deo, specijalni deo, receptura), Naučna knjiga, Beograd, 1967, 213.,

Böhmer D et al: Behandlung der PAVK mit Ginkgo-biloba -Extract (GBE) oder Pentoxifylin, Herz/Keisl, 20:5-8, 1988.,

Bomar DM: Ginkgo biloba; Biologie-Pharmacologie-Therapie, Therapiewoche, 38:2865-2868, 1988.,

Braquet P: The gincolides: potent platelet - activating factor antagonists isolated from Ginkgo biloba L.: chemistry, pharmacology and clinical application, Drugs Of The Future, 12:643-649, 1987.

Braquet P, Esanu A, Busine E et al: recent Progress in Gincolide Research, Med Res Rev, 11:295-355, 1991.,

British Herbal Pharmacopia, part I, British Herbal Medicine Association, London, 219, 1976.,

Büchert E et al: Wirksamkeit von L11370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche, Munich med Wschr. 133 (supl.1): S 9-S 14,1991.,

Bukard G, Lehl S: Verhältnis von Demenzen vom Multiinfarkt-und Alzheimer Typ in ärztlichen Praxen, Munch med Wschr, 133 (supl.1): S38-S43,1991.,

Carpenter VG: APA Conference June 4/98, Toronto, 1998.,

Cesarani et al: Ginkgo biloba (EGB 761) in the Treatment of Equilibrium Disorders, Advance in Ther.,15:291-304,1998.,

Chatterjee SS: Potentiation of pharmacological activity of bilobalide by unknown constituent(s) of a standardized extract of Ginkgo biloba leaves (absstr.), 4th International Congress on Phytotherapie, Munich,1992.,

Chung KF et al: Effect of a gincolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activig factor in man, Lancet, 248-251,1987.,

Clinical Handbook of Psychotropic Drugs (Herbal and "Natural Products), 15th Hogrefe & Huber Publishers, 264-269, 2005.,

Clostre F: De l'organisation aux membranes cellulaires: les différents niveaux d'actions pharmalogiques de l'extrait de Ginkgo biloba, Press med., 15:1529-1538,1986.,

Curtis-Prior VD et al: Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function, J Pharm Pharmacol ,51:535-541,, 1999.

Drug Evaluation: Ginkgo, Micromedex Inc, Vol. 38, 31.12.1998.,

Dreßring H, Riemann D, Löw H et al: Baldrian-Melisse-Kombination versus benzodiazepine, Bei Schlafstörungen Gleichwertig? Therapiewoche, 42, 36, 2056-2065, 1992.,

Dressing H, Riemann D, Löw H et al: Baldrian-Melisse-Kombinationen versus benzodiazepin- Bei Schlafstörungen gleichwertig, Therapiewoche, 42:726-736,1992.,

Duche JC et al: Effect of ginkgo biloba extract on microsomal enzyme induction, Int. J Clin Pharm Res 165-168,1989.,

ESCOP (Europien Scientific Cooperative for Phytotherapy): Monograph "Valeriane radix", Georg Thime Verlag, Rudigerstrasse 14, D-70469 Stuttgart, Germany, 2003.,

Evers P: Pharmaceutical Regulation in Europe, Pharmaceuticals and Healthcare Publishing, London, 1997.,

Ernst E: Herbal Medications for Common Ailments in the Elderly, Drug & Aging, 15 (6):423-428, 1999.,

Ernst FD: Wirkung eines Ginkgo biloba Speciaextraktes auf die gestorte Microzirkulation, Munch med. Wschr., 133 (supl. 1), S 51-S53,1991.,

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.,

Faust V, Baumhauer H., Hole G: Schlafmittel und schlaffordernde Substanzen, Was kann Millionen Schlafgestorten helfen? Therapiewoche 42, 36, 2056-2065, 1992.,

Faust V, Baumhauer H: Pflanzentherapeutika mit psychotroper Wirkung, Renaissance der Phytopharmaka; Therapiewoche 42, 36, 2050-2054, 1992.

