



**Universitatea *Transilvania* din Braşov**

## **TEZĂ DE ABILITARE**

**Titlu:**

**Psihofarmacologia modernă între produse de sinteză și  
consumul tradițional de plante și suplimente din plante - noi  
perspective în terapie**

**Domeniul: MEDICINĂ**

**Autor: Conf. Dr. Lorena DIMA**

**Universitatea *Transilvania* din Braşov**

**BRAȘOV, 2017**

## CUPRINS

Lista de abrevieri .....	2
<b>(A) Summary .....</b>	<b>5</b>
<b>(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei .....</b>	<b>7</b>
<b>(B-i) Realizări științifice, profesionale și academice.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPITOLUL I. Direcții de cercetare științifică și rezultate.....</b>	<b>8</b>
I.1 Cercetări științifice in domeniul psihofarmacologiei.....	8
I.1.1 Introducere .....	8
I.1.2 Studiul eficacității antipsihoticelor.....	12
I.1.3 Calitatea vieții la pacienți tratați cu antipsihotice .....	28
I.1.4 Studiul reacțiilor adverse ale antipsihoticelor .....	35
I.1.5 Studiul mecanismelor implicate în schizofrenie și implicații terapeutice ....	47
I.2 Cercetări științifice in domeniul suplimentelor alimentare din plante și a compușilor activi din plante.....	53
I.2.1 Studii privind consumul suplimentelor alimentare din plante .....	55
I.2.2 Studii privind efectele adverse ale compușilor și suplimentelor alimentare din plante .....	62
I.2.3 Studii privind beneficiile suplimentelor alimentare din plante.....	66
I.2.4 Investigarea experimentală a efectului antiinflamator și antioxidant al compușilor activi din plante.....	79
<b>CAPITOLUL II. Evoluție și realizări profesionale.....</b>	<b>92</b>
II.1 Dezvoltarea carierei profesionale .....	92
II.2. Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale .....	95
II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea națională și internațională.....	101
II.4. Experiența de management și conducere .....	104
<b>CAPITOLUL III. Evoluție și realizări academice .....</b>	<b>105</b>
<b>(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei .....</b>	<b>107</b>
1. Plan de dezvoltare a carierei profesionale .....	108
2. Plan de dezvoltare a activității didactice .....	110
3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare .....	112
<b>(B-iii) Bibliografie .....</b>	<b>115</b>

## LISTA DE ABREVIERI

<b>AINS</b>	Antiinflamatoare nesteroidiene	<b>LSF</b>	limitări cauzate de probleme fizice
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor	<b>LTB4</b>	Leukotriene B4
<b>ANOVA</b>	analiza varianței	<b>LTC4</b>	Leukotriene C4
<b>BPRS</b>	Brief Psychiatric Rating Scale	<b>MBP</b>	medicamente pe bază de plante
<b>CCL4</b>	Tetraclorură de carbon	<b>MDA</b>	malonil dialdehida
<b>CGI</b>	Clinical Global Impression Scale, scor de evaluare clinică globală	<b>MMP</b>	metaloproteinaze
<b>CGI-S</b>	scor CGI de severitate	<b>MOS SF 36</b>	Medical Outcome Study 36 Item Short Form, scor de evaluare a calității vieții
<b>CI</b>	interval de încredere	<b>NF-kB</b>	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
<b>COX-1</b>	Ciclooxigenza 1	<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartat
<b>CRP</b>	Proteina C reactiva	<b>NO</b>	Oxid nitric
<b>D</b>	(receptori) dopaminergici	<b>PANSS</b>	Positive And Negative Syndrome Scale, scor de evaluare a simptomatologiei
<b>DAS-28</b>	Disease activity score	<b>PANSSG</b>	Sub-scor PANSS pentru simptomatologie generală
<b>DL</b>	durere	<b>PANSSN</b>	Sub-scor PANSS pentru simptomatologie de tip negativ
<b>DPPH</b>	2,2-difenil-1-picrilhidrazil	<b>PANSSP</b>	Sub-scor PANSS pentru simptomatologie de tip pozitiv
<b>DSM-IV TR</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	<b>PGE2</b>	Prostaglandina E2
<b>EEx</b>	Extract de etanol	<b>Q-LES-Q SF</b>	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority	<b>RBC</b>	Red Blood cells
<b>GABA</b>	acid gama amino butiric	<b>ROS</b>	Radicali liberi
<b>GAF</b>	Global Assessment of Functioning, scor de evaluare globală a funcționării	<b>RSE</b>	rata de sedimentare a eritrocitelor
<b>GC/MS</b>	Cromatografia gazoasă cuplată cu spectrometrie de masă	<b>SAP</b>	Suplimentele alimentare din plante
<b>GLM</b>	<i>Generalized Linear Mode</i>	<b>SD</b>	deviație standard
<b>GLYT1</b>	Glycine transporter 1	<b>SE</b>	eroare standard
<b>HAQ-DI</b>	Health Assessment Questionnaire Index Disability Index	<b>SNAT</b>	small neutral aminoacids transporters
<b>HR</b>	Hazard Ratio	<b>TCMA</b>	terapiile complementare și de medicină alternativă
<b>HT</b>	Hidroxi-triptamina, (receptori pentru serotonină)	<b>TCR</b>	trial clinic randomizat
<b>HVO</b>	uleiurilor vegetale parțial hidrogenate	<b>TCR</b>	Trial clinic randomizat
<b>ICAM-1</b>	molecule de adeziune intercelulară-1	<b>TFC</b>	conținut fenolic total
<b>IFN</b>	Interferon	<b>TNF</b>	factorului de necroză tumorală
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Interferon $\gamma$	<b>TPC</b>	Conținut total în flavonoizi
<b>IL1B</b>	Interleukina 1B	<b>TxB2</b>	Tromboxan B2
<b>IL6</b>	Interleukina 6	<b>UE</b>	Ulei esențial
<b>IMC</b>	indice de masă corporală	<b>UF</b>	Ulei fixat
<b>iNOS</b>	sintetaza oxidului nitric inductibil	<b>UGT</b>	uridin difosfat glucuronoziltransferaze
<b>LSD</b>	(test statistic) Last Significant Difference	<b>VCAM-1</b>	moleculelor de adeziune celulară vasculară-1
<b>LSE</b>	limitări cauzate de probleme emoționale		

---

# **(A) Summary**

---

The habilitation thesis titled "Modern psychopharmacology between synthetic products and traditional herbal use and plant supplements - new perspectives in therapy" is a synthesis of the scientific, academic and professional activities that I carried out after the PhD thesis presentation in 2012 - "Comparative clinical study of efficacy and tolerability of typical and atypical antipsychotics" under the scientific coordination of Acad. Dr. Victor Voicu. The research approached a field of great scientific and practical interest, schizophrenia and antipsychotic treatment, representing one of the most studied areas of psychopharmacology research, at the time of the PhD thesis realization period, as well as at in present.

The first section of the thesis briefly includes the main outcomes of academic, professional and research activities, including the chronological stages that I have pursued throughout my career, grants obtained through competition, affiliations to scientific societies and published scientific papers.

In **Chapter I** are presented the two main directions of the research activity. **Subchapter I.1** contains the results of scientific researches in the field of psychopharmacology: the evolution of patients under treatment with different antipsychotics, the compliance with the treatment or the evolution of the perception of patients treated with different antipsychotics on the quality of life and its components as well as the satisfaction with treatment. Another issue of major importance for patients treated with antipsychotics and for whom there is a strong global concern is weight gain and the risk of metabolic side effects associated with increased cardiovascular risk and increased mortality in patients with schizophrenia. It has emerged from the studies conducted the need to identify individual strategies for the prevention and management of cardiovascular risk related changes in patients treated with antipsychotics. As a result of the continuation of the research in this direction, I have had the opportunity to develop, in collaboration with experts, leading personalities in the field of psychiatry and antipsychotic therapy (Christoph U. Correll, listed by Thomson Reuters as " the most influential scientific mind in psychiatry "2014-2016, Peter Manu, Marc De Hert) the work" Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology,

pathobiology, and management", published in 2015 in **Acta Psychiatrica Scandinavica**. Following the identification of current clinical and experimental data to understand obesity in schizophrenia, its mechanisms and ways in which this data can contribute to a rational approach, the paper has provided an algorithm for cardiometabolic monitoring and the management of weight gain in patients treated with antipsychotics. Research into schizophrenia has led to the emergence of new theories about its pathogenesis. I studied the existing data and presented these theories as well as the new therapeutic implications, presenting data on phenomena such as apoptosis disorder, neurochemical sensitization, abnormal synaptic selection and alteration of connectivity in schizophrenia.

The second research direction, the one of plant food supplements and active compounds in plants is presented in **subchapter II.2**. Much of the research work in the field of herbal food supplements has been achieved during and as a result of participation as a team member in the **FP7 European Project** coordinated by the University of Milan **PLANTLIBRA** (*Plant Supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment*). The themes addressed were: the use of plant food supplements, the adverse effects of herbal compounds and supplements, their benefits, anti-inflammatory and antioxidant effects of herbal active compounds and the results of the studies were published in two papers in international impact journals such as **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, or **PlosOne**. In the follow-up to the PlantLibra study I was particularly interested in identifying plants with active anti-inflammatory and anti-oxidant compounds, the results of experimental studies that identified such compounds being published in journals such as **Acta Cardiologica** or **Oxidation Communication**, part of this subchapter.

**In chapters II and III** I presented the evolution and the professional and academic achievements that allowed me to obtain the results underlying this thesis as well as the professional development.

The activity I have carried out so far at the Faculty of Medicine, Transilvania University in Brasov, as a teacher, harmoniously fits in the mission and objectives of the University, both in

didactic and scientific plan. At present I am a Associated Profesor and since 2015 I have been elected Director of the Department of Fundamental, Prophylactic and Clinical Disciplines of the Faculty of Medicine.

From 2003 until now we have initiated and managed bilateral agreements with over 15 universities in Europe (France, Germany, Italy, Spain, Portugal, Greece, Hungary, Czech Republic, Poland, Turkey) as Erasmus / LLL / Erasmus PLUS Coordinator for the Faculty of Medicine.

The activity of scientific research has materialized through participation in 8 research projects, 4 international and 4 national. I was a Project Director in the Scientific Research Grant in the Medical Field: "Study of Phytoestrogens and Other Plant Extracts Used in Menopause and Related Disorders", funded by DACIA PLANT. I have had the opportunity to demonstrate the personal and professional qualities, teamwork and efficiency in scientific collaborations, as well as to improve these qualities through the experience of working with top international specialists in large-scale research projects, at European level, such as the FP7 PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment (PLANTLIBRA).

I have had also the experience of developing specialized papers as a result of research in collaboration with leading specialists from the country and abroad and to disseminate the scientific results by publishing 7 chapters, of which 2 in prestigious international publishing houses (Springer, Lambert Academic Publishing) and one as publisher, of 15 articles published in ISI-rated international journals with impact factor, of which 9 as the first author, 6 in impact-factor journals ranging from 3.7 to 5.6, which have accumulated a total of over 180 citations, with h-index = 5 in Academic Google and 4 in ISI in the ISI Web of Science.

I am a member of national and international scientific and professional organizations: the Romanian Society of Clinical Pharmacology, Therapeutic and Clinical Toxicology, the Balkan Medical Union, the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), the European Behavioral Pharmacology Society, the British Pharmacological Society. As proof of

recognition of my international activity and due to my concern and active involvement in academic research and pharmacology education, in June 2017 I was elected in the council of the Education Working Group of the European Clinical and Therapeutical Pharmacology (EACPT).

As a result of the publications, I have been asked to be a reviewer for ISI indexed journals (Schizophrenia Research ISI FI 3,986, American Journal of Therapeutics, ISI FI 1,588, Medical Science Monitor ISI FI 1,585) or BDI.

**The second section** is dedicated to the directions of academic career development and scientific research, based on my scientific experience as well as on the professional experience gained in the field of psychopharmacology and herbal active compounds.

The career development and plans that I have presented in this section provide an overview of ongoing projects and of what I intend to develop in the future. The main areas of research I have been involved with, neuropsychopharmacology and food supplements and herbal active compounds, are the guidelines for the further research directions. Furthermore, findings of previous research involving inflammatory processes and oxidative stress in the pathophysiology of psychiatric disorders and / or the adverse effects of psychiatric drugs on the one hand, and the anti-inflammatory or antioxidant effects of some active compounds in plants, on the other hand, outlined a third direction of research as a linking element between the first two, which is exploration of the therapeutic potential of active compounds from plants in neuropsychiatric disorders. All research has the ultimate goal of improving the quality of life and outcome of patients with chronic neuropsychiatric disorders, a problem that is still far from being solved.

As a field with promising perspectives both in theoretical and practical terms, I support the necessity of its development and the formation of young researchers in the field, in order to ensure continuity.

**The third section** contains bibliographic references used to integrate the research activities described in previous sections.



---

**(B) Realizări științifice și  
profesionale și planuri de  
evoluție și dezvoltare a  
carierii**

---

---

## **(B-i) Realizări științifice, profesionale și academice**

---

## CAPITOLUL I. Direcții de cercetare științifică și rezultate

### I.1 Cercetări științifice in domeniul psihofarmacologiei

#### I.1.1 Introducere

Tulburări ale sănătății mintale au afectat omenirea încă din cele mai vechi timpuri. Schizofrenia, cea mai devastatoare afecțiune psihiatrică, a suscitat de-a lungul timpului numeroase supoziții privind determinismul său. În urmă cu aproape 100 de ani Kraepelin nota în lucrările sale de psihiatrie: „cauzele dementei precox sunt în prezent ascunse într-un întuneric impenetrabil”<sup>1</sup>. Un secol mai târziu, în pofida cercetărilor intense și a volumului extrem de mare de informație acumulate în ultimele decenii, schizofrenia rămâne în continuare, în mare parte, o enigmă. Clarificarea etiopatogenezei schizofreniei și dezvoltarea de noi terapii constituie cea mai intens investigată arie a psihofarmacologiei. Au fost implicați o varietate de factori, incluzând gene de vulnerabilitate, evenimente stressante, evenimente de neurodezvoltare, sau modificări hormonale care contribuie la apariția unor modificări cerebrale. Când este atins un nivel critic, după pubertate, schizofrenia se manifestă clinic prin simptome de tip psihotic, rezultate în urma dereglărilor funcționale și de integrare a sistemelor cerebrale care controlează funcțiile cognitive și cele afective. Neurotransmițători, molecule sinaptogene, elemente metabolice și factori de transcripție sunt potențiali candidați în cercetările bazelor moleculare ale circuitelor anormale asociate cu schizofrenia. Complexitatea interacțiunilor face dificilă elucidarea mecanismelor de producere a bolii. În paralel cu încercările de a defini rolul acestor factori și legătura dintre ei în patogenia și fiziopatologia schizofreniei, studii preclinice și clinice cu antipsihotice încearcă să definească atât diferențele între profilul de acțiune pe receptori a diferitelor antipsihotice, cât și diferențele în ceea ce privește efectele lor clinice. Toate cercetările au ca obiectiv final îmbunătățirea evoluției

pacienților cu schizofrenie sau afecțiuni asociate, problemă care este încă departe de a fi rezolvată. Schizofrenia este o problemă majoră de sănătate publică. Ea afectează 1% din populația globului, debutează la vârste tinere, are o evoluție prelungită și un efect profund asupra vieții individului, dar și a familiei sau a celor apropiați.

Evoluția pacienților cu schizofrenie are un caracter heterogen insuficient explicat. Aproximativ o treime dintre pacienți rămân simptomatici. Chiar și la pacienții la care simptomatologia de tip pozitiv (productiv) este controlată sub tratament, rămâne problematica funcționalității normale. A rezultat de aici îndreptarea atenției în cercetările ultimilor ani și asupra influenței pe care o au tratamentele existente asupra statusului ocupațional, asupra funcționalității sociale, asupra calității vieții și asupra satisfacției pacientului în viața de zi cu zi. O mare parte dintre pacienți au dificultăți în se autoîntreține, sau în a se integra social, devenind o povară pentru familii sau pentru societate. Procentul pacienților cu continuitate în plan profesional este relativ redus, fiind implicați aici factori multipli, precum alterările neuro-cognitive, limitările motivaționale, stigmatizarea sau auto-stigmatizarea. În același timp, schizofrenia nu constituie exclusiv o problemă de sănătate psihică. S-a arătat că pacienții cu schizofrenie au o medie a duratei de viață mai redusă cu aproximativ 15 ani comparativ cu populația generală, iar mortalitatea la acești pacienți este în creștere în ultimele decenii. Multe dintre decese rezultă în urma suicidului, dar sunt implicați și factori care țin de sănătatea fizică, precum incidența crescută a unor factori de risc (dieta precară, obezitate, fumat) sau accesibilitatea redusă la îngrijire medicală.

Introducerea clozapinei și, ulterior, a noilor antipsihotice, numite „atipice”, a adus rând pe rând, entuziasm, speranțe dar uneori și dezamăgire, precum și controverse în interpretarea rezultatelor studiilor clinice care au urmat. Dacă unele avantaje au fost demonstrate, precum acela al unui risc mai mic de apariție a efectelor de tip extrapiramidal, antipsihoticele „atipice” au fost asociate cu un nou profil al reacțiilor adverse, în timp ce eficacitatea lor superioară, în special asupra simptomatologiei de tip negativ sau asupra funcțiilor cognitive, nu a fost demonstrată cu certitudine. În plus, rata întreruperii tratamentului și a recăderilor sunt departe de a avea valori

ideale. Rata de întrerupere a tratamentului este considerată un parametru important care integrează atât percepția medicului cât și pe cea a pacientului asupra tolerabilității tratamentului, asupra profilului de siguranță/al reacțiilor adverse și asupra eficacității. Majoritatea studiilor ultimilor ani care au investigat acest aspect au arătat că alegerea unuia sau altuia dintre antipsihotice influențează timpul până la și rata de întrerupere a tratamentului. Diferențe considerabile între studii apar însă în ceea ce privește valorile ratei de întrerupere și ale timpului estimat până la întrerupere pentru diferite antipsihotice. În timp ce în mod tradițional tratamentul cu antipsihotice a avut ca țintă simptomatologia de tip pozitiv sau negativ, în ultimii ani se discută despre ameliorarea calității vieții ca importantă țintă terapeutică. Aspecte precum calitatea vieții, starea de bine subiectivă, sau performanțele psiho-sociale sunt în prezent obiective de interes pentru pacienți, familiile acestora, clinicieni și cercetători. Dacă în unele studii acest aspect a fost evaluat din perspectiva medicului, așa-zisa evaluare „obiectivă” a calității vieții, ea poate fi diferită de percepția pacientului. Studiile care să investigheze efectul comparativ al antipsihoticelor asupra calității vieții în percepția pacienților sunt deocamdată insuficiente, mai ales în țările în curs de dezvoltare.