Ginkgo: Drug Evaluations: Micromedex, Inc. Volume 98 Exp.:31:12.1998.,

Gisson J, Grawford R, Street S: The clinical applications of Ginkgo biloba, St. John's wort, saw palmetto, and soy, Nurse Pract. 24:48, 31, 35-36 passim (quiz 47-49), 1999.,

Grabe J H et al: Ginkgo biloba in der Praxis- ein Therapeutikum zur Behandlung dementieller Erkrankungen, psychopharmacotherapie, , 4: 152-157, 1999.,

Gursky Z: Zlatna knjiga ljekovitog bilja, Zagreb, 1989.,

Hadley SK, Petry JJ: Medicinal herbs: a primer for primary care, Hosp pract (Off Ed), 34 (6):105-106, 109-112, 115-116 passim, 1999.,

Halama P: Befindlichkeitsbeurteilung und Psychometrie, Munich med Wschr, 133 (supl. 1): S 19-S 22,1991.,

Halama P: Hirnleistungsstorungen vaskularer Genese, Fortschr Med, 106:408-412,1988.,

Hänzel R: Phytopharmaca, Grundlagen und praxis, 2 Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-NY 1991.,

Hänzel R: Ginkgo biloba L: Das Arzneimittelangebot aus pharmazeutischer Sicht., AJ, 1/91:38-42, 1991.,

Hänzel R. in sod .Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Drogen E-0, Springer-Verlag , Berlin Heidelberg, 1994.,

Hartman A, Frick M: Wirkung eines Ginkgo-Spezial-Extraktes auf psychometrische Parameter bei Patienten mit vaskular-beidngler Demenz., Munch Med Wschr, 133 (suopl.1): S 61-S 62,1991.,

Hartaman A, Schulz V: Nootropicum, Rheologikum oder PAF-Antagonist?, Munch med Wschr, 133(suppl 1): S3-S 4,1991.,

Hemmeter U et al: Pharmacopsychiatry 34(2): 50-59,2001.,

Herrschaft H: Zur klinischen Anwendung von Ginkgo biloba bei dementiellen Syndromen, Pharmazie in unserer Zeit, 21:266-275,1992.,

Hopfenmüller W: Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Ginkgo biloba-Spezialextraktes: Meta-Analyse von 11 klinischen Studien bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen im Alter, Arzheim. Forsch/Drug Res. 44:1005-1013,1994.,

Houghton P: Ginkgo , Pharm J,253:122-123, 1994.,

Hoyer S et al: Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract, J Neural Trans, 106:1171-1188,1999.,

Hölzl J: Baldrian, ein Mittel gegen Schlafstörungen und Nervosität; Deutsche Apotheker Zeitung; Jg. 136, Nr 10:751-759,1996.,

Jansen W: Doppelblindstudie mit Baldrisedon; Therapiewoche 27, 2779-2786,1977.,

Jung F et al: Effect of Ginkgo biloba on Fluidity of Blood and Peripheral Microcirculation in Volunteers, Arzheim. Forsch/Drug Res, 40:589-593,1990.,

Kamm-Kohl AV, Jansen W, Brockmann P: Moderne Baldriantherapie gegen nervöse Störungen im Senium, Medwelt, 35:1450-1454,1984.,

Kanowski et al: Proof of Efficacy of the Ginkgo biloba Special Extract EGb 761 in Outpatient Suffering from Mild to Moderate Primary Degenerative Dementia of the Type or Multi-Infarct Dementia, Pharmacopsychat, 26:47-56,1996.,

Kleinen J, Knipschild P: Ginkgo biloba, Lancet, 340:1136-1139, 1992.,

Klinička dokumentacija proizvajalca, BILOBIL®- kapsule, Krka, tovarna zdravil,dd., Slovenija,Deo IV,2006.,

Kose K, Dogan P: Lipoperoxidation Induced by hydrogen peroxide in Human Erythrocyte membranes. Protective Effects of Ginkgo Biloba Extract (EGb 761), J Int Medi Res, 23:1-8,1995.,

Kose K, Dogan P: Lipoperoxidation Induced by Hydrogen Peroxide in Human Erythrocyte membranes. Comparison of the Antioxydant Effect of Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) with Those of water-soluble and Lipo-soluble Antioxydants, J Int Med Res, 23:9-18,1995.,

Koza KD et al: Retinaler Bluffluss nach Ginkgo-biloba-Therapie bei Fundus hypertonicus, Munch. med. Wschr., 133(suppl.1): S47-S50,1991.,

- Kremer S: Schlafforschung und Schlaflabor; Arzneiverordnung in der praxis, Heft 3, 1996.,
- Kriegelstein J: Neuroprotective properties of Ginkgo biloba-constituents, Zeitschrift für Phytotherapie, 15:92-96,1994.,
- Kriegelstein J, Grusla D: Zentral dämpfende Inhaltsstoffe im Baldrian; Deutsche Apotheker Zeitung JG, 128, Nr. 40:2041-2045,1988.,
- Laux P: Wissenswertes zu Ginkgo-biloba-Spezialextract, AJ, 17:6-12,1995.,
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia, North American EGB Study Group, JAMA, 278:1327-1332,1997.,
- Letzel H et al: Nootropics: Efficacy and tolerability of products from tree active substance classes, J drug Dev Clin Pract 8: 77-94, 1996.,
- Lingarde O et al: Acta Psychiatr Scand 100(1):62-66,1999.,
- Lukić P: Farmakognozija, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,1979,
- Loew D et al: Phyto-pharmaca Report, Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln, Steinkopff Darmstadt, 49-60,1996.,
- Lyon MR et al: J Psychiatry Neurosci 26(3):221-228, 2001.,
- MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S et al: Hepatotoxicity of herbal remedies, BMJ, Vol.299, 1156-1157,1989.,
- Marković Lj i sar.: Pomoćna lekovita sredstva i medicinska sredstva, Ecolibri Beograd i Zavod za farmaciju Srbije, Beograd, 1993.,
- Martien C et al: J Am Geriatr Society 48:1183-1194,2000.,
- Maurer K et al: Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGB 761 in dementia of the Alzheimer type, Phytomedicine, 5:417-424,,1998.,
- Meier B: Baldrian, traditionelles Schlafmittel: Der Allgemeinarzt, 12, 1102-1112, 1992.,
- Miler LG: Herbal Medicinals, Arch Intern Med 158:2200-2210,1998.,
- Mintzer JE J Clin Psychiatry 64 (suppl. 9):18-22,2003.,
- Miscelly FG, Goodyer LI: hepatic and pulmonary complication of herbal medicines, Postgrad Med J, 68:935, 1992.,

Moreau JP et al: ApSORption, distribution et elimination de l'extrait marqué de feuilles de Ginkgo biloba chez le rat. La Presse Médiciale, 15:1458-1461, 1986.,

Nieder M: Pharmakokinetik der Ginkgo-Flavonole im Plasma, Münch Med Wschr., 133 (supl. 1): S61-S62,1991.,

Oberpichler-Schwenk H, Krieglstein J: Pharmakologische Wirkungen von Ginkgo biloba-Extract und Inhaltsstoffen, Pharmazie in unserer Zeit, 21:224-235, 1992.,

Pietta PG, Gardana C, Mauri PL: Identification of Ginkgo biloba flavonol metabolites after oral administration to humans, J Chromator B Biomed Sci Appl. 693:249-255,1997.,

Pietri S et al: Ginkgo biloba extract (EGb 761) pretreatment limits free radical-induced oxidative stress in patients undergoing coronary bypass surgery, cardiovascular Drug Ther, 11: 121-131, 1997.,

Plants-Ginkgo biloba, Poisidex: Toxicological Managements: Micromedex Inc., Vol. 102, Exp.:31:12.1999.,

Peters H et al: Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication, VASA, 27:106-110,1998.,

Petkov VD et al: Participation of neurotransmitters and hormones in the mechanism of memory-enhancing action of Ginkgo biloba (abstract), 2nd International Ciongress on Phytomedicine, Munich, 1996.,

Pharmacopoea Yugoslavica IV, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu i unapredjenje zdravlja, Beograd, 1984.,

Pravilnici koji se odnose na pomoćna lekovita sredstva, "Sl. list SRJ" br.16/94.,

Prescormn S, Flockhaert D: Guide to Psychotropic Drugs Interactions, Primary Psychiatry, Vol.11,2:39-60, 2004.