Per ansamblu, rezultatele studiilor care au comparat antipsihoticele din prima și a doua generație, incluzând trialuri mari, așa-numite „hibrid”, de eficiență-eficacitate au fost evaluate și interpretate în multiple moduri. Interpretările au fost foarte diferite, oscilând între variantele extreme: antipsihoticele atipice sunt și, respectiv, nu sunt superioare antipsihoticelor clasice și variante mai nuanțate, conform cărora unele dintre antipsihoticele din a doua generație sunt superioare unora sau tuturor antipsihoticelor din prima generație, în general sau în domenii specifice de eficacitate sau de tolerabilitate, sau în anumite subgrupuri de pacienți<sup>2</sup>. Existența atâtor interpretări divergente este un indicator al complexității datelor existente, dar și al faptului că aceste aspecte sunt departe de a fi elucidate.

Pentru a elucidă aceste aspecte și diferențele dintre antipsihotice este nevoie de informații suplimentare referitoare la eficacitatea medicației antipsihotice în condiții de practică uzuală.

Cunoașterea evoluției în timp a evoluției răspunsului terapeutic este importantă pentru stabilirea strategiilor terapeutice individualizate la pacienți cu schizofrenie sau afecțiuni asociate. Trialurile clinice randomizate (TCR) furnizează datele cele mai sigure referitoare la eficacitatea tratamentului antipsihotic, dar generabilitatea acestor date poate fi limitată de factori multipli, precum criteriile de selecție sau strictețea schemelor terapeutice. Restricțiile de tratament impuse de protocolul unui TCR pot crește probabilitatea de ieșire din studiu a subiecților sau de schimbare a tratamentului, limitând aplicabilitatea rezultatelor în practica medicală uzuală. Distanța dintre datele provenite din TCR și cele din practica psihiatrică curentă ar putea fi subestimată<sup>3</sup>. Evaluarea evoluției răspunsului la tratament în practica medicală „reală”, de zi cu zi, prin așa-numite studii observaționale naturalistice poate contribui la micșorarea acestei distanțe.

## I.1.2 Studiul eficacității antipsihoticelor

Dima L, , Vasile D, Voicu V. Comparative Efficacy of Antipsychotics: Results Of One Year Observational Study. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*. XVI(4);December 2012

În paralel cu cercetările menite să introducă terapii inovatoare, studiile efectuate în condiții clinice de rutină care să compare evoluția pacienților sub tratament cu diferitele antipsihotice existente, pot contribui la completarea tabloului de date, pot facilita o mai bună individualizare a tratamentului și, prin urmare, o evoluție mai bună a pacienților cu schizofrenie și afecțiuni asociate schizofreniei

În acest context, principalul scop al lucrării de doctorat a fost acela de a evalua comparativ diferitele aspecte legate de eficacitate și tolerabilitate ale haloperidolului și ale antipsihoticelor atipice (olanzapină, risperidonă, quetiapină, sau aripiprazol) la pacienți cu schizofrenie și afecțiuni asociate, în condiții de practică medicală uzuală. Studiul a fost proiectat ca studiu observațional, de tip prospectiv, de urmărire pe o perioadă de 1 an a 131 de pacienți cu schizofrenie și afecțiuni asociate (tulburare schizofreniformă, afecțiune schizoafectivă, psihoză acută sau tulburare delirantă), conform criteriilor DSM-IV TR, internați consecutiv în Clinica de Psihiatrie a Spitalului Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București în perioada februarie 2009 - mai 2010. Caracteristicile psihopatologice (eficacitatea tratamentului) au fost evaluate prin instrumente standard, precum scalele PANSS (scor total, precum și subcomponentele sale pentru simptomatologie pozitivă, negativă și generală), CGI Severitate la fiecare vizită și scala de evaluare globală a funcționării (GAF). S-au înregistrat caracteristicile socio-demografice și clinice (ani de la primul episod, tratament antipsihotic anterior, durata psihozei netratate, număr de internări anterioare, istoric de abuz de substanțe sau alcool). Fiecare pacient a fost supus unui număr de 4 evaluări, la internare, la externare, la 6 și la 12 luni, cu excepția celor care au fost pierduți din urmărire. Evaluări înafara vizitelor programate au fost realizate în caz de reinternare.

Pentru compararea caracteristicilor bazale socio-demografice și clinice între grupurile de tratament s-au utilizat modele de analiză univariată a varianței (ANOVA) cu teste post-hoc metoda

LSD (*Last Significant Difference*) pentru variabilele de tip continuu și cu testul Pearson Chi pătrat pentru variabilele binominale. Rezultatele în ceea ce privește evoluția scorurilor globale PANSS, CGI, GAF și scorurile de calitate a vieții au fost analizate în ansamblu prin inspectarea graficelor obținute prin tehnica de regresie lineară GLM (*Generalized Linear Model*). Mediile scorurilor obținute la fiecare evaluare precum și diferențele absolute ale scorurilor față de momentul includerii în studiu au fost comparate între subgrupurile de tratament pentru fiecare dintre cele 3 evaluări (la externare, la 6 luni și la 12 luni) prin analiza varianței ANOVA.

Rezultatele evaluării eficienței tratamentului asupra simptomatologiei (Tabel 1) au evidențiat o diminuare semnificativă în timp a scorului PANSS total, a subscorurilor PANSS ((pentru simptomatologie pozitivă, negativă, generală), a scorului CGI de severitate și o creștere a scorului de evaluare globală a funcționării (GAF) pentru toate grupele de tratament ( $p < 0.001$ ). Acestea au fost semnificativ mai mici la externare, 6 luni și 12 luni față de momentul includerii în studiu, scăderile medii la 12 luni fiind în general apropiate de cele observate în alte studii cu design similar <sup>4</sup>.

Scăderea PANSS total și a CGI de severitate au fost maxime în intervalul internare-externare și a diminuat în perioada următoare, având valoare mai redusă în intervalul 6-12 luni. Modificarea scorului PANSS total mediu la externare a fost maximă în grupul tratat cu olanzapină (medie [SD]  $-23.23[10.72]$ ), urmat de grupul tratat cu risperidonă (medie [SD]  $-22.21[5.88]$ ), ambele semnificativ mai mari decât modificarea în grupul tratat cu aripiprazol ( $-17.2[6.3]$ ) ( $p=0.007$  și, respectiv,  $p=0.027$ ). Diferențele nu au rămas semnificative la 6 și, respectiv, 12 luni de la includerea în studiu. Modificările medii la 12 luni nu au fost semnificativ diferite între grupurile de tratament nici pentru scorurile PANSS pentru simptomatologie generală, CGI de severitate, sau GAF. În schimb, scorurile PANSS pentru simptomatologia pozitivă au fost semnificativ diferite între grupurile de tratament la externare, 6 și 12 luni.

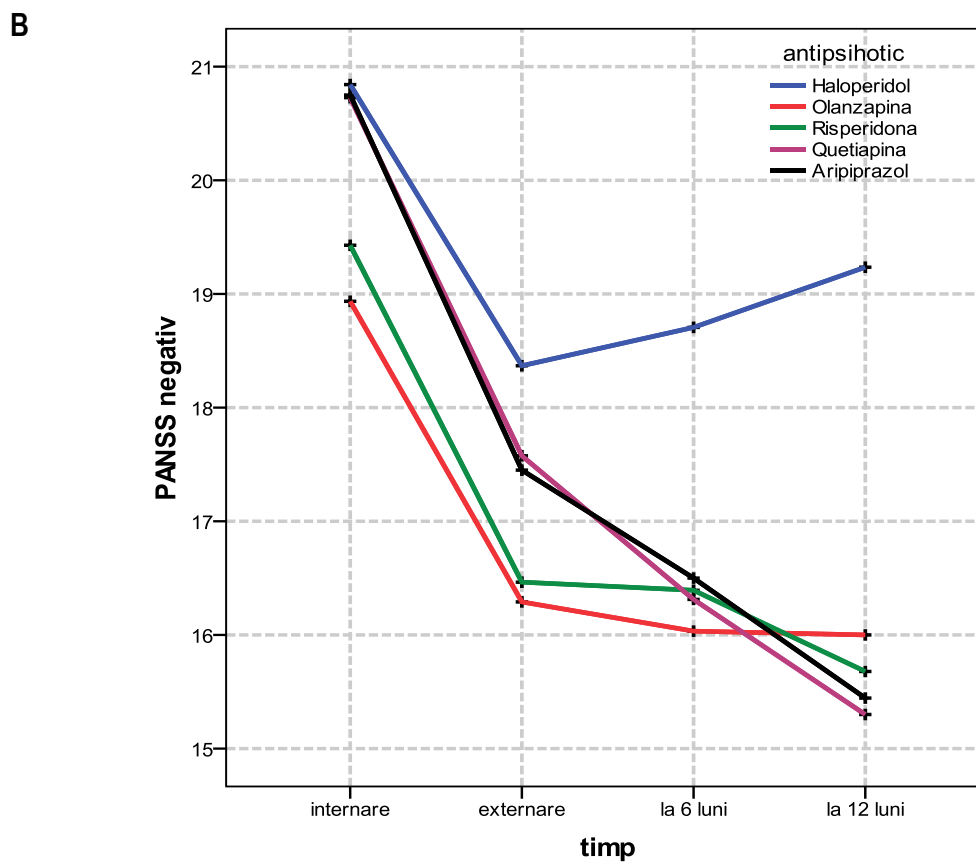
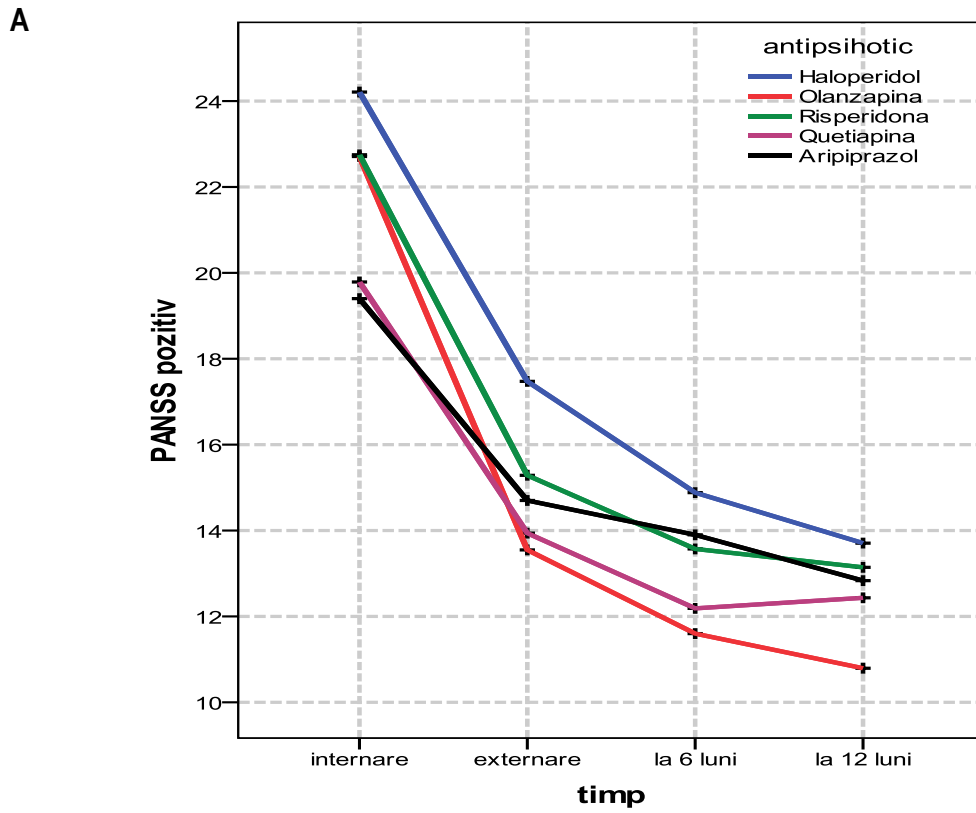


**Tabel 1.** Dinamica scorurilor PANSS (total, pozitiv, negativ, și general) și CGI-S

	<b>Haloperidol</b> (N=19)	<b>Olanzapina</b> (N=31)	<b>Risperidona</b> (N=28)	<b>Quetiapina</b> (N=33)	<b>Aripiprazol</b> (N=20)	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Scor PANSS*</b>							
La includere	93(12,15)	84,81(13,99)	86,71(13,74)	83,45(8,73)	84,5(12,17)	86,02(12,44)	0.087
La externare	72,05(10,2)	61,58(13,28)	64,5(11,53)	64,06(9,7)	67,3(13,36)	65,22(11,96)	0,036
La 6 luni	68,71(11,16)	56,37(12,28)	62,82(17,37)	60,09(13,39)	62,25(12,84)	61,31(14,08)	0,057
	(N-2)	(N-1)	N	(N-1)	N	(N-4)	
La 12 luni	65(18,79)	53,76(13,96)	59,93(17,51)	57,6(19,37)	58,94(15,15)	58,45(17,16)	0.296
	(N-2)	(N-2)	N	(N-3)	(N-2)	(N-9)	
						p <0,001	
<b>PANSS pozitiv*</b>							
La includere	24,21(6,21)	22,71(7,86)	22,75(6,74)	19,79(5,1)	19,4(4,56)	21,69(6,45)	0,041
La externare	17,47(4,09)	13,55(4,74)	15,29(4,67)	13,94(3,61)	14,7(4,74)		0,028
La 6 luni	14,88(4,18)	11,6(3,76)	13,57(5,59)	12,19(4)	13,9(4,78)	12,98(4,57)	0,092
La 12 luni	13,71(6,74)	10,79(2,94)	13,14(5,17)	12,43(6,84)	12,83(5,8)	12,44(5,56)	0.416
<b>PANSS negativ*</b>							
La includere	20,84(4,66)	18,94(4,69)	19,43(5,9)	20,73(4,71)	20,75(6,09)	20,05(5,18)	0.529
La externare	18,37(5,22)	16,29(5,22)	16,46(5,1)	17,58(4,44)	17,45(5,16)		0,580
La 6 luni	18,71(5,69)	16,03(5,26)	16,39(5,28)	16,31(5,01)	16,5(4,54)	16,61(5,14)	0.504
La 12 luni	19,24(5,88)	16(6,19)	15,68(5,24)	15,3(4,98)	15,44(4,73)	16,12(5,5)	0.159
<b>PANSS general*</b>							
La includere	47,95(6,47)	43,16(7,52)	44,54(6,26)	42,94(5,47)	44,25(5,48)	44,26(6,44)	0.07
La externare	36,21(6,18)	31,74(6,59)	32,75(4,97)	32,55(5,92)	35,1(5,66)		0,057
La 6 luni	35,12(4,99)	28,73(6,01)	32,86(9,12)	31,31(6,84)	31,85(6,05)	31,64(7,09)	0.037
La 12 luni	32,06(8,95)	26,97(7,34)	31,11(8,26)	29,87(9,79)	30,67(7,62)	29,89(8,52)	0.265
<b>CGIs</b>							
La includere	5,16(0,5)	4,65(0,8)	4,93(0,6)	4,79(0,65)	4,6(0,75)	4,81(0,69)	0,052
La externare	3,89(0,46)	3,19(0,91)	3,54(0,79)	3,52(0,67)	3,55(0,76)	3,5(0,77)	0,036
La 6 luni	3,53(1,07)	2,6(0,86)	3,18(1,25)	2,9(1,04)	2,8(0,83)	2,96(1,05)	0.034
La 12 luni	3,18(1,19)	2,41(0,95)	2,89(1,17)	2,77(1,41)	2,83(1,2)	2,78(1,2)	0.303
						p <0,001	

\* valorile sunt exprimate ca medie [deviație standard]

Analiza post-hoc a evidențiat o scădere a scorului PANSS pozitiv mediu semnificativ mai mare la externare în grupul tratat cu olanzapină (-9.16[6.26]), comparativ cu grupurile tratate cu aripiprazol (-4.7[2.54]) (p<0.001), quetiapină (-5.85[3.53]) (p=0.002) și, la limita semnificației statistice, cu haloperidol (-6.74[3.28]) (p=0.05). Avantajul olanzapinei (modificarea medie a PANSS pozitiv -12.23) față de aripiprazol (modificare medie -5.83) și quetiapină (modificare medie -7.27) s-a menținut și la 12 luni (p=0.002 și, respectiv, p=0.006). În figura 1 este prezentată evoluția în timp mediilor subscorurilor PANSS pozitiv și negativ pe grupe de tratament conform modelului de regresie GLM liniară. Ameliorarea simptomatologiei de tip negativ a fost însă semnificativ mai mare în grupurile tratate cu quetiapină (reducere medie a PANSS negativ -5.27[3.8]) și aripiprazol



**Figura 1** Evoluția în timp a mediilor sub-scorurilor PANSS pozitiv (A) și negativ (B), în funcție de antipsihotic - model de regresie liniară

(-4.5[3.6]) și, la limita semnificației statistice, față de grupul tratat cu haloperidol (-1.76[3.6]). Din analiza graficelor rezultă însă că diferența între scăderea medie la 12 luni a subscorului PANSS în grupurile tratate cu aripiprazol și quetiapină pe de o parte și haloperidol pe de altă parte, se datorează nu atât unei reduceri marcate a acestor medii în grupurile quetiapină, aripiprazol, ci mai degrabă evoluției particulare a mediei în grupul tratat cu haloperidol în intervalele externare - 6 luni -12 luni. Faptul că în aceste intervale media în grupul tratat cu haloperidol nu a mai scăzut, ci chiar a crescut ușor în a doua parte, face ca la 12 luni diferența față de grupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol să fie mai mare. Nu poate fi exclusă posibilitatea ca această diferență să fie mai degrabă rezultatul ineficienței haloperidolului, a agravării simptomatologiei de tip negativ în acest grup, sau rezultat al întreruperilor tratamentului în grupul cu haloperidol, decât al eficacității mai mari a quetiapinei sau aripiprazolului. Deși a fost considerată inițial o caracteristică definitorie a antipsihoticelor din a II a generație, eficacitatea superioară asupra simptomatologiei negative nu a fost deocamdată demonstrată cu certitudine, nici în comparație cu antipsihoticele din generația I, nici pentru unul sau altul dintre cele atipice.

Un studiu pilot deschis<sup>5</sup> care a comparat efectul aripiprazolului cu cel al risperidonei asupra simptomatologiei de tip negativ și a stării de bine subiectiv la 40 de pacienți cu schizofrenie, a arătat că aripiprazolul a fost semnificativ mai eficient în ameliorarea anhedoniei și a stării de bine. Simptomele negative, în general, dar și unele simptome specifice au fost reduse mai mult în grupul tratat cu aripiprazol, dar diferențele nu au fost statistic semnificative. Oarecum în contrast cu aceste rezultate, în meta-analiza lui Leucht<sup>6</sup> se arată că amisulpridul, clozapina, olanzapina și risperidona ar fi mai eficiente decât antipsihoticele din generația I atât asupra simptomelor pozitive cât și asupra simptomelor negative, în timp ce quetiapina și aripiprazolul nu și-au dovedit superioritatea în acest sens. În aceeași meta-analiză se arată însă că olanzapina, aripiprazolul, quetiapina și clozapina au fost mai eficiente față de antipsihoticele din primă generație asupra simptomelor de depresie, în timp ce risperidona nu a fost superioară. Angheliescu și Dettling<sup>7</sup> subliniază însă ca limite în interpretarea rezultatelor acestei meta-analize, referitoare la simptomatologia negativă,

faptul că pacienții din aceste analize au avut simptome predominant de tip pozitiv și doar secundar negative, și că trialurile clinice luate în calcul au avut în general durata de 12 săptămâni, în timp ce pentru ameliorarea simptomatologiei de tip negativ sunt necesare minimum 6 luni. Am remarcat în studiul nostru că scorurile medii pentru simptomatologia negativă au fost la includere mai mari în grupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol decât scorurile medii pentru simptomatologia pozitivă în aceleași subgrupuri, spre deosebire de celelalte grupuri de tratament, în care raportul a fost inversat. Limite legate de *design*-ul studiului nu au permis concluzii referitoare la o eventuală relație cauză-efect, însă există posibilitatea ca rezultatul obținut, acela al unei mai mari ameliorări a simptomatologiei negative în grupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol, să fie rezultatul combinat al unora dintre factorii:

- subscor PANSS negativ inițial mai mare în aceste subgrupuri (dar apropiat de cel în subgrupul tratat cu haloperidol, în care scăderea la 12 luni a fost minimă)
- posibile influențe ale efectelor secundare extrapiramidale mai mari în grupul tratat cu haloperidol, despre care s-a arătat<sup>8</sup> că sunt asociate cu agravarea simptomatologiei de tip negativ (în concordanță cu observația reducerii progresive a mediei ameliorării subscorului PANSS negativ în acest grup în studiul nostru)
- preponderența simptomatologiei de tip negativ la includere în subgrupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol
- un procent mai mare de pacienți cu diagnosticul de afecțiune schizo-afectivă în grupul tratat cu quetiapină (27%) și lipsa acestui diagnostic în grupul tratat cu haloperidol, asociat cu o posibilă eficacitate mai bună a aripiprazolului și quetiapinei asupra depresiei, semnalată în meta-analiza lui Leucht<sup>6</sup>.

Dima L, Vasile D, Voicu V. Comparative discontinuation rates in patients treated with antipsychotics. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2012;XVI(3):181-189

Complianța la tratament este esențială pentru obținerea de beneficii maxime în tratamentul pe termen lung al schizofreniei și al afecțiunilor asociate. Multiple studii au semnalat faptul că non-complianța la tratamentul antipsihotic poate ajunge până la 70-80%, constituind unul dintre cele mai importante aspecte în managementul afecțiunilor psihotice<sup>9</sup>. A fost asociată cu riscul de recăderi, prognosticul nefavorabil, creșterea ratei de spitalizare și costuri crescute ale îngrijirilor medicale<sup>10</sup>. În literatură sunt descriși factori multipli care contribuie la întreruperea tratamentului antipsihotic, precum și strategii de management al non-complianței<sup>11</sup>. Rezultatele studiilor sunt de multe ori contradictorii sau neconcludente în ceea ce privește ponderea pe care o au diferitele tipuri de factori în predicția non-complianței, probabil datorită deficiențelor metodologice și de design ale multora dintre studiile analizate, spre exemplu, lipsa unor criterii unitare de evaluare a complianței. Printre factorii implicați în mod constant se numără atitudinea pacientului față de tratament (internalizarea afecțiunii), abuzul de substanțe, durata afecțiunii, lipsa suportului familial/social (alianța terapeutică), accesibilitatea tratamentului, deficiențele cognitive și nu în ultimul rând, persistența simptomatologiei și disconfortul creat de efectele adverse.

Rata de întrerupere a tratamentului este considerată un parametru important care integrează atât percepția medicului cât și pe cea a pacientului asupra eficacității, tolerabilității și a profilului de siguranță<sup>12</sup>. Majoritatea studiilor care au investigat acest aspect au arătat că alegerea antipsihoticului influențează rata și timpul până la întreruperea tratamentului, există însă neconcordanțe considerabile între studii, atât în ceea ce privește rata de întreruperi, cât și a diferențelor între anumite antipsihotice<sup>12-20</sup>.

Identificând nevoia de clarificare a acestor aspecte ca pas premergător pentru elaborarea unor strategii de terapie individualizată în schizofrenie, **scopul** studiului nostru a fost de a compara rata întreruperii tratamentului la pacienți cu schizofrenie și afecțiuni asociate tratați cu haloperidol,

olanzapină, risperidonă, quetiapină și aripiprazol, în condiții de practică medicală uzuală, printr-un studiu observațional, de urmărire pe o perioadă de un an.

### **Metodologie**

131 de pacienți cu schizofrenie, tulburare schizofreniformă, afecțiune schizoafectivă, psihoză acută sau tulburare delirantă, conform criteriilor DSM-IV TR internați consecutiv în Clinica de Psihiatrie a Spitalului Clinic de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila” București au fost urmăriți după externare la 6 luni și 12 luni.

Întreruperea tratamentului a fost definită ca:

1. întreruperea completă
2. înlocuirea antipsihoticului inițial cu un alt antipsihotic
3. utilizarea unui alt medicament antipsihotic, mai mult de 14 zile pe parcursul a 6 luni

S-au înregistrat timpul în luni până la întreruperea tratamentului și motivul întreruperii: ineficacitate sau reacții adverse (apreciate de medicul curant, care a decis schimbarea tratamentului) sau non-complianță (în cazul în care decizia de întrerupere a tratamentului a fost a pacientului). În cazul în care a existat mai mult de un motiv pentru întreruperea tratamentului, pentru prelucrarea datelor s-a înregistrat primul dintre acestea, în ordinea: lipsa eficacității, intoleranță, non-complianță.

Probabilitatea de întreruperea tratamentului la 12 luni din orice cauză, precum și diferențiat pe cele 3 cauze (ineficacitate, reacții adverse, sau non-complianță) a fost estimată prin metoda de regresie liniară simplă Kaplan-Meier. Timpul până la întrerupere a fost calculat din momentul intrării în studiu până la prima întrerupere a tratamentului. Au fost comparate curbele de supraviețuire între haloperidol și antipsihoticele atipice, ca și grup, precum și între perechi de antipsihotice. Nivelul de semnificație statistică a diferențelor între grupuri a fost evaluat prin testele Gehan's Wilcoxon și log-rank, cu p considerat semnificativ la valori mai mici de 0.05. Subiecții care au continuat tratamentul cu antipsihoticul inițial până la sfârșitul perioadei de urmărire au fost incluși în analiză ca cenzurați. Analiza a fost limitată la 12 luni, astfel încât timpul de urmărire să fie același pentru toți pacienții. Pentru evaluarea

impactului diferiților factori demografici și clinici asupra curbelor de supraviețuire s-a utilizat analiza multivariată, modelul Cox de regresie a hazardului proporțional. Pentru a decela care dintre factorii studiați influențează rata de întrerupere s-a aplicat regresia logistică pas cu pas (“stepwise”), doar acei factori fiind introduși în modelul Cox final. Cu haloperidolul ca grup de referință, au fost estimate HR (*Hazard Ratio*) pentru întreruperea tratamentului pentru fiecare din celelalte grupurile de tratament, cu 95% interval de încredere. Curbele de supraviețuire ajustate au fost generate prin tehnica mediei covariatelor.

## Rezultate și discuții

Caracteristicile lotului la includerea în studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabel 2.** *Caracteristicile lotului studiat la includere (Dima L, Vasile D, Voicu V. Comparative discontinuation rates in patients treated with antipsychotics. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology 2012;XVI(3):181-189.)*

	Haloperidol (N=19)	Olanzapine (N=31)	Risperidone (N=28)	Quetiapine (N=33)	Aripiprazole (N=20)	TOTAL
Age, mean (SD)	42,32(11,47)	39,13(12,88)	41,43(10,98)	43,88(15,16)	38,95(14,92)	41,25(13,21)
Male	10/19(53%)	19/31(61%)	8/28(29%)	11/33(33%)	8/20(40%)	56/131(43%)
Years of study, mean (SD)	12,89(3,02)	13,26(2,24)	12,86(2,09)	12,73(2,82)	13,75(2,75)	13,06(2,55)
Urban residency (N,%)	14/19(74%)	25/31(81%)	24/28(86%)	23/33(70%)	14/20(70%)	100/131(76%)
Living alone (N,%)	4/19(21%)	3/31(10%)	8/28(29%)	6/33(18%)	3/20(15%)	24/131(18%)
Student or employed	10/19(53%)	20/31(65%)	19/28(68%)	14/33(42%)	11/20(55%)	74/131(56%)
Diagnostic*						
Schizophrenia	17/19(89%)	16/31(52%)	18/28(64%)	14/33(42%)	15/20(75%)	80/131(61%)
Schizophreniform	2/19(11%)	10/31(32%)	4/28(14%)	8/33(24%)	2/20(10%)	26/131(20%)
Schizoaffective	0/19(0%)	2/31(6%)	2/28(7%)	9/33(27%)	2/20(10%)	15/131(11%)
Acute psychoses	0/19(0%)	2/31(6%)	2/28(7%)	0/33(0%)	0/20(0%)	4/131(3%)
Delusional disord.	0/19(0%)	1/31(3%)	2/28(7%)	2/33(6%)	1/20(5%)	6/131(5%)
First psychotic episode	2/19(11%)	11/31(35%)	8/28(29%)	9/33(27%)	3/20(15%)	33/131(25%)
Age at onset	34,32(10,89)	34,52(12,94)	35,79(9,01)	35,88(15,49)	30,65(12,31)	34,51(12,5)
Years since onset	8,05(7,76)	4,48(5,3)	5,54(5,85)	7,29(8,38)	8,15(8,96)	6,49(7,29)
Number of prior hospitalisations	4(3,67)	2,42(2,31)	3,11(4,32)	3,64(4,28)	4,45(4,19)	3,41(3,92)
Antipsychotic naive	2/19(11%)	11/31(35%)	7/28(25%)	8/33(24%)	3/20(15%)	31/131(24%)

48 de pacienți (36.64%) au întrerupt tratamentul pe parcursul perioadei de urmărire (întreruperi din orice cauză). Întrucât proporția pacienților care au întrerupt tratamentul nu a atins 50%, nu a putut fi estimat prin analiza Kaplan-Meier timpul median până la întrerupere. Pentru subiecții care au întrerupt tratamentul, mediana și media timpului până la întrerupere, cu deviația standard, au fost calculate, pentru fiecare antipsihotic, cu ajutorul mijloacelor statisticii descriptive (Tabel 3).

Timpul mediu și respectiv median până la întreruperea tratamentului au fost minime în grupul tratat cu haloperidol (medie [SD] 5.85 [3.16] luni, mediana 5.5 luni), urmat de grupul tratat cu risperidonă (medie [SD] 7.77 [3.11] luni, mediana 7.5 luni), quetiapină și aripiprazol, iar media maximă în grupul tratat cu olanzapină 8.9 [3.99] luni. Diferențele între medii nu au fost semnificative statistic.

**Tabel 3. Întreruperea tratamentului în funcție de antipsihotic**

	Haloperidol (N=19)	Olanzapine (N=31)	Risperidone (N=28)	Quetiapine (N=33)	Aripiprazole (N=20)	Total/p
Mean dose (mg/day [SD])	7.89 [5.44]	14.52 [4.35]	4.93 [1.15]	366.67 [145.1]	11.38 [3.76]	
Discontinuation for any cause (n,%)	10/19 (52,63%)	8/31 (25,81%)	11/28 (39,29%)	12/33 (36,36%)	7/20 (35,00%)	48/131 (36,64%)
Month to discontinuation* (mean, [SE, 95% CI])	8.76 [0,86, 7.07-10.45]	11.2 [0.42, 10.38 -12.02]	10.34 [0.52, 9.31-11.37]	10.55 [0.53, 9.51-11.58]	10.85 [0.54, 9.80-11.9]	10.44 [0.26, 9.94-10.95]
Cumulative proportion of maintaining therapy*	43.06%	64.62%	52.80%	54.86%	54.74%	
Median time to discontinuation** (months)	5.5 (n=10)	5.5 (n=8)	7.5 (n=11)	10 (n=12)	10 (n=7)	10 (n=48)
Mean time to discontinuation** (months [SD])	5.85 [3.16] (n=10)	8.9 [3.99] (n=8)	7.77 [3.11] (n=11)	8.00 [3.77] (n=12)	8.71 [3.3] (n=7)	7.75 [3.5] (n=48)
Cox-model treatment comparisons (HR [95% CI]) reference - haloperidol		0.45 [0.18-1.16] p 0.097	0.71 [0.3-1.67] p 0.427	0.61 [0.26-1.41] p 0.244	0.53 [0.20-1.39] p 0.2	p 0.51
Discontinuation because of insufficient efficacy (n,%)***	0/19	1/31 (4.17%)	3/28 (15%)	9/33 (30%)	6/20 (31.58%)	19/131
Discontinuation because of side-effects (n,%)***	4/19 (15%)	6/31 (30%)	1/28 (3.58%)	0/33	0/20	11/131
Cox-model treatment comparisons (HR [95% CI]) reference - haloperidol	--	0.75 [0.20-2.78] p 0.666	0.19 [0.02-1.71] p 0.138	--	--	p 0.33
Discontinuation because of non-adherence (n,%)***	6/19 (40%)	1/31 (4.17%)	7/28 (29.17%)	3/33 (12.50%)	1/20 (7.14%)	18/131
Cox-model treatment comparisons (HR [95% CI]) reference - haloperidol	--	0.11 [0.01-0.92] p 0.042	0.78 [0.26-2.34] p 0.656	0.29 [0.07-1.18] p 0.084	0.15 [0.02-1.24] p 0.078	p 0.080

\* estimare Kaplan Meier, la 12 luni

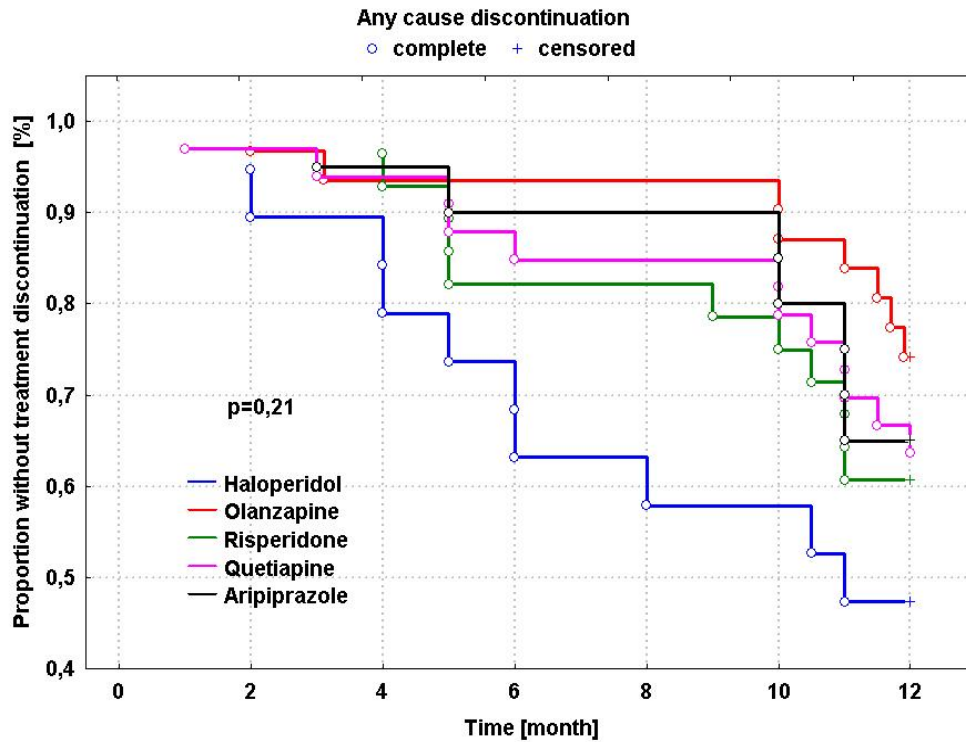
\*\* calculată pentru subiecții care au întrerupt tratamentul

\*\*\* procentele sunt estimarea Kaplan Meier de întrerupere a tratamentului la 12 luni

(Dima L, Vasile D, Voicu V. Comparative discontinuation rates in patients treated with antipsychotics. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2012;XVI(3):181-189.)

Curbele Kaplan-Meier pentru rata de întrerupere a tratamentului indiferent de cauză, pentru fiecare antipsihotic, sunt prezentate în Figura 2. Rata de întrerupere a tratamentului din orice cauză a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu haloperidol, comparativ cu pacienții tratați cu antipsihotice atipice (Figura 3A) și la haloperidol, comparativ cu olanzapina (Figura 3B).