Rang HP, Dole MM, Ritter JM, Moore PK: Farmakologija, peto izdanja (prvo srpsko izdanje), Delta status i Nauka, Beograd, 2005, 36.

Reynolds JFF (Ed): Martindale: The Extra Pharmacopoeia (electronic version), Micromedex, Inc, Englewood, Co.,1995.,

Reynolds JEF (Ed): Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-first Edition, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996, pp. 17666, 2365.,

Ritlop-Božič R: Bilobil capsules, Clinical Expert Report, Dokumentacija proizvođača, "Krka"d.d., Novo mesto, 2000.,

Roberts NM et al: Effect of a PAF antagonist BN-52063, on PAF-induced bronchoconstriction in normal subjects, *Br J Clin Pharmacol*, 26:65-72, 1988.,

Rosenbaum FJ, Arana WG, Hyman ES, Lobbate AL and Fava M (Eds): *Handbook of Psychiatric Drug Therapy (Ginkgo biloba use of in Alzheimer's disease and Drugs for the Treatment of Dementia)*, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia-Baltimore, 2005, pp. 269-273, 274-275.,

Sandberg -Gertzen H: An open trial of Cedemin, a Ginkgo biloba extract with PAF-antagonistic effects for ulcerative colitis (letter/ see comments), *Am J gastroenterol* 88:615-616, 1993.,
Savez farmaceutskih društava Jugoslavije; Priručnik o lekovitim biljkama (za farmaceute i lekare), Beograd, 1989.,

Schilcher H: Ginkgo biloba L: Untersuchungen zur Qualität, Wirkung, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, *Zeitschrift für Phytotherapie*, 9:119-127, 1988.,

Schilcher H: *Phytotherapie in der Kinderheilkunde*; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1992, pp. 58-61 (Dokuemntacija proizvodjača).

Schmidt U et al: Einfluss eines Ginkgo-Biloba-Spezialextraktes auf die Befindlichkeit bei zerebraler Insuffizienz, *Munich med Wochenschr*, 133 (supl. 1): S15-S18, 1991.,

Schneider B: Ginkgo-Biloba-Extract bei peripheren arterien Verschlusskrankheiten; Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien, *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 42:428-436., 1992.,

Schweizer J, Hautman C: Comparison of two dosages of Ginkgo biloba extract EGb761 in patients with peripheral occlusive disease Fontaine's stage II b, *Arzneim-Forsch/Drug Res*, 49:900-904, 1999.,

Scott GN et al: *Am J Health-System Pharm*, 59(4):339-347, 2002.,

Seif-el Nsr M., El-Fattah A: Lipid Peroxide, phospholipids, glutathione levels and superoxide dismutase activity in rat brain after ischaemia: Effect of Ginkgo biloba extract., *Pharmacological Research*, 32:273-278, 1995.,

Shik Kim Y et al: Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and Ginkgo biloba extract, *Trombosis research*, 91:33-38, 1998.,

Schimit-Voight J: Die Behandlung nervöser Schlafstörungen und innerer Unruhe mit einem rein pflanzlichen Sedativum: *Therapiewoche* 36:663-667, 1986.,

Schulz V, Hänsel R: *Rationale Phytotherapie, Phytopharmaka und pflanzliche, Homöopathika*; Gustav Fischer Verlag, 209-213, 1995.,

Schulz V, Hänsel R: *Rationale Phytotherapie (Ratgeber für die ärztliche Praxis)*, Springer, 1996, pp. 80-89.,

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.,

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.,

Stahl SM: Essential Psychopharmacology (Clinical Description of Demencia); University Cambridge Press, 211-215,1996.,

Solomon PR et al: JAMA, 288 (7): 835-840, 2002.,

Sommer BR, Schatzberg AF: Ginkgo biloba and related compounds in Alzheimer's disease, Psychiatr Annals ,32:13-18,2002.,

Sticher O et al: Ginko biloba-Eine Standartbestimmung, DAZ,131:1827-1835,1991.,

Søholm B: Clinical Improvement of Memory and Other Cognitive Functions by Ginkgo Biloba: Review of Relevant Literature, Advances in Therapy, 15:54-65,1998.,

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.,

Tucakov J: Farmakognozija, Zavod za izdavanje ubenika SR Srbije, Beograd, 1964.,

Tyler EV: Herbs of Choice- The Therapeutic Use of Phytomedicinalis, Pharmaceutical Products Press, New York, 1994.,

Van Beek et al: Ginko biloba L., Fitoterapia, 19:195-244,,1998.,

Van Dongen MC; Van Rossum E, Kessels AG et al: The efficacy of ginkgo for elredy pople with dementia and age-associated memory impairments: new results of a randomized clinical trial, J Am Gerriatr Soc, 48:1183, 2000.,

Wagner H, Weisenauer M: Phytotherapie, Phytophsmaka und pflanzliche Homöopathika; Gustav Ficher Veralg, 109-213, 1995.,

Wettstein A: Cholinesterase inhibitors and ginkgo extracts: are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at last 6 months duration, Phytomedicine 6:393, 2000.,

Weiß RF: Lehrbuch der Phytotherapie, 7. überarbeitete und erweiterte Auflage, Hippokrates-Verlag, S.28,1991.,

- Weiß RF: Lehrbuch der Phytotherapie; Hippokrates Verlag,, 7. Aufl., 34-35 und 350-354,1991.,
- Wettstein A: Cholinesterase inhibitors and Ginkgo biloba extracts-are they comparable in the treatment of dementia? Phytomedicine,6:393-401.2000.,
- Willifort R: Lekovito bilje i njegova upotreba, Mladost, Zagreb, 1978.,
- WHO: Monographs on selected Medicinal plants, vol 1, WHO, Geneva,1999.,
- Wong AH et al: Arch Gen Psychiatry 55(11): 1033-1044,1998.,
- Zakon o proizvodnji i prometu lekova, "Sl. list SRJ", Beograd, br 18, 1993.,
- Zahang XY et al: J Clin Psychiatry 62(11):878-883,2001.,

Zaključak:

Prikazani bibliografski podaci su dobro odabrani i savremeni, s obzirom na veliki broj ispitivanja efikasnosti i bezbednosti ekstrakta lista ginka Biloba® kapsula objavljenih tokom poslednjih 25 godina. Najnoviji podaci ukazuju na mogućnosti primene leka za različita indikaciona područja koji obuhvaraju širok spektar poremećaja cerebralne i periferne cirkulacije, kognitivnih poremećaja, različitih oblika degenerativnih poremećaja CNS, prvensteno senilne Alzheimer-ove, multiinfarktne demencije, zatim u tretmanu različitih vrsta straha, depresivih smetnji, nekih psihotičnih poremećaja, npr. sch ,o[te'enje periferne cirkulacije, vertiga, tinitusa i dr.

I pored svega navedenog mišljenja smo da EKSTRAK LISTA GINKGO BILOBA BILOBIL® kapsule a 40mg *treba* i dalje treba da ostane u grupi vazoaktivnih i nootriptivnih susstanci sa značajnim psihotropnim dejstvom. 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*

Kućna adresa:

*Dr Marko Munjiza,
Ul. Visokog Stevana 18/III/st.13
11 000 Beograd*

○ **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. Međunarodno udruženje za neuro-imaging tehnike u psihijatriji, Visburg, 1991-2001.,
4. Međunarodno udruženje za primenu cost-benefit analize u psihijatriji, Milano 1990.-1996.,
5. Međunarodno 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 Norma 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, 2006, **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-istraživačkih 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, **prirodni ekstrakt Valerijane**, Cefasan®, CEFKA, KG, Nemačka
 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 Komisije 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 posle-diplomske studije iz psihijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu od 2000-2004 god. ,
 13. Član veća za naučno-istraživački rad IZMZ, Veća za posle-diplomske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu (1974-1976, 2000-2004) i Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta.