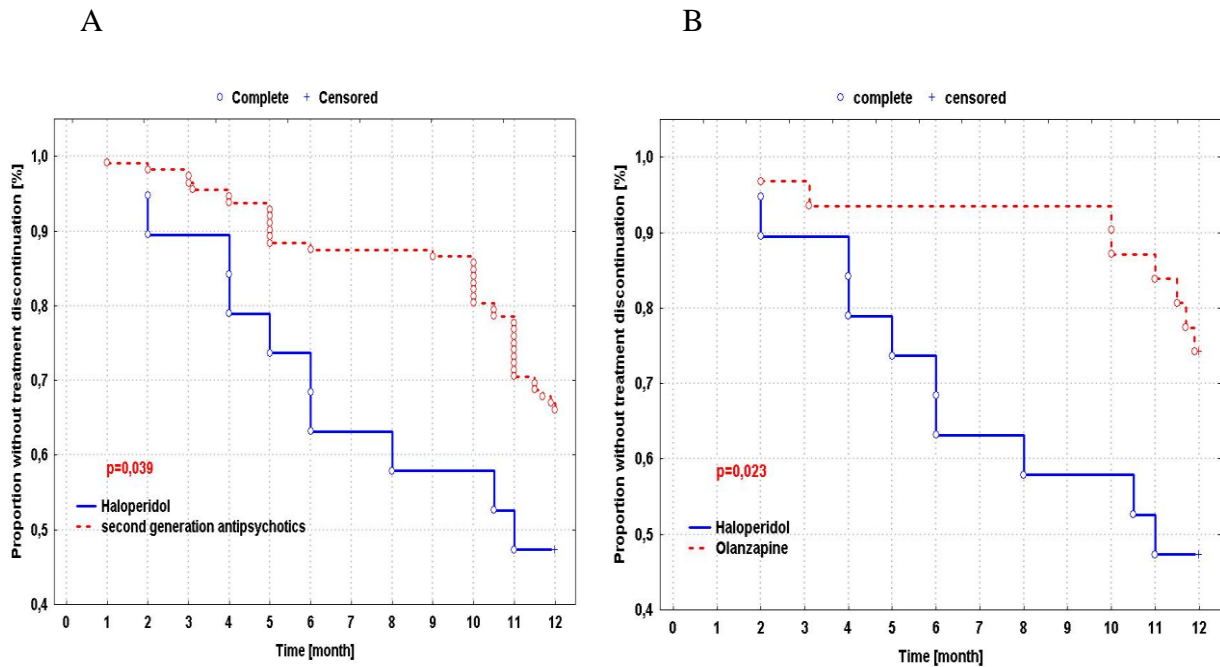


**Figura 2.** Rata de întrerupere a tratamentului indiferent de cauză, pentru fiecare antipsihotic

Dintre covariatele analizate (sex, vârstă, ani de la debutul afecțiunii, vârsta la debut, durata episodului actual, activitate socială, prim episod psihotic/episoade multiple, antipsihotic naiv, număr internări), singura care a fost decelată ca semnificativ asociată cu rata de întrerupere a tratamentului a fost cea prim episod psihotic. Din analiza Cox a reieșit că, față de pacienții cu prim episod psihotic, cei cu episoade psihotice multiple au un risc de 2.5 ori mai mare de întrerupere a tratamentului (HR=2.571 [CI 1.077-6.139], p 0.033). După ajustarea pentru această covariată prin modelul Cox, HR calculate cu referință haloperidol și olanzapină (Tabel 4) au confirmat ordinea scăderii riscului de întrerupere a tratamentului din orice cauză, fără însă ca diferențele între grupuri să atingă nivelul de semnificație statistică. La aceeași analiză diferențiată în funcție de cauze, singurul HR cu semnificație statistică care s-a confirmat după controlul pentru covariate a fost în cazul non-compliancei, pentru olanzapină raportat la haloperidol HR= 0.109 [CI 0.013-0.923).

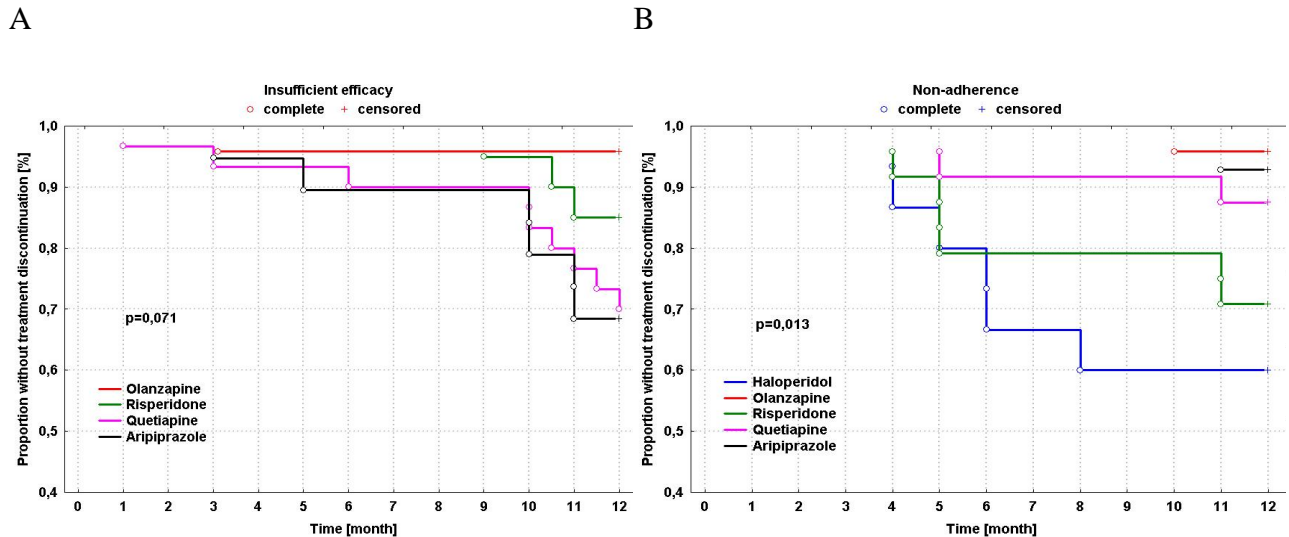
Superioritatea olanzapinei în ceea ce privește menținerea tratamentului a fost semnalată în trialuri controlate atât la pacienți cu afecțiune cronică <sup>21-23</sup>, cât și la cei cu prim episod psihotic sau tulburare schizofreniformă <sup>24-27</sup>. Diferențele observate între antipsihotice au fost însă mai mici la

pacienții cu prim episod psihotic, comparativ cu cele observate în schizofrenie sau afecțiuni asociate cronice<sup>28</sup>. Tipul de afecțiune - prim episod/episoade multiple - a fost detectat și în studiul nostru ca factor independent care influențează probabilitatea de întrerupere a tratamentului antipsihotic.



**Figura 3.** Rata de întrerupere a tratamentului din orice cauză (curba de supraviețuire Kaplan-Meier  $n=131$ ; întrerupere (complete)  $n=48$ , cenzurate  $n=83$ ), în funcție de antipsihotic: A. haloperidol – celelalte antipsihotice; B. haloperidol – olanzapină (Dima L, Vasile D, Voicu V. Comparative discontinuation rates in patients treated with antipsychotics. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2012;XVI(3):181-189.)

Motivul întreruperii tratamentului a fost ineficacitatea în 19/48 cazuri, non-complianța în 18/48 cazuri și reacțiile adverse în 11/48 cazuri. Dintre cele 19 cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a ineficacității, la decizia medicului curant, 9 cazuri au fost în grupul tratat cu quetiapină, 6 cazuri în grupul tratat cu aripiprazol, 3 cazuri în grupul tratat cu risperidonă și un caz în grupul tratat cu olanzapină. Curbele rezultate la analiza de supraviețuire de tip Kaplan – Meier din cauza ineficacității sunt prezentate în Figura 4. În urma testării Gehan's Wilcoxon, rata de întrerupere a tratamentului ca urmare a ineficacității a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu olanzapină, comparativ cu cei tratați cu quetiapină sau cu aripiprazol.



**Figura 4.** Rata de întrerupere a tratamentului (curba de supraviețuire Kaplan-Meier) în funcție de antipsihotic A. Din cauza ineficienței B. din cauza non-complianței (Dima L, Vasile D, Voicu V. Comparative discontinuation rates in patients treated with antipsychotics. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology* 2012;XVI(3):181-189.)

În cazul întreruperilor în urma deciziei pacientului (non-complianță) diferențele între curbele de tip Kaplan-Meier au fost semnificative atât la compararea tuturor grupurilor de antipsihotice, cât și la compararea perechilor de antipsihotice (Tabelul 4). Curbele obținute la analiza întreruperilor din cauza non-complianței păstrează ordinea ratei de întrerupere a tratamentului din orice cauză (haloperidol, risperidonă, quetiapină, aripiprazol și olanzapină), cu accentuarea diferenței între grupurile extreme haloperidol-olanzapină. Concordanța între rezultatele de la întreruperea tratamentului din orice cauză cu cele de la întreruperea în urma deciziei pacientului a fost observată și în trialul CATIE (135), precum și în studiul lui Ascher-Svanum <sup>29</sup>, în care obiectivul primar al studiului a fost să compare complianța și menținerea tratamentului cu antipsihotice tipice și atipice în condiții de tratament uzual al schizofreniei.

**Tabel 4.** Diferențele între perechi de antipsihotice la întreruperea tratamentului ca urmare a non-complianței – test Gehan's Wilcoxon

	Haloperidol	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Aripiprazol
Haloperidol		**	NS	*	*
Olanzapina			*/**	NS	NS
Risperidona				NS	NS
Quetiapina					NS

\* semnificativ statistic la nivelul  $p < 0.05$ ; \*\* semnificativ statistic la nivelul  $p < 0.01$ ; NS nesemnificativ statistic

Nu au existat cazuri de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse în grupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol. Din cele 11 cazuri, 6 au fost în grupul tratat cu olanzapină, 4 în grupul tratat cu haloperidol și 1 caz în grupul tratat cu risperidonă. Cauzele specifice care au dus la întreruperea tratamentului au fost efecte de tip extrapiramidal (4 cazuri, în grupul tratat cu haloperidol), creștere în greutate (4 cazuri, în grupul tratat cu olanzapină), acatisie (1 caz, tratat cu olanzapină), disfuncție erectilă (2 cazuri, tratate cu olanzapină), și amenoree (1 caz, tratat cu risperidonă).

Înregistrarea motivului întreruperii tratamentului a constituit, la momentul realizării prezentului studiu, un plus față de majoritatea studiilor observaționale realizate la acel moment, care au comparat rata întreruperii tratamentului antipsihotic din orice/indiferent de cauză. Motivul cel mai frecvent a fost, în studiul nostru observațional, ineficacitatea, ca și în marile trialuri CATIE<sup>21</sup> și EUFEST<sup>24</sup>, sau în unele studii observaționale precum studiul SOHO<sup>30,31</sup>. În toate aceste studii antipsihoticele care au ocupat pozițiile extreme într-o ierarhizare a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza ineficacității au fost olanzapina, cu cele mai puține și quetiapina, cu cele mai multe întreruperi din cauza ineficacității. Aceeași tendință a poziționării celor două antipsihotice se remarcă și în studiul nostru, care a furnizat în plus date despre aripiprazol. Spre deosebire însă de rezultatele EUFEST<sup>24</sup>, singurul dintre studiile menționate în care a existat grup tratat cu haloperidol și în care rata întreruperii din cauza ineficacității a fost maximă la acest grup, noi nu am înregistrat niciun caz de întrerupere din cauza ineficienței în lotul tratat cu haloperidol. Nu poate fi apreciat cu certitudine care este explicația acestei discrepanțe, existând multiple posibilități, de la diferența de doze, mult mai mici în studiul EUFEST (1-4 mg), la numărul mic de pacienți în studiul nostru, în special în subgrupul tratat cu haloperidol (n=19), cu micșorarea și mai mult a acestuia la împărțirea pe cauze de întrerupere. Mai mult decât atât, la acest număr mic de subiecți, înregistrarea uneia sau alteia dintre cauzele de întrerupere la pacienți la care a existat mai mult de o cauză poate modifica semnificativ rezultatele. Deși este evident că percepția subiectivă a pacientului trebuie să fie o preocupare centrală, nu poate fi omis faptul că întreruperea

tratamentului din decizia pacientului poate avea explicații multiple și poate masca situații între care există diferențe

Am remarcat în studiul nostru o inversare a pozițiilor extreme ale antipsihoticelor atunci când motivul întreruperii este legat de reacțiile adverse, olanzapina având în acest caz cea mai mare rată de întrerupere dintre antipsihoticele atipice, după cea a haloperidolului, în timp ce pentru quetiapină și aripiprazol nu au existat cazuri de întrerupere în urma reacțiilor adverse. Această schimbare a ierarhiei, remarcată și în alte studii, cu pierderea avantajului olanzapinei <sup>21</sup> și re poziționarea quetiapinei <sup>24</sup>, duce la diminuarea diferențelor între atipice atunci când nu se ia în calcul motivul întreruperii.

Interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu prudență având în vedere limitele studiului, legate în principal de *design*-ul de tip observațional, în care pacienții nu au fost randomizați înainte de selectarea tratamentului. Deși acest fapt constituie și un avantaj al studiului, având în vedere că reflectă mai bine practica medicală uzuală, potențiale erori de selecție ar fi putut să apară ca urmare a faptului că grupurile de studiu au fost diferite din punct de vedere al unor variabile la începutul tratamentului. Posibilitatea introducerii erorilor din partea observatorului („*observer bias*”), recunoscută în studii care nu au *design* de tip orb este puțin probabil să fi influențat rezultatele în studiul nostru, întrucât variabila investigată, întrerupere da/nu, nu se baza pe o evaluare subiectivă.

Câteva concluzii au fost însă bine susținute rezultatele studiului:

1. Probabilitatea estimată de menținere a tratamentului la 12 luni a fost maximă în cazul olanzapinei și minimă în cazul haloperidolului. Tipul de afecțiune prim episod/episoade multiple a fost detectat ca factor independent care influențează probabilitatea de întrerupere a tratamentului antipsihotic.
2. Analiza datelor referitoare la cauzele specifice care au dus la întreruperea tratamentului a relevat diferențierea subgrupurilor de tratament. În timp ce probabilitatea de întrerupere a tratamentului ca urmare a non-compliancei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu olanzapină față de cea în grupul tratat cu haloperidol, în cazul întreruperii din cauza

reacțiilor adverse olanzapina a avut cea mai mare rată de întrerupere dintre antipsihoticele atipice, după cea a haloperidolului. În grupurile tratate cu quetiapină și aripiprazol nu au existat cazuri de întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

3. Inversarea pozițiilor extreme ale grupurilor de tratament în ceea ce privește rata de întrerupere a tratamentului în funcție de motivul întreruperii subliniază necesitatea investigării acestei variabile atunci când se alege rata de întrerupere a tratamentului ca parametru de evaluare a eficacității comparative a antipsihoticelor.

Deși cu potential limitat de generalizare a rezultatelor, studiul prezent a fost important pentru completarea tabloului de date referitoare la menținerea tratamentului antipsihotic în condiții de practică medicală uzuală, incluzând aspect mai puțin studiate la data realizării, precum motivul întreruperii tratamentului, sau comparația cu grupul tratat cu aripiprazol.

Alte publicații legate de complianța la tratament (întreruperea tratamentului):

1. **Dima L**, Rogozea L, Moga M, Badea M. Telemedicine: applications in clinical pharmacology, impact on treatment adherence. International Conference New Trends on Sensing-Monitoring-Telediagnosis for Life Sciences NT SMT-LS 2014, Brasov, July 26-26, 2014.

### I.1.3 Calitatea vieții la pacienți tratați cu antipsihotice

**Dima L, Vasile D, Rogoza L, Zia-Ul-Haq, Bukhari SA, Moga M.** Self-perception of quality of life in antipsychotic treated patients. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):782-8.

Evoluția clinică a pacienților cu schizofrenie este heterogenă și insuficient explicată. Aproximativ o treime dintre pacienți rămân simptomatici în pofida tratamentului, în timp ce, chiar și la pacienți la care simptomatologia de tip pozitiv este controlată sub tratament, funcționarea normală este afectată. O arie de cercetare relativ nouă este, în acest context, aceea a influenței antipsihoticelor asupra statusului ocupațional, al funcționării sociale, al calității vieții și satisfacției pacientului în viața de zi cu zi. În timp ce în unele studii a fost analizată percepția medicușii asupra calității vieții, numită evaluare obiectivă asupra calității vieții, aceasta poate fi diferită de percepția pacienților. Studii care să investigheze percepția pacienților tratați cu antipsihotice asupra calității vieții erau insuficiente la momentul realizării studiului nostru și sunt în continuare, în special în țările în curs de dezvoltare. Majoritatea studiilor existente sunt de tip transversal și au comparat antipsihoticele de primă generație cu cele de generația a II-a<sup>32</sup>, fără evaluare prospectivă și fără a compara grupurile tratate cu diferite antipsihotice.

**Scopul** studiului pe care l-am efectuat a fost de a evalua evoluția percepției pacienților tratați cu diferite antipsihotice asupra calității vieții și a componentelor sale, precum și a satisfacției față de tratament, prospectiv, pe parcursul a 12 luni.

**Metodologie:** Calitatea vieții a fost evaluată prin **Scala MOS SF-36** (*Medical Outcome Study 36 Item Short Form*) și **Scala Q-LES-Q SF** (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form*) (Q-LES-Q SF)<sup>33</sup>. Variabilele dependente au fost scorurile rezultate în urma aplicării scalelor de apreciere a calității vieții Q-LES-Q SF (scor total, scor pentru satisfacția față de tratament, scor pentru satisfacția față de viață) și MOS SF-36 (pentru cele opt domenii, funcția fizică, limitări datorate sănătății fizice, durere, stare generală de sănătate, vitalitate-energie/oboseală, funcția socială, limitări datorate problemelor emoționale, stare de bine emoțional), evaluate la internare, la externare, la 6 luni și la 12 luni.

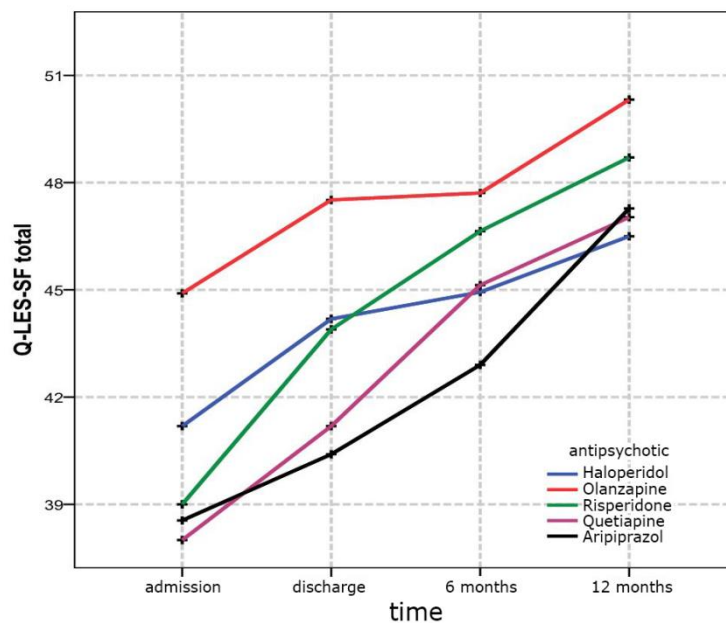
## Rezultate și discuții

În toate grupurile de tratament (haloperidol (n = 19), olanzapină (n = 31), risperidonă (n = 28), quetiapină (n = 33), sau aripiprazol (n = 20) mediile scorurilor Q-LES-Q SF au crescut pe parcursul celor 12 luni de urmărire (Figura 5, Tabel 5).

**Tabel 5.** Evoluția în timp a scorurilor Q-LES-Q SF total în lotul studiat (Dima L, Vasile D, Rogozea L, et al.. Self-perception of quality of life in antipsychotic treated patients. Turkish Journal of Medical Sciences 2015).

Q-LES-Q SF Score*	Haloperidol (N= 19)	Olanzapine (N= 31)	Risperidone (N= 28)	Quetiapine (N= 33)	Aripiprazol (N= 20)	Total (N= 131)	P
At inclusion	41 (10.9)	45 (11.6)	39 (9.2)	38 (10.8)	39 (13)	40 (11.2)	0.109
At discharge	44 (12.8)	48 (11.6)	44 (10.5)	41 (12.2)	40 (14)	44 (13.9)	0.206
At 6 months**	45 (11.1)	48 (13.1)	47 (11.4)	45 (12.1)	43 (13.8)	46 (12.3)	0.712
At 12 months***	47 (13.1)	50 (11.9)	49 (12.1)	47 (12.5)	47 (11.9)	48 (12.1)	0.814
						P < 0.001	

\* Medie rotunjită (deviație standard); \*\*numărul de pacienți evaluați la 6 luni (sau mai devreme, în caz de reinternare) a fost N-2 în grupul tratat cu haloperidol, N-1 pentru olanzapină, N pentru risperidonă, N-1 pentru quetiapină, N pentru aripiprazol; \*\*\* numărul de pacienți evaluați la 12 luni (sau mai devreme, în caz de reinternare) a fost N-2 în grupul tratat cu haloperidol, N-2 pentru olanzapină, N pentru risperidonă, N-3 pentru quetiapină, N-2 pentru aripiprazol; Q-LES-Q SF = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form



**Figura 5.** Evoluția în timp a mediei scorurilor de evaluare a calității vieții Q-LES-Q SF total, model de regresie liniară (scor absolut) Evoluția în timp a mediei scorurilor de evaluare a calității vieții Q-LES-Q SF total, model de regresie liniară (scor absolut) (Dima L, Vasile D, Rogozea L, et al.. Self-perception of quality of life in antipsychotic treated patients. Turkish Journal of Medical Sciences 2015).



În general, toate mediilor scorurilor pentru calitatea vieții autoevaluată și a componentelor sale, precum și pentru satisfacția față de tratament au avut o evoluție favorabilă (Tabel 5-7). Ameliorarea scorurilor a fost însă de o magnitudine redusă, mai mică decât cea a scorurilor de evaluare a psihopatologiei, aspect semnalat și în alte studii <sup>34</sup>. În studii care au utilizat scala MOS SF-36 în afecțiunile cronice s-a arătat însă că modificări de 5-10 puncte pot avea semnificație clinică.

**Tabel 6.** Evoluția scorurilor Q-LES-Q SF (satisfacția față de viață, satisfacția față de tratament). (Dima L, Vasile D, Rogoza L, et al.. Self-perception of quality of life in antipsychotic treated patients. Turkish Journal of Medical Sciences 2015).

Overall life satisfaction score*	Haloperidol (N = 19)	Olanzapine (N = 31)	Risperidone (N = 28)	Quetiapine (N = 33)	Aripiprazol (N = 20)	Total	P
At inclusion	3 (1)	3 (1)	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	0.092
At discharge	3 (0.9)	3 (1)	3 (0.8)	2 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	0.307
At 6 months**	3 (0.8)	3 (1)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	0.858
At 12 months***	3 (1.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)	0.970
						p <0.001	
Satisfaction to treatment score*							
At inclusion	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.8)	0.118
At discharge	3 (0.8)	3 (0.9)	4 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	0.035
At 6 months**	3 (0.6)	3 (0.9)	4 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	0.112
At 12 months***	3 (0.5)	4 (0.8)	4 (1)	3 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)	0.330

În general diferențele între subgrupurile de tratament nu au fost semnificative statistic, cu câteva excepții. Satisfacția față de tratament la sfârșitul perioadei de urmărire a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu haloperidol față de cea în grupul tratat cu risperidonă și, la limita semnificației statistice față de grupurile tratate cu olanzapină și quetiapină. S-a remarcat însă o evoluție particulară a grupurilor tratate cu aripiprazol în ceea ce privește mediile scorurilor MOS SF-36 de evaluare a componentelor “limitări datorate sănătății fizice” și “limitări datorate sănătății emoționale”, care au fost mai mici la 12 luni, statistic semnificativ față de grupurile cu creșteri la limita superioară, risperidona și quetiapina (în cazul LSF) și risperidona și haloperidolul (în cazul LSE). Fără ca diferențele față de celelalte grupuri să fie semnificative, în cazul aripiprazolului mediile la 12 luni ajustate cu valoarea bazală au fost minime și în cazul componentelor “durere”, “energie” și “stare generală de sănătate”.

**Table 7:** Evoluția scorurilor MOS SF-36. (satisfacția față de viață, satisfacția față de tratament). (Dima L, Vasile D, Rogozea L, et al.. Self-perception of quality of life in antipsychotic treated patients. Turkish Journal of Medical Sciences 2015).

Physical function*	Haloperidol (N=19)	Olanzapine (N=31)	Risperidone (N=28)	Quetiapine (N=33)	Aripiprazol (N=20)	Total	P
At inclusion	55 (26.8)	53 (30.6)	58 (30)	49 (29.5)	55 (31.3)	54(29.6)	0.810
At 12 months**	63 (24)	65 (23.5)	65 (26.8)	66 (27.1)	70 (25)	66 (25.1)	0.939
<b>Role limitations due to physical health</b>							
At inclusion	36 (34.4)	28 (32.5)	26 (33.5)	17 (26.5)	20 (27.5)	24 (31)	0.284
At 12 months**	51 (31.7)	42 (33)	52 (31.7)	40 (29.1)	24 (27.9)	43 (31.7)	0.042
<b>Role limitations due to emotional problems</b>							
At inclusion	30 (26.2)	27 (31.9)	19 (25.1)	16 (25.9)	16 (26)	21 (27.5)	0.293
At 12 months**	47 (29.7)	41 (33.1)	39 (24.2)	30 (25.3)	22 (24.9)	36 (28)	0.057
<b>Energy/fatigue</b>							
At inclusion	41 (27.2)	42 (24.9)	43 (22.7)	35 (17.7)	39 (20.1)	40 (22.2)	0.684
At 12 months**	46 (23.4)	51 (21.8)	50 (19.1)	45 (18.9)	41 (25.1)	47 (21.2)	0.457
<b>Emotional well-being</b>							
At inclusion	39 (16.5)	47 (23.5)	44 (14.8)	38 (16.4)	42 (21.6)	42 (18.9)	0.362
At 12 months**	46 (15.9)	55 (19.6)	54 (17.1)	47 (17.2)	49 (24.5)	51 (18.9)	0.372
<b>Social functioning</b>							
At inclusion	43 (28.1)	52 (24.5)	42 (20.5)	42 (26.8)	41 (27)	44 (25.1)	0.499
At 12 months**	53 (25.1)	59 (25.1)	58 (14)	57 (23.4)	49 (25.6)	56 (22.6)	0.567

Din analiza matricei de corelație s-a evidențiat o corelație puternică, intens semnificativă statistic, între scorurile LSF și LSE (coeficient de corelație Pearson 0,86,  $p < 0,001$ ), aspect semnalat și în alte studii. O posibilă explicație a fost aceea că pacienții cu afecțiuni psihiatrice severe ar putea avea dificultăți în a face distincția între sursa limitărilor pe care le percep, fizică sau emoțională, deși în ansamblu abilitatea pacienților cu schizofrenie de autoevaluare a calității vieții cu scala MOS SF-36 a fost similară cu cea a populației generale<sup>35</sup>. Tot în concordanță cu datele din literatură<sup>36</sup>, am găsit în studiul nostru corelații negative semnificative între scorurile și subscorurile scalelor de evaluare a calității vieții și scorurile și subscorurile PANSS și CGI, precum și corelații pozitive cu scorul GAF. Dintre subscorurile PANSS corelațiile cu scoruri pentru domenii ale calității vieții au fost în general mai mari pentru PANSS general, cu excepția scorului pentru funcționalitate fizică, scor pentru care corelația a fost mai puternică pentru PANSS negativ. Corelația maximă a scorurilor de calitatea vieții cu subscorul PANSS general susține ideea că simptome precum anxietatea și depresia pot fi indicatori ai nivelului de sănătate perceput de pacient,

incluzând și sănătatea fizică și mediul social cu care interacționează<sup>37</sup>. S-au remarcat în studiul nostru corelații puternice între scorul total de evaluare a calității vieții Q-LES-SF și satisfacția față de viață ( $r = 0,776$ ,  $p < 0.001$ ), satisfacția față de tratament ( $r = 0.619$ ,  $p < 0.001$ ), și starea de bine emoțional ( $r = 0,649$ ,  $p < 0.001$ ).

Rezultatele studiilor care au evaluat comparativ calitatea vieții la pacienți cu schizofrenie și afecțiuni asociate tratați cu antipsihotice sunt contradictorii. Unele studii au raportat superioritatea antipsihoticelor atipice comparativ cu cele convenționale<sup>38-42</sup>, în altele s-a evidențiat superioritatea antipsihoticelor noi limitat, în anumite domenii ale calității vieții<sup>43-45</sup>, în timp ce în alte studii superioritatea atipicelor nu a putut fi confirmată<sup>46-50</sup>. În studiul nostru singura diferență care ar confirma o performanță inferioară a haloperidolului a fost în cazul satisfacției față de tratament. și în cazul altor domenii mediile au fost mai reduse în grupul tratat cu haloperidol, comparativ cu alte grupuri, fără însă ca diferențele să fie statistic semnificative: scorul total de evaluare a calității vieții (Q-LES-SF), funcția fizică, starea de bine emoțional (sănătate psihică), pentru care mediile au fost minime în grupul tratat cu haloperidol, sau vitalitate-energie și funcție socială, pentru care mediile au fost la limita inferioară, după mediile în grupul tratat cu aripiprazol. Rezultate ale studiilor care au utilizat scala MOS SF-36 au arătat că la pacienți cu afecțiuni cronice modificări cu 5-10 puncte ale scorurilor pot fi clinic semnificative. Componentele stare de bine emoțional, vitalitate-energie și funcție socială au fost remarcate și în alte studii ca domenii în care antipsihoticele atipice au fost superioare celor clasice<sup>44</sup>.

Am remarcat la majoritatea datelor referitoare la evaluarea calității vieții și a componentelor sale o mare variabilitate a acestora, deviațiile standard pentru mediile scorurilor studiate fiind mai mari, în unele cazuri de câteva ori mai mari, decât media, aspect de asemenea semnalat și în alte studii<sup>51</sup> și factori multipli au fost implicați în posibile explicații ale acestor constatări. Într-un studiu care a comparat evaluarea calității vieții de către pacient cu cea făcută de medic Jung și colab.<sup>52</sup> au diferențiat trei profiluri de pacienți în funcție de concordanța sau discordanța dintre cele două tipuri de evaluări. Un tip de pacienți sunt cei care își supraevaluează

calitatea vieții comparativ cu nivelul de funcționalitate, de obicei pacienți cu un grad mai mare de disociere a afecțiunii, parțial din cauza simptomatologiei de tip pozitiv, care minimalizează importanța afecțiunii și a consecințelor ei. La polul opus, sunt pacienții la care scorurile de autoevaluare sunt mici în comparație cu nivelul de funcționalitate, în general pacienți care asociază somatizare, depresie, anxietate, sau fobii într-o mai mare proporție decât alți pacienți, în pofida unui nivel similar de simptomatologie pozitivă sau negativă. La acest subgrup strategii de ameliorare a simptomatologiei afective ar putea fi utile în ameliorarea calității vieții. În condițiile unui grup heterogen în care toate categoriile anterior menționate sunt analizate împreună, interpretarea comparativă pe subgrupuri de tratament a rezultatelor referitoare la calitatea vieții este dificilă. S-a arătat de asemenea că sexul pacientului are valoare predictivă pentru percepția subiectivă asupra calității vieții, pacienții de sex feminin având scoruri mai mari la scalele de autoevaluare <sup>53</sup>. Având în vedere numărul relativ mic de pacienți, analiza stratificată propusă de Jung și colab. <sup>52</sup> ca soluție la această problemă nu a fost posibilă, dar diferite constatări în studiul nostru precum aceea a variabilității mari a datelor susțin ideea necesității investigării stratificate în funcție de factori precum nivelul de conștientizare a afecțiunii (*insight*), funcția cognitivă, sau simptomatologia afectivă. O altă limită în interpretarea rezultatelor referitoare la calitatea vieții la pacienții din lotul studiat poate fi aceea că nu am avut date referitoare la valorile scorurilor la scalele utilizate pentru populația generală.

Variabilitatea mare a datelor a făcut dificilă interpretarea comparativă pe subgrupuri de tratament și a confirmat ideea că pentru obținerea unor informații valide suplimentare în acest sens sunt necesare metode de stratificare a pacienților cu schizofrenie sau afecțiuni asociate în funcție de factori precum nivelul de conștientizare a afecțiunii (*insight*), funcția cognitivă, sau simptomatologia afectivă. Influența unora dintre acești factori asupra percepției referitoare la calitatea vieții este sugerată în studiul nostru și de unele corelații detectate ca semnificative între scorurile și subscorurile de calitatea vieții și cele de evaluare a simptomatologiei. Dacă evoluții diferite ale percepției asupra calității vieții vor fi stabilite de studii ulterioare ca depinzând de unul

sau altul dintre factorii de mai sus, strategii de ameliorare a simptomatologiei afective, spre exemplu, ar putea fi utile în ameliorarea calității vieții la subgrupurile corespunzătoare. Înțelegerea motivelor care duc la diferențe între studii în ceea ce privește calitatea vieții va permite și găsirea unor metode de îmbunătățire a aplicabilității scalelor la pacienți cu schizofrenie și afecțiuni asociate și va permite identificarea unor diferențe între antipsihotice dacă acestea există, diferențe care în prezent ar putea fi mascate de factori anterior menționați.

### I.1.4 Studiul reacțiilor adverse ale antipsihoticelor

Tratamentul schizofreniei și al afecțiunilor asociate nu reprezintă doar o problemă de psihiatrie și/sau terapeutică, ci și o problemă de sănătate publică. S-a arătat că pacienții cu schizofrenie au o speranță de viață cu aproximativ 15 ani mai mică, față de populația generală și o mortalitate în creștere<sup>54</sup>. Deși inițial se considera că această creștere este legată de riscul suicidar, s-a arătat că principala cauză a mortalității în exces este riscul cardio-vascular, ca rezultat a unei multitudini de factori posibil implicați<sup>55</sup>. Antipsihoticele de generația a II-a au fost asociate cu risc crescut de creștere în greutate, hiperglicemie, modificări ale profilului lipidic, așa-numite reacții adverse de tip metabolic, acest risc însă fiind variabil de la un compus la altul. Creșterea în greutate a fost asociată, la rândul ei, cu reducerea calității vieții, non-complianța la tratament, precum alterarea toleranței la glucoză, dislipidemie, sau hipertensiune<sup>56</sup>. Relația între creșterea în greutate la pacienți tratați cu antipsihotice și mortalitatea crescută la pacienți cu schizofrenie nu a fost complet elucidată. Riscul de a induce creșterea în greutate este heterogen între antipsihotice, dar și pentru același antipsihotic, de la un pacient la altul<sup>57</sup>. O mai bună înțelegere a diferențelor între antipsihotice în ceea ce privește riscul de a induce creșterea în greutate, prin date din trialuri clinice, studii observaționale, în paralel cu studii menite să elucideze mecanismele implicate, ar putea permite o mai bună gestionare a acestor pacienți.

În urma studiilor efectuate în cadrul lucrării de doctorat a rezultat că o creștere mai mare în greutate la 12 luni de tratament în grupurile tratate cu clozapină și olanzapină, urmate de cele tratate cu quetiapină și risperidonă, la rândul lor cu creșteri mai mari față de grupul tratat cu aripiprazol. Din analiza sistematică a trialurilor clinice a rezultat că proporția de pacienți cu creștere în greutate clinic semnificativă (mai mare sau egal cu 7% din greutatea inițială) este mai mare la pacienții tratați cu olanzapină, față de cei tratați cu alte antipsihotice atipice<sup>58</sup>. Această constatare a apărut și în studiul personal, la 45% din pacienții tratați cu olanzapină, față de 15-30% din pacienții celorlalte grupuri, deși diferența nu a fost statistic semnificativă. Faptul că în unele grupuri de tratament, spre exemplu în cazul aripiprazolului, numărul de pacienți supraponderali a

scăzut, deși media modificării greutatei per grup a crescut ușor, dar și deviația standard a mediei, care a fost mai mare decât media, a ilustrat variabilitatea interindividuală a rezultatelor în cadrul grupului. Acest fapt a fost semnalat și în studii realizate în condiții controlate <sup>59</sup> și nu are o explicație bine stabilită, după cum nici mecanismul creșterii în greutate induse de antipsihotice nu este elucidat. Interacțiunea complexă dintre factorii implicați în metabolismul energetic și reglarea comportamentului alimentar, efecte ale bolii la pacienți tratați cu antipsihotice (precum agitație sau apatie, anhedonie, depresie) precum și diferite efecte farmacodinamice ale medicației, la care se adaugă implicarea covariabilelor precum caracteristicile demografice, tratamentul anterior și comedicația, dieta, nivelul activității fizice, sau constituția pacientului și factori genetici face dificilă delimitarea rolului fiecăruia. Despre aripiprazol s-a arătat că are, în general, efecte metabolice reduse, este slab corelat cu creșterea în greutate și poate fi corelat cu scăderea în greutate și cu ameliorarea profilului lipidic <sup>60-62</sup>. Heterogenitatea efectului antipsihoticelor asupra greutatei rezultă din interacțiuni medicament-factori genetici-mediu deocamdată insuficient înțelese, din care rezultă modificări ale relațiilor între peptide și hormoni care reglează comportamentul alimentar și metabolismul energetic și, respectiv a echilibrului dintre procese orexigene (anabolice) și anorexigene (catabolice) <sup>63</sup>. În studiile personale modificarea trigliceridelor serice la 12 luni de la includere a fost corelată pozitiv, statistic semnificativ, cu creșterea în greutate. O corelație slabă a fost observată și pentru modificările colesterolului, în timp ce modificările glicemiei nu au fost corelate cu creșterea în greutate. Se consideră în prezent că modificările metabolice sunt în general mediate indirect prin creșterea în greutate, dar, cel puțin în cazul unora dintre antipsihotice, și prin efecte moleculare directe care nu presupun creșterea ponderală (clozapină, olanzapină) sau care pot chiar atenua efectul de creștere în greutate (aripiprazol) <sup>58</sup>. Deși am identificat și în studiul personal corelații între creșterea mediei trigliceridelor sau a colesterolului și creșterea în greutate, lipsa corelației cu creșterea în greutate în cazul glicemiei și existența unor pacienți la care modificări metabolice au apărut în lipsa creșterii în greutate sugerează, până la

elucidarea mecanismelor moleculare, necesitatea monitorizării în practică a parametrilor metabolici în toate cazurile, chiar și în absența creșterii ponderale.

S-a evidențiat în urma studiilor efectuate necesitatea identificării de strategii individuale de prevenire și management a modificărilor asociate cu risc cardio-vascular la pacienții tratați cu antipsihotice.

Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. *Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management*. Acta Psychiatr Scand. 2015;132(2):97-108. doi: 10.1111/acps.12445. ISI FI 5,605 SRI 2,727.

Ca urmare a continuării cercetării în domeniul psihofarmacologiei, după susținerea tezei de doctorat am avut oportunitatea elaborării, în colaborare cu personalități de marcă la nivel mondial în domeniul psihiatriei și a terapiei cu antipsihotice a lucrării “*Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management*”, publicată în anul 2015 în revista Acta Psychiatrica Scandinavica. Lucrarea a avut drept obiectiv identificarea datelor clinice și experimentale de actualitate care să permită înțelegerea obezității în schizofrenie cu privire la mecanismele sale genetice, neurotransmițătoare, hormonale și psihosociale și clarificarea modalităților prin care aceste date contribuie la o abordare rațională pentru prevenirea și gestionarea greutatei la această populație de pacienți.

Obezitatea contribuie la creșterea morbidității pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2, boală coronariană, dislipidemie, hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, apnee în somn, osteoartrită și unele tumori solide și este asociată cu o mortalitate crescută. În comparație cu populația generală, pacienții cu schizofrenie și tulburare bipolară în stadiu incipient sau netratați anterior au un risc substanțial mai mare de a fi clasificați ca fiind supraponderali (IMC = 25- <30 kg / m<sup>2</sup>), obezi (IMC ≥30 kg / m<sup>2</sup>) sau să aibă obezitate centrală (circumferința taliei > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei) <sup>64</sup>. Antipsihoticele au potențiale diferite de creștere în greutate. Printre antipsihoticele de primă generație, agenții cu potență redusă, cum ar fi clorpromazina și



tioridazina, sunt asociați cu un risc mai mare de creștere în greutate decât oricare dintre agentii cu potență medie sau mare <sup>64</sup>. Creșterea în greutate este maximă pentru antipsihoticele de a doua generație, clozapina și olanzapina. Iloperidona, quetiapina, risperidona, paliperidona, sertindolul și zotepina au un risc intermediar, în timp ce amisulprida, aripiprazolul, asenapina, lurasidona și ziprasidona sunt, în general, asociate cu creșteri mici ale greutății corporale <sup>64</sup>

Toate antipsihoticele sunt asociate cu un câștig notabil în greutate la pacienții netratați anterior cu antipsihotice și cu prim episod <sup>65,66</sup>. De exemplu, într-un studiu de 12 luni care a implicat pacienți cu schizofrenie prim episod care au primit antipsihotice considerate neutre din punctul de vedere al câștigului ponderal (amisulpridă, ziprasidonă și haloperidol în doze mici), fiecare medicament a fost asociat cu creșterea semnificativă în greutate (9,7, 4,8 și respectiv 6,3 kg) <sup>67</sup>. Aceste constatări sunt susținute de un studiu recent de 3 ani privind tratamentul cu quetiapină, ziprasidonă și aripiprazol la pacienții cu prim episod psihotic <sup>68</sup>. Proporția pacienților care au obținut  $\geq 7\%$  din greutatea inițială a fost de 23% pentru ziprasidonă, 32% pentru quetiapină și 45% pentru aripiprazol. Creșterea maximă în greutate asociată cu antipsihotice la pacienții cu schizofrenie care nu au primit anterior medicamente apare în primele luni de tratament <sup>64</sup>. Subgrupuri de pacienți tratați cu antipsihotice din a doua generație prezintă o creștere a greutății rapidă și marcată, la scurt timp după expunere. Într-o analiză retrospectivă a 1191 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie sau cu tulburări schizoafective tratați cu olanzapină<sup>69</sup>, aproximativ 15% dintre subiecți au prezentat o creștere rapidă de  $\geq 7\%$  din greutatea corporală în primele 6 săptămâni de tratament, cu o creștere medie în greutate de 1,8-3,2 kg (aproximativ 4% din greutatea corporală inițială) în primele 2 săptămâni. Modificarea medie a greutății în acest subgrup a fost mai mare la sfârșitul celor 52 de săptămâni comparativ cu subiecții cu o creștere mai lentă sau fără creștere a greutății la 6 săptămâni. Cei care au prezentat un câștig rapid în greutate au fost mai tineri, aveau un IMC initial scazut și probabilitate mai mare de a raporta creșterea poftii de mâncare <sup>69</sup>.

Dovezi din ce în ce mai multe indică faptul că antipsihoticele au un potențial orexigenic de creștere în greutate mai mare la copii și adolescenți decât la adulți <sup>67,70,71</sup> și că pacienții tineri care primesc antipsihotice prezintă un risc crescut de a fi sau de a deveni supraponderali sau obezi <sup>71-75</sup>. O comparație recentă a studiilor pe termen lung (urmări mediane = 201 zile) la pacienții tratați cu olanzapină a indicat o creștere medie în greutate de 4,8 kg la adulți și de 11,2 kg la adolescenți <sup>76</sup>. Proporția pacienților care au avut o creștere  $\geq 7\%$  din greutatea inițială a fost de 55,4% în rândul adulților și de 89,4% la pacienții cu vârsta sub 18 ani, o diferență care nu se explică doar prin creșterea. Creșterea în greutate este foarte răspândită la tinerii care primesc antipsihotice pentru tulburările din spectrul autismului, posibil datorită faptului că nu au fost expuși sau expunerea a fost redusă anterior și că au primit antipsihotice la o vârstă mai mică decât pacienții tratați pentru tulburări psihotice și bipolare <sup>64,77</sup>.

Dezbaterea cu privire la relația inversă dintre IMC și creșterea în greutate indusă de antipsihotice continuă. Studiul Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes privind 4626 pacienți după 3 ani de monoterapie cu antipsihotice a constatat că procentul pacienților care au obținut  $\geq 7\%$  din greutatea corporală a fost mai mic odată cu creșterea IMC <sup>78</sup>. De exemplu, în subpopulația tratată cu clozapină, creșterea semnificativă în greutate a fost Datele longitudinale colectate la pacienții tratați cu olanzapină (doza modală medie = 13,3 mg / zi) au indicat că încetinirea ratei de creștere în greutate observată după 2-4 luni de tratament a fost maximă pentru pacienții care au fost obezi la momentul inițial <sup>79</sup>. Interpretarea acestor date este împiedicată de faptul că pentru aproximativ 90% din pacienți ce au intrat în aceste studii <sup>78</sup>, valoarea inițială a IMC poate să fi reflectat acumularea în greutate în timpul unei expunerii anterioare la unul sau mai multe medicamente antipsihotice.

### ***Patobiologie***

#### ***Greutatea corporală și homeostazia energetică***

Creșterea semnificativă a ratelor la nivel mondial de subpopulație supraponderală și obeză a fost legată de modificările compoziției dietei, de aportul caloric crescut și de modificările

microflorei intestinale<sup>80</sup>. Pacienții cu schizofrenie consumă alimente nesănătoase. O meta-analiză recentă a 31 de studii privind modelele dietetice a identificat un consum ridicat de grăsimi saturate și un consum redus de fructe și fibre dietetice<sup>81</sup>. O anchetă detaliată, controlată, indică faptul că pacienții cu schizofrenie au avut un aport zilnic de calorii și proteine pe kilogram de greutate corporală, care era independent de IMC<sup>82</sup>. Contribuția carbohidraților la aportul caloric total a fost mai mare în grupul de schizofrenie. Comparativ cu subiecții sănătoși de control, pacienții au consumat cantități mai mici de fitosteroli, omega-6, vitamina A și tocoferol alfa. Diferențele nutriționale nu au fost corelate cu tipul de antipsihotic<sup>82</sup>, o problemă care necesită investigații suplimentare, având în vedere dovezile experimentale solide că olanzapina mărește preferința pentru dieta bogată în grăsimi / zaharuri<sup>83,84</sup>. Tratamentul de un an cu olanzapină, risperidonă sau quetiapină la adolescenți a dus la o creștere medie a masei de grăsime cu 6,1 kg<sup>85</sup>. Raportul privind consumul de energie de repaus / masă corporală fără grăsimi, a fost măsurat prin calorimetrie indirectă și impedanță bioelectrică, a arătat o creștere semnificativă și a fost corelat cu creșterea în greutate pe toată durata urmăririi. Aceste constatări sugerează o stare hipometabolică indusă de medicament, care poate avea un rol adjuvant în creșterea poftei de mâncare, aportul caloric și creșterea în greutate<sup>85</sup>. Capacitatea de a utiliza grăsimile pentru energie poate juca un rol semnificativ<sup>86</sup>.

### ***Neurotransmițătorii și modificările hormonale în schizofrenie.***

Importanța neurotransmițătorilor și a efectelor hormonale în creșterea ponderală a pacienților cu schizofrenie a fost studiată în principal pentru olanzapină. Nivelurile de leptină au fost similare la pacienții cu schizofrenie și la subiecții sănătoși de control cu IMC comparabile<sup>87</sup>. A fost observată o asocieră inversă pentru valorile inițiale ale greutateii și leptinei cu gradul de greutate obținut în timpul perioadei de 3-6 luni de monoterapie antipsihotică<sup>88</sup>. În contrast cu dinamica previzibilă a leptinei, nivelurile plasmatică ale peptidei AgRP (agouti-related peptide) nu au scăzut la pacienții cu câștig de greutate tratați cu olanzapină, sugerând o întrerupere mediata medicamentos a controlului apetitului din hipotalamus<sup>89</sup>. Datele recente din studiile pe animale

au indicat, de asemenea, că olanzapina a crescut ARNm orexigenic neuropeptida Y (NPY) și a scăzut POMC anorexigenic în nucleul arcuat <sup>90</sup> și a crescut regulat grelina și grelina de semnalizare, conducând la hiperfagie <sup>91</sup>.

Contribuția adiponectinei nu a fost suficient elucidată. Nivelurile plasmaticice au fost corelate invers cu IMC și semnificativ diferite între pacienții cărora li s-a administrat monoterapie antipsihotica care au fost obezi, supraponderali sau cu greutate normală <sup>92,93</sup>. Nivelurile au fost mai mici la pacienții tratați cu clozapină decât la cei cărora li s-a administrat olanzapină sau risperidonă. Într-un studiu prospectiv de 3 luni, nivelurile de adiponectină au scăzut la pacienții tratați cu olanzapină, dar au crescut la cei care primesc risperidonă, un efect diferențial care nu a fost influențat de IMC-ul final <sup>94</sup>. Aceste rezultate pot reflecta un efect al medicamentului, având în vedere rezultatele unui studiu mai recent, bine controlat al pacienților cu schizofrenie netratați anterior și cu greutate normală, care a indicat că nivelul lor de adiponectină a fost semnificativ mai mare decât în cazul celor supraponderal și obezi, dar diferit de cel al subiecților sănătoși de control <sup>95</sup>.

Transmiterea histaminergică este implicată în homeostazia energetică și, de asemenea, pare a fi relevantă în cazul creșterii în greutate asociată cu antipsihotice, deoarece importanța antagonismului receptorilor histaminici H1 (H1R) cu antipsihotice a fost cel mai bun predictor al gradului de creștere în greutate în studiile clinice <sup>96-98</sup>. Prin ea însăși, afinitatea pentru H1R a clasificat corect 15 dintre cele 17 antipsihotice tipice și atipice cu privire la potențialul lor de a produce creștere în greutate <sup>96</sup>. Datele recente din studiile pe animale au întărit această explicație, indicând faptul că interacțiunea dintre H1R hipotalamic și semnalarea protein kinazică activată de AMP (AMPK) mediază, într-un model temporizat, hiperfagia și creșterea în greutate indusă de olanzapină <sup>99</sup>. Expresia ARNm H1R și fosforilarea AMPK au fost corelate pozitiv cu consumul alimentar în stadiul incipient, hiperfagic de creștere a greutății induse de antipsihotice. Blocarea H1R de către AMPK devine o stare cronică și explică întreținerea ridicată a greutății corporale. Agoniștii H1R inhibă hiperfagia asociată olanzapinei la modelele animale [65] și la pacienții cu schizofrenie <sup>100</sup>.

Antagonismul 5-HT<sub>2c</sub> a fost implicat de asemenea în creșterea ponderală legată de medicația antipsihotică, iar cele mai multe antipsihotice din a doua generație, în special clozapina și olanzapina, sunt antagoniști puternici ai 5-HT<sub>2c</sub>. Toate antipsihoticele se leagă și acționează fie ca antagoniști, fie ca agoniști parțiali pentru receptorii D<sub>2</sub> și, din punct de vedere clinic, creșterea semnificativă în greutate ( $\geq 7\%$  din valorile de pretratament) poate să apară chiar și în cazul medicamentelor antipsihotice care interacționează exclusiv cu receptorii D<sub>2</sub> și / sau D<sub>3</sub>, cum ar fi amisulprida, subliniind în continuare mecanismele complexe de creștere a greutateii asociată cu antipsihoticele. De asemenea, efectele sinergice dintre blocada receptorilor D<sub>2</sub> și receptorii 5-HT<sub>2a</sub> sau 5-HT<sub>2c</sub> pot juca un rol-cheie în declanșarea unei cascade de evenimente care conduc la creșterea consumului de energie și creșterea în greutate <sup>101</sup>.

### ***Vulnerabilitatea genetică.***

Datele actuale indică un potențial rol al mai multor gene în creșterea în greutate indusă de medicamente antipsihotice, incluzând transmiterea alfa-adrenergică, activitatea receptorului și semnalizarea receptorilor de leptină, semnalizarea hormonului de concentrare a promelaninei, incluzând gena receptorului melanocortin 4 și activitatea receptorului canabinoid <sup>101,102</sup>. La pacienții de origine europeană, creșterea în greutate produsă în timpul tratamentului cu clozapină și olanzapină a avut asocieri semnificative genotipice și alelice cu polimorfisme funcționale în neuropeptida Y <sup>103</sup> și gene subunitare care codifică senzorul celular de energie, protein kinaza AMP activată <sup>104</sup>. De mare interes sunt, de asemenea, constatările care indică faptul că variantele de gene care controlează receptorul dopaminei D<sub>2</sub> și receptorul serotoninei 2C se corelează cu creșterea în greutate la persoanele expuse recent la olanzapină <sup>105</sup>. Un polimorfism al genei "clock" NR3C1, implicat în activitatea de reglare circadiană a receptorilor glucocorticoizi, a fost identificat ca o corelație a greutateii, circumferinței taliei și a raportului talie / șold la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice, dar specificitatea constatării este discutabilă <sup>106</sup>. Lucrările recente s-au axat, de asemenea, pe explorarea genei factorului de necroză tumorală alfa (TNF  $\alpha$ ). TNF alfa este considerat unul dintre cei mai fiabili indicatori care arată ca procesele inflamatorii contribuie la

patobiologia schizofreniei, tulburării bipolare și depresiei<sup>107</sup>. După controlul asupra factorilor non genetici, purtătorii polimorfismului -308G din această gena au obținut o greutate mai mare în cursul celor 8 ani de tratament cu clozapină<sup>108</sup>. Cu toate acestea, rezultatele nu au fost confirmate într-un studiu mai amplu al pacienților cu schizofrenie tratați în medie 4 ani cu clozapină, olanzapină sau risperidonă<sup>109</sup>.

În ansamblu, aceste date indica faptul ca intervențiile care vizează ameliorarea obezității și a bolilor cardiovasculare trebuie să fie complexe, pe măsura complexității interacțiunii între factorii psihosociali, comportamentali și biologici care fac obezitatea și bolile cardiovasculare mai probabile la pacienții cu boli mintale severe, inclusiv schizofrenie.

### **Indicații generale**

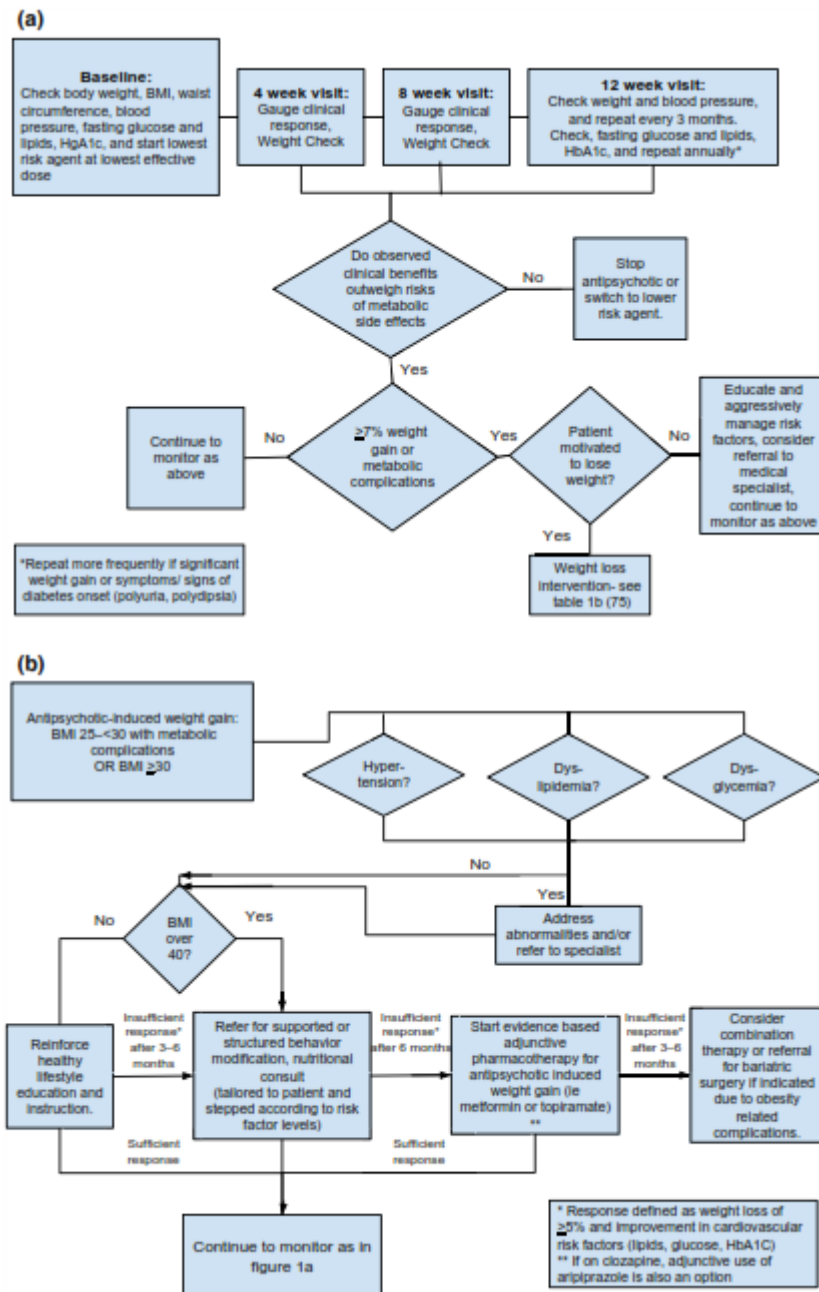
Ghidurile privind gestionarea excesului de greutate și a obezității la adulți au fost recent actualizate pentru a se potrivi profilurilor de risc pentru afecțiunile cardiovasculare cu beneficiile tratamentului<sup>110</sup>. IMC-ul și circumferința taliei trebuie măsurate cel puțin anual, iar adulții supraponderali și obezi ar trebui să fie informați despre relația dintre IMC-ul crescut și riscul bolilor cardiovasculare, diabetul de tip 2 și mortalitatea de toate cauzele. Pacienții cu unul sau mai mulți factori de risc (dislipidemia, hipertensiunea arterială sau hiperglicemia) ar trebui să fie informați că o scădere susținută a greutății de cel puțin 3% -5% va aduce beneficii sănătății acestora. Modificările care creează un deficit energetic (ingerare <consum) sunt necesare în toate încercările de a pierde în greutate și pot fi obținute prin prescrierea dietelor. Aderarea la dietă și valoarea pierderii în greutate este sporită prin creșterea activității fizice și participarea, timp de cel puțin 6 luni, la un program complet de stil de viață, care ar trebui să includă sesiuni săptămânale de intensitate ridicată, individuale sau de grup. Pentru întreținerea pierderii în greutate, recomandările includ intervenții lunare față în față, continuarea aportului caloric redus și 200-300 min / săptămână de activitate fizică<sup>110</sup>. Tratamentul chirurgical bariatric ar trebui luat în considerare la adulții cu  $IMC > 40 \text{ kg} / \text{m}^2$  și la pacienții cu morbiditate asociată obezității cu  $IMC \geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$  după intervenții alimentare și comportamentale.

Strategiile de minimizare sau inversare a efectelor adverse cardiovasculare și metabolice asociate cu antipsihoticele, includ promovarea celui mai important mod de viață sănătos (fig.1a, b). Educația, instruirea sau intervenția cu privire la stilul de viață sănătos trebuie să fie întotdeauna utilizată înainte de a lua în considerare trecerea la antipsihotice cu risc scăzut pentru singurul motiv al stabilizării riscului cardiometabolic sau la administrarea de medicamente care reduc greutatea și / sau inversează anomaliile metabolice <sup>111-114</sup>.

Trecerea de la un antipsihotic la un agent cu risc mai scăzut este o altă abordare bazată pe dovezi privind abordarea creșterii în greutate asociată antipsihotic și a anomaliilor metabolice (fig.1a, b). Atunci când trecerea la un antipsihotic cu risc scăzut nu este o opțiune, pot fi administrate medicamente și pentru a contracara reacțiile adverse cardiometabolice asociate cu antipsihoticele (fig.1a, b). Nu există dovezi clare potrivit cărora prevenirea, adică metforminul administrat împreună cu un nou antipsihotic, este mai eficientă decât intervenția după creșterea în greutate <sup>115</sup>.

Aceste recomandări au fost sintetizate printr-un algoritm pentru monitorizarea cardiometabolică și de creștere în greutate a pacienților tratați cu antipsihotice (Figura 6).

Creșterea în greutate și obezitatea la pacienții cu schizofrenie și alte tulburări mentale sunt asociate cu o serie de urmări fizice și psihiatrice negative. Prin urmare, greutatea corporală și indicii metabolici aferenți trebuie monitorizați în mod obișnuit și vizați ca parte a unui program de îngrijire cuprinzător și integrat. Având în vedere că pacienții grav bolnavi psihic caută se adresează, mai puțin sau primesc îngrijiri specializate inferioare comparativ cu populația generală <sup>116</sup>, în ciuda riscului lor crescut de a avea efecte fizice adverse <sup>116,117</sup>, furnizorii de asistență medicală mentală ar trebui să preia cel puțin orchestrarea educației integrate, a evaluării și a îngrijirii.



**Figura 6. a)** Algoritmul sugerat pentru monitorizarea cardiometabolică a pacienților tratați cu antipsihotice. **b)** Algoritmul sugerat pentru gestionarea creșterii în greutate a pacienților tratați cu antipsihotice. (Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand.* 2015)

Este de asemenea important să se ia în considerare faptul că antipsihoticele sunt în prezent singura clasă de medicamente dovedită în tratamentul eficient al psihozei <sup>118</sup>. Mai mult decât atât, în studiile de la nivel național, pacienții cu schizofrenie care nu primesc antipsihotice au avut cea mai mare mortalitate de toate cauzele <sup>119,120</sup>. În plus, alte medicamente, inclusiv stabilizatori ai dispoziției și antidepresivele, utilizate adesea la pacienții cu schizofrenie, pot, de asemenea, să



determine creștere în greutate și să afecteze în mod negativ metabolismul lipidic și pe cel al glucozei <sup>121</sup>, iar între antipsihotice riscul de a induce creștere în greutate sau reacții adverse metabolice este diferit <sup>64,116</sup>. Aceste diferențe trebuie luate în considerare când se face alegerea tratamentului <sup>122</sup>. În mod ideal, un algoritm de tratament ar trebui să înceapă cu o educație / instruire în ceea ce privește stilul de viață sănătos și cu antipsihotice cu risc cardiometabolic mai scăzut și să ia în considerare numai agenții de risc mai mare atunci când a devenit clar că medicamentele mai sigure fizic nu sunt suficient de eficiente sau tolerate. Furnizorii de servicii de îngrijire psihiatrică ar trebui să vizeze echilibrarea eficacității acute și pe termen lung, precum și a tolerabilității și să coopereze alți specialiști medicali, după cum este necesar, pentru a îmbunătăți bunăstarea generală a pacienților cu schizofrenie.

### **1.1.5 Studiul mecanismelor implicate în schizofrenie și implicații terapeutice**

Interesul pentru psihofarmacologie în general și pentru cercetare în arii care continuă să fie „ascunse în întuneric”, precum afirma Kraepelin <sup>123</sup>, cu un secol în urmă, referitor la cauzele schizofreniei, s-a manifestat încă de la începutul carierei mele universitare și s-a materializat prin lucrări care au investigat neurotransmițătorii implicați în schizofrenie și tratamentul acesteia, teoriile menite să explice fiziopatologia psihozelor și posibilele implicații în tratament, mecanismele efectelor benefice și ale reacțiilor adverse ale antipsihoticelor și posibilitatea dezvoltării de noi ținte terapeutice.

Deși primele medicamente antipsihotice au apărut cu peste 50 de ani în urmă, mecanismul exact al acțiunii lor este subiect de cercetare permanentă și în prezent, în paralel cu cercetările care investighează mecanismele fiziopatologice implicate în apariția psihozelor. Un număr foarte mare de parametri neurochimici au fost investigați în schizofrenie, atât studiile postmortem, cât și cele imagistice, in-vivo, sugerând că modificări ale câtorva sisteme de neurotransmițători sunt implicate în procesele fiziopatologice care duc la apariția simptomelor psihotice de tip pozitiv, negativ, sau cognitiv.

Încă de la apariția clorpromazinei și prin o multitudine de studii ulterioare sistemul dopaminergic a fost implicat în fiziopatologia psihozelor. Ipoteza dopaminergică în schizofrenie este una dintre teoriile cu cea mai lungă evoluție în timp, în psihofarmacologie. Cea mai promițătoare și larg acceptată ipoteză în legătură cu schizofrenia de-a lungul timpului a fost cea a unui exces dopaminergic. În cea mai simplă formă a sa, ipoteza dopaminergică susținea că un exces al neurotransmiterii dopaminergice la nivel cerebral duce la apariția simptomelor de tip psihotic. Această ipoteză se baza inițial pe dovezi indirecte, precum corelația pozitivă dintre ameliorarea simptomatologiei de către neuroleptice și capacitatea acestora de blocare a receptorilor D2, sau capacitatea medicamentelor care cresc eliberarea de dopamină (spre exemplu, amfetamina) de a induce psihoză. În timp au apărut variațiuni ale ipotezei de bază, precum ar fi aceea că activitatea dopaminergică este redusă la nivel prefrontal și în alte regiuni corticale, și crescută la nivel limbic și subcortical. Multiplele studii efectuate în ultimii ani, fără să elucideze implicarea dopaminergică în

schizofrenie, au arătat că rolul acesteia este mult mai complex decât se considera inițial.

Ulterior au fost implicate disfuncții ale altor sisteme de neurotransmițători: serotoninergic (5-HT), glutaminergic și GABA-ergic, fără să fie stabilit în totalitate dacă modificările neurochimice reflectă o patologie primară sau una secundară, mecanisme compensatorii, sau influențe de mediu.

Am studiat extensiv și aprofundat studiile existente în literatură și am prezentat sinteza acestora în anul 2005 în cadrul **Conferinței Internaționale**, ediția aniversară, „700 ANNI DE „LA SAPIENZA”. **DALLE CELLULE STAMINALI ALLA SALUTE MENTALE**” - Universitatea La Sapienza ROMA, în calitate de invitat al organizatorului, Prof. GIUSEPPE BERSANI. **Dima L: Advances in the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia and their therapeutic implications** „700 ANNI DE „LA SAPIENZA”. DALLE CELLULE STAMINALI ALLA SALUTE MENTALE - Convegno dei Docenti Europei del Programma Socrates/Erasmus della I Facolta di Medicina e Chirurgia, ROMA - ITALIA, 8-9 apr. 2005.

În același an am publicat în lucrarea „**Glutamatergic System in Schizophrenia**” (*Dima L. Glutamatergic System in Schizophrenia. Bulletin of the Transilvania University of Brasov Series B, 2005;12(47):213-220*) date de actualitate referitoare la implicarea sistemului glutamatergic în schizofrenie și posibilele noi ținte terapeutice. Am prezentat date referitoare la interacțiunea complexă între receptorii glutamatergici și dopamină, la hipofuncția receptorilor glutamatergici NMDA în schizofrenie și posibila implicare a acesteia în simptomele cognitive sau de tip negativ, în modificări ale neuroplasticității neuronilor prin alterarea conectivității sinaptice, precum și la posibilele implicații terapeutice, prin agenți modulatori ai transmiterii glutamatergici: agenți care să acționeze asupra multiplelor locusuri modulatori de pe receptorii NMDA (locusul modulator al glicinei, transportori ai glicinei, serin racemaza, locusul pentru poliamine, locusul pentru Zn), medicamente care să acționeze asupra unor transportori de tip GLYT1 sau SNAT („*small neutral aminoacids transporters*”) care reglează nivelul extracelular al glicinei, agoniști la nivelul receptorilor glutamatergici metabotropi, sau ampakine, modulatori pozitivi ai receptorilor AMPA. Am studiat de asemenea implicarea sistemelor colinergic, GABA-ergic și a altor sisteme în

patologia schizofreniei și modularea prin aceste sisteme a activității neuronilor dopaminergici și glutamatergici și posibilul rol al agenților colinergici, sau a altor agenți în tratamentul schizofreniei (Dima L. **Directions of research for possible new antipsychotics**. Brasov Medical Journal 2009; ISSN 1841-0782). Aceste aspecte cercetate și publicate în urmă cu peste 10 ani, sunt teme de actualitate și în prezent, cercetări din anul 2017 fiind publicate în literatura de specialitate de cel mai înalt nivel științific <sup>124-126</sup>

Cercetările intense în domeniul schizofreniei au dus la apariția de noi teorii legate de patogeneza acesteia. Am studiat datele existente și am prezentat aceste teorii, precum și noile implicații terapeutice în lucrarea „**New theory in schizophrenia and implications in antipsychotic development**” (Dima L, Ifteni P, Pascu A, Burtea V, Moga M. *New theory in schizophrenia and implications in antipsychotic development. Archives of the Balkan Medical Union 2014; 49(2):206-209*). Am prezentat date referitoare la fenomene precum dereglarea apoptozei, sensibilizări neurochimice, selectare sinaptică anormală și alterarea conectivității în schizofrenie. Privite în ansamblu, prin ipotezele de neurodezvoltare și, ulterior de afectare progresivă a neurodezvoltării, se consideră că anomalii în dezvoltarea structurală și funcțională și în maturarea diferitelor arii cerebrale, incluzând modificări ale migrării celulare, disconectivitatea și modificări ale plasticității neuronale, sunt factori importanți în patogeneza și fiziopatologia schizofreniei. În acest context rolul factorilor neurotropi reprezintă în prezent o arie extinsă de cercetare în studiul schizofrenie. Aceste molecule sunt implicate direct atât în proliferarea, migrarea și diferențierea celulară și supraviețuirea neuronilor la nivelul SNC în timpul embriogenezei, organogenezei și a vieții adulte, cât și în regenerarea nervilor și reglarea activității sinaptice, deci în menținerea plasticității neuronale la nivel cerebral <sup>127</sup>. Din acest motiv alterări ale expresiei sau funcționalității acestor molecule pot induce atât afectarea neurodezvoltării, modificări ale migrării celulare sau disconectivități, implicate în schizofrenie, cât și modificări ale plasticității neuronale și anomalii structurale. În timp ce majoritatea modelelor care explică efectul medicamentelor antipsihotice indică un efect modulator al acestora asupra diferitelor sisteme

monoaminergice, noile teorii despre fiziopatologia schizofreniei se axează pe diferite aspecte ale disconectivității corticalo-subcorticeale. Au fost demonstrate, de asemenea, efecte neuroplastice ale diferitelor antipsihotice. Relevanța clinică a efectelor neuroplastice a antipsihoticelor nu a fost deocamdată elucidată. În cazul în care modificările neuroplastice sunt esențiale în evoluția tratamentului cu antipsihotice, ar putea fi dezvoltate noi terapii pentru inducerea acestora. Speranța că antipsihoticele atipice ar putea, prin efectele neuroplastice, să se îndrepte dinspre un efect neurochimic compensator (al antipsihoticelor clasice) spre un efect cauzal care ar sta la baza mecanismului fiziopatologic al afecțiunii, este umbrită de faptul că, oricare ar fi tipul efectului, acesta este reversibil și riscul de recădere rămâne crescut la întreruperea tratamentului. Aceste considerații au dus la apariția ipotezei factorilor neurotropi, care postulează că factori patogenici diverși precum cei genetici, infecțioși, sau traumatici pot produce modificări ale expresiei factorilor neurotropi, responsabile de anomaliile morfologice apărute la pacienții cu schizofrenie, care vor duce în final la simptomatologia caracteristică afecțiunii <sup>128,129</sup>.

1. Această ipoteză propune așadar o explicație neurobiochimică și moleculară pentru alterările de neurodezvoltare observate în schizofrenie, putând constitui o ipoteză unificatoare a unor teorii precedente <sup>128</sup>. Ipotezele de neurodezvoltare și cele care implică factorii neurotropi au condus la ideea că medicamente care ar stimula selectiv producerea de factori neurotropi ar putea reprezenta o nouă abordare în oprirea evoluției schizofreniei și în prevenirea morbidității corespunzătoare. Unele studii pe animale au arătat că administrarea de clozapină crește nivelul ARNm și nivelul proteic pentru factorul de creștere fibroblastică (FGF), sugerând un efect neuroprotector al acesteia (305 – din referat farma). Factorii neurotropi nu străbat bariera hemato-encefalică, însă posibile strategii pentru administrarea acestor factori ar putea fi reprezentate de transplantul de celule producătoare de factori neurotropi, implantarea directă de gene ale factorilor neurotropi, sau de dezvoltarea unor compuși care să moduleze homeostazia și/sau să influențeze mecanismelor de transducție a semnalelor acestor factori

<sup>130</sup>. O astfel de terapie de augmentare prin intermediul factorilor neurotropi ar putea constitui o strategie inovativă în tratamentul schizofreniei.

Diferitele teorii și modele patogenice propuse în schizofrenie ar putea influența la rândul lor strategiile terapeutice. Spre exemplu, modelele care implică procese de sensibilizare urmate de transformări neuroplastice, responsabile de apariția simptomatologiei, relevă importanța tratamentului precoce, care ar putea surprinde modificări ale neuroplasticității în stadii reversibile, sau stopa procesele de sensibilizare.

Cele mai actuale teorii în patogenia schizofreniei și a altor afecțiuni cronice neuropsihiatrice sunt cele legate de neuroinflamație, microbiom, stress oxidative și alterări epigenetice <sup>131,132</sup>. Studiul incipient al acestor aspecte s-a concretizat în publicarea în acest an a lucrării „**Inflammation in Schizophrenia**”, acceptată spre publicare în Archives of Archives of the Balkan Medical Union.

Alte lucrări publicate în urma cercetărilor legate de mecanismele implicate în schizofrenie și implicațiile terapeutice ale acestora:

- Dima L. Farmacologia antipsihoticelor. Editura Lux Libris, ISBN 197-193-131-210-1, Brasov, Romania, 2013, 202 pag.
- Dima L, Vasile D, Taus N, Badea M, Enache VD. Prolactin detection and clinical association with sexual dysfunction in a sample of patients treated with antipsychotics. First International Conference Analytical and Nanoanalytical Methods for Biomedical and Environmental Sciences IC-ANMBES 2010. Brasov, June 18th-20th, 2010. Book of abstracts Transilvania University Press Pg 8.
- Dima L. Pharmacokinetic interactions of new antipsychotics with other psychotropic drugs. Bulletin of the Transilvania University of Braşov 2009;2(51), Series VI: Medical Sciences:25-30.
- Badea M., Dima L., Leasu F., Manciu I., Taus N., Plotogea A., Coman Gh., Toxicology and toxicokinetics of nerve agents and pesticides effects, Bulletin of the Transilvania

University of Brasov, Supliment Bramat 2007, Published by Transilvania University Press, 2007, p.725-730, ISSN 1223-9631.

- Dima L, Badea M. Carbamate and organophosphorus pesticides: mechanisms of toxicity, Bulletin of the Transilvania University of Brasov, Series D, Special Edition for 3rd International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2006, ISSN 1223-964X
- Dima L, Neagoe C. Neurotoxicity of Environmental Pollutants. Bulletin of the Transilvania University of Braşov Special Edition for the 2nd International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, Series D, Badea M., Coman Gh., Dima L. (Eds.), Transilvania University Press, Braşov, (2005), ISSN 1223-964X.
- Cocos V, Costache M, Dima L. The haloperidol activity on free peroxidase. Bulletin of the Transilvania University of Braşov vol.10(45),237241,2004,Braşov, România, ISSN 1223-964X.
- Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017 Sep;174(6):651-660. doi: 10.1002/ajmg.b.32567. Epub 2017 Jul 10.
- Barron H, Hafizi S, Andreazza AC, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 17;18(3). pii: E651. doi: 10.3390/ijms18030651.

## I.2 Cercetări științifice in domeniul suplimentelor alimentare din plante și a compușilor activi din plante

O mare parte a activității de cercetare în domeniul suplimentelor alimentare din plante s-a realizat în timpul și ca urmare a participării, în perioada 2010-2014, ca membru în echipa de cercetare a Universității Transilvania în **Proiectul European FP7** coordonat de Universitatea din Milano **PLANTLIBRA** (*PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment- KBBE-2009-2-4-02*).

Suplimentele alimentare din plante (SAP) sau produsele botanice au un grad din ce în ce mai mare de acceptare în rândul consumatorilor europeni. Utilizarea plantelor și a derivaților de plante pentru menținerea sănătății a fost alegerea populară în întreaga Europă timp de multe secole. Consumul de ceaiuri, băuturi digestive, sucuri, elixire și extracte preparate din produse botanice pentru întreținerea sănătății a devenit parte a patrimoniului cultural european; Suplimentele alimentare din plante sunt o extensie modernă a acestui proces. În mod potențial, ele pot aduce beneficii semnificative pentru sănătate, în condiții de siguranță și la costuri relativ scăzute. Cu toate acestea, calitatea și eficacitatea acestor produse rămâne o problemă de îngrijorare și trebuie rezolvate blocajele în evaluarea riscurilor și a beneficiilor. Principalul obiectiv al proiectului internațional PlantLIBRA (Suplimente alimentare din plante: nivelul consumului, evaluarea beneficiilor și a riscurilor) a fost de a facilita utilizarea în condiții de siguranță a suplimentelor alimentare din plante sau a extractelor din plante, prin a furniza instrumente care să permită luarea deciziilor bazate pe dovezi științifice de către autoritățile de reglementare și către operatorii din lanțul alimentar. Pentru a lua decizii în cunoștință de cauză, autoritățile competente și întreprinderile din sectorul alimentar au nevoie de informații mai bune și mai accesibile și de instrumente mai bune (de exemplu, meta-baze de date). PlantLibra, proiect care a acoperit 4 continente (Europa, Asia (China), America de Sud (Argentina și Brazilia) și Africa (Africa de Sud)) și a avut 23 de parteneri din medii academice, întreprinderi mici și mijlocii, organizații industriale și non-profit, a fost structurat pentru a dezvolta, valida și difuza date și metodologii



pentru evaluarea riscurilor și a beneficiilor și pentru a pune în aplicare o cooperare internațională durabilă, esențială pentru asigurarea calității plantelor importate în UE. Prin partenerii săi, proiectul a exploatat bazele de date și metodologiile a două Rețele de Excelențe, EuroFIR și Moniqa. Scopul PlantLibra a fost de asemenea de a completa tabloul de date referitor la consumul de suplimente alimentare în Europa și de a aplica științele legate de consum în domeniul botanicelor. Prin proiectul PlantLibra s-a realizat o colaborare cu autoritățile competente, inclusiv EFSA (European Food Safety Authority, Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară). În final, datele științifice obținute au fost făcute publice fie prin publicare în reviste științifice internaționale, către publicul larg, prin mijloace media, fie puse la dispoziția părților interesate prin integrarea într-o meta-bază de date, ePlantlibra. EPlantLIBRA oferă informații despre compușii bioactivi în SAP și botanice, cu posibile beneficii pentru sănătate și / sau efecte adverse.

Cercetările realizate în cadrul proiectului PLANTLIBRA s-au materializat prin publicarea, în calitate de co-autor a 5 articole în reviste internaționale ISI WOS, a unui capitol de carte în editura internațională și prezentarea orală la conferințe internaționale a alte două lucrări.

## I.2.1 Studii privind consumul suplimentelor alimentare din plante

Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, Ribas-Barba L, Raats MM, Meissner EM, Badea M, Bruno F, Salmenhaara M, Milà-Villarrol R, Knaze V, Hodgkins C, Marculescu A, Uusitalo L, Restani P, Serra-Majem L. **Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey.** PLoS One. 2014;18;9(3):e92265. doi: 10.1371/journal.pone.0092265. ISI I.F. 3,73, SRI 2.563

Produsele botanice și derivații / preparatele acestora sunt utilizate în întreaga Europă în scopuri medicinale, cu o utilizare crescută atât în rândul populației generale, cât și în subgrupurile specifice care includ copiii și femeile însărcinate sau printre altele, de cei care suferă de boli cum ar fi cancerul <sup>133-136</sup>. Produsele botanice sunt utilizate în multe tipuri de produse, inclusiv alimente (ceaiuri și sucuri), suplimente alimentare cum ar fi suplimente alimentare din plante (SAP), medicamente pe bază de plante (MBP), produse homeopate, produse cosmetice, biocide etc. Aceste categorii diferite de produse sunt reglementate de legislația specifică, în funcție de destinația produsului. În plus, aceeași substanță botanică poate fi utilizată ca supliment alimentar și ca medicament, în funcție de intenția de utilizare a produsului, iar suplimentele alimentare și medicamentele au adesea aceeași formă de prezentare (pulberi, pilule sau tablete). Prin urmare, statutul juridic al produselor diferă de la o țară la alta, rezultând într-un mediu de piață complex. Această așa-numită problemă frontalieră între SAP și MBP reprezintă un obstacol major în calea comercializării SAP în Uniunea Europeană <sup>137</sup>.

Datele privind utilizarea suplimentelor alimentare din plante la nivelul UE sunt limitate în cazul rapoartelor ce furnizează informații privind piața SAP, spre deosebire de datele raportate direct de către consumator <sup>138</sup>. Sondajele privind consumul de substanțe botanice au fost efectuate în principal în contextul consumului de suplimente alimentare în general <sup>139</sup>, sau ca parte a studiilor privind terapiile complementare și de medicină alternativă (TCMA) <sup>140</sup>, iar aspecte precum distincția legală între MBP și SAP nu au fost luate în considerare.

Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) a recunoscut lipsa de date în acest sector și a publicat o serie de rapoarte care abordează aspecte conexe, și anume recomandările pentru raportarea utilizării de suplimente și medicamente de către adulți în orice anchetă sau proiect de studiu paneuropean <sup>141</sup> și "Compendiul substanțelor botanice raportate că ar conține substanțe care pot determina posibile îngrijorări privind sănătatea umană", ce urmărește evaluarea siguranței folosirii substanțelor botanice și a preparatelor botanice destinate utilizării ca suplimente alimentare <sup>142</sup>. **Scopul** lucrării de mai sus a fost de a descrie tipul și frecvența utilizării SAP raportate într-un studiu retrospectiv al consumatorilor din șase țări europene; în plus, prezentăm și ingredientele botanice cele mai folosite în aceste produse. De asemenea, subliniem problemele asociate măsurării utilizării SAP în populațiile europene și facem recomandări pentru cercetări viitoare.

### **Metodologie**

S-a realizat un studiu retrospectiv de 12 luni în 24 de orașe din șase țări europene - Finlanda, Germania, Italia, România, Spania și Regatul Unit. A fost selectat un eșantion estimat de 2000 de persoane pe țară, din care s-a obținut un eșantion final de aproximativ 400 de consumatori pe țară (total N = aproximativ 2400). Pe țară, grupurile pe gen și vârstă au fost împărțite astfel: 300 adulți (18-59 ani) și 100 vârstnici (peste 60 de ani), cu 30-50 % bărbați și 50-70% femei. Toți indivizii au fost examinați printr-un scurt chestionar care a înregistrat utilizarea SAP în ultimele 12 luni. Indivizii au fost considerați eligibili pentru includere dacă au împlinit vârsta de 18 ani și au îndeplinit criteriile bine stabilite, destinate să surprindă diferitele modele de utilizare a SAP. Consumatorii eligibili recrutați au fost intervievați față-în-față și au completat chestionarul de utilizare a SAP în mod detaliat. În urma revizuirii interviurilor încheiate de echipa de cercetare din fiecare țară, o bază de date cu date privind compoziția botanică pentru toate produsele SAP raportate a fost compilată pentru fiecare țară și apoi integrată într-o singură bază de date.

### **Rezultate și discuții**

Ponderea totală estimată a ratei de prevalență privind consumul de SAP a fost de 18,8%, iar ratele de țară au fost următoarele: Finlanda 9,6%, Germania 16,9%, Italia 22,7%, România 17,6%, Spania 18,0% și Regatul Unit 19,1%. Caracteristicile lotului studiat sunt prezentate în tabelul 8.

Tabel 8. Caracteristicile legate de sănătate în lotul studiat

**Table 4.** PlantLIBRA's PFS consumer survey – health-related lifestyle sample characteristics, overall and by country.

Characteristics	Categories	All countries		Finland		Germany		Italy		Romania		Spain		United Kingdom	
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Regular use of non-PFS <sup>b</sup>	No	1536	65.1 (63.2–67.0)	83	20.7 (16.7–24.7)	251	63.1 (58.3–67.8)	311	82.3 (78.4–86.1)	274	68.5 (63.9–73.1)	312	77.6 (73.5–81.7)	305	80.3 (76.3–84.3)
	Yes	767	32.5 (30.6–34.4)	306	76.3 (72.1–80.5)	122	30.7 (26.1–35.2)	63	16.7 (12.9–20.4)	112	28.0 (23.6–32.4)	89	22.1 (18.1–26.2)	75	19.7 (15.7–23.7)
	Not sure	56	2.4 (1.8–3.0)	12	3.0 (1.3–4.7)	25	6.3 (3.9–8.7)	4	1.1 (0.1–2.1)	14	3.5 (1.7–5.3)	1	0.3 (0.0–0.7)	0	–
Smoking habit	Never smoker	1100	46.6 (44.6–48.6)	182	45.4 (40.5–50.3)	183	46.0 (41.1–50.9)	181	47.9 (42.8–52.9)	214	53.5 (48.6–58.4)	177	44.0 (39.2–48.9)	163	42.9 (37.9–47.9)
	Former smoker	544	23.1 (21.4–24.8)	129	32.2 (27.6–36.8)	81	20.4 (16.4–24.3)	85	22.5 (18.3–26.7)	57	14.3 (10.8–17.7)	94	23.4 (19.2–27.5)	98	25.8 (21.4–30.2)
	Current smoker	715	30.3 (28.5–32.2)	90	22.4 (18.4–26.5)	134	33.7 (29.0–38.3)	112	29.6 (25.0–34.2)	129	32.3 (27.7–36.8)	131	32.6 (28.0–37.2)	119	31.3 (26.7–36.0)
Self-reported health status	Very good	353	15.0 (13.5–16.4)	81	20.2 (16.3–24.1)	49	12.3 (9.1–15.5)	22	5.8 (3.5–8.2)	80	20.0 (16.1–23.9)	49	12.2 (9.0–15.4)	72	19.0 (15.0–22.9)
	Good	1427	60.5 (58.5–62.5)	225	56.1 (51.3–61.0)	220	55.3 (50.4–60.2)	243	64.3 (59.5–69.1)	245	61.3 (56.5–66.0)	258	64.2 (59.5–68.9)	236	62.1 (57.2–67.0)
	Neither bad nor good	496	21.0 (19.4–22.7)	77	19.2 (15.3–23.1)	111	27.9 (23.5–32.3)	111	29.4 (24.8–34.0)	73	18.3 (14.5–22.0)	81	20.2 (16.2–24.1)	43	11.3 (8.1–14.5)
Bad	Bad	70	3.0 (2.3–3.7)	16	4.0 (2.1–5.9)	18	4.5 (2.5–6.6)	2	0.5 (0.0–1.3)	2	0.5 (0.0–1.2)	14	3.5 (1.7–5.3)	18	4.7 (2.6–6.9)
	Very bad	13	0.6 (0.3–0.9)	2	0.5 (0.0–1.2)	0	–	0	–	0	–	0	–	11	2.9 (1.2–4.6)
	Yes	947	40.1 (38.2–42.1)	223	55.6 (50.7–60.5)	204	51.3 (46.3–56.2)	96	25.4 (21.0–29.8)	77	19.3 (15.4–23.1)	319	79.4 (75.4–83.3)	28	7.4 (4.7–10.0)
CAM <sup>c</sup> usage	No	1412	59.9 (57.9–61.8)	178	44.4 (39.5–49.3)	194	48.7 (43.8–53.7)	282	74.6 (70.2–79.0)	323	80.8 (76.9–84.6)	83	20.7 (16.7–24.6)	352	92.6 (90.0–95.3)
	0–<1 times/day	1398	59.3 (57.3–61.3)	281	70.1 (65.6–74.6)	245	61.6 (56.8–66.3)	116	30.7 (26.0–35.3)	232	58.0 (53.2–62.8)	291	72.4 (68.0–76.8)	233	61.3 (56.4–66.2)
	≥1 times/day	296	12.6 (11.2–13.9)	13	3.2 (1.5–5.0)	27	6.8 (4.3–9.3)	156	41.3 (36.3–46.2)	9	2.3 (0.8–3.7)	46	11.4 (8.3–14.6)	45	11.8 (8.6–15.1)
BMI <sup>d</sup> categories	Not sure	614	26.0 (24.3–27.8)	107	26.7 (22.4–31.0)	126	31.7 (27.1–36.2)	106	28.0 (23.5–32.6)	159	39.8 (35.0–44.6)	65	16.2 (12.6–19.8)	102	26.8 (22.4–31.3)
	Underweight	69	2.9 (2.4–3.6)	9	2.2 (0.8–3.7)	4	1.0 (0.0–2.0)	12	3.2 (1.4–4.9)	20	5.0 (2.9–7.1)	6	1.5 (1.3–2.7)	18	4.7 (2.6–6.9)
	Normal weight	1116	47.3 (45.3–49.3)	188	46.9 (42.0–51.8)	198	49.7 (44.8–54.7)	246	65.1 (60.3–69.9)	184	46.0 (41.1–50.9)	169	42.0 (37.2–46.9)	131	34.5 (29.7–39.3)
Physical activity <sup>e</sup>	Overweight	818	34.7 (32.8–36.6)	147	36.7 (31.9–41.4)	159	40.0 (35.1–44.8)	98	25.9 (21.5–30.4)	142	35.5 (30.8–40.2)	155	38.6 (33.8–43.3)	117	30.8 (26.1–35.4)
	Obesity	356	15.1 (13.7–16.5)	57	14.2 (10.8–17.6)	37	9.3 (6.4–12.2)	22	5.8 (3.5–8.2)	54	13.5 (10.2–16.9)	72	17.9 (14.2–21.7)	114	30.0 (25.4–34.6)
	Low	486	18.5 (16.9–20.1)	53	13.2 (9.9–16.5)	87	21.9 (17.8–25.9)	141	37.3 (32.4–42.2)	5	1.3 (0.2–2.3)	43	10.7 (7.7–13.7)	107	28.2 (23.6–32.7)
Moderate	Moderate	909	38.5 (36.6–40.5)	156	38.9 (34.1–43.7)	139	34.9 (30.2–39.6)	191	50.5 (45.5–55.6)	53	13.3 (9.9–16.6)	234	58.2 (53.4–63.0)	136	35.8 (31.0–40.6)
	High	1012	42.9 (40.9–44.9)	192	47.9 (43.0–52.8)	171	43.0 (38.1–47.8)	45	11.9 (8.6–15.2)	342	85.5 (82.1–89.0)	125	31.1 (26.6–35.6)	137	36.1 (31.2–40.9)
	Other than PLANT FOOD SUPPLEMENT, have you taken any of the following supplements on a regular basis in the last 12 months? (mark all that apply). Possible responses: Vitamins (A, B, D, E, etc.), Minerals (eg. potassium, calcium), Amino acids; Enzymes (eg. lactase); Prebiotics (eg. oligosaccharides, fibre); Probiotics (eg. bifidobacteria, yeasts); Fatty acids (eg. fish oil); Other.														
<sup>b</sup> FS = Food supplements. <sup>c</sup> CAM = Complementary and Alternative Medicine, including: Acupuncture; Chiropractor; Homeopathy; Herbalist; Massage therapist; Reflexologist; Recognised treatment i.e. not "alternative"; Esoteric treatment; and "Cannot be classified". <sup>d</sup> BMI = Body Mass Index; WHO categories [18]. <sup>e</sup> IPAQ categories [19]. doi:10.1371/journal.pone.0092265.t004															

Respondenții au raportat un total de 1288 de produse în cele șase țări. La nivel individual pe țară, cel mai mare număr de SAP-uri diferite au fost utilizate în Italia (289) și în Spania (284); în Regatul Unit, numărul de SAP diferite a fost aproximativ la jumătate față de celelalte țări. Numărul de ingrediente botanice diferite a fost de 491, cu un număr maxim de 46 de substanțe botanice diferite conținute într-un singur produs și prezent într-un produs german. Regatul Unit difera față de celelalte țări deoarece produsele raportate au conținut un număr mai mic de ingrediente botanice (maximum 8).

Un total de 491 de plante - folosite în cel puțin un SAP - au fost raportate în cele șase țări participante. Este prezentată o imagine de ansamblu a tuturor speciilor botanice raportate - cu intervale de frecvență a consumului (număr de consumatori cuprins între 194 și 5). Pe baza rezultatelor sondajului, cele unsprezece cele mai des utilizate plante botanice (număr de consumatori cuprins între 194 și 100) în ordine descrescătoare sunt: *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Oenothera biennis* (primroză de seară), *Cynara scolymus* (anghinare), Ginseng *Panax* (ginseng), *Aloe vera* (aloe), *Foeniculum vulgare* (fenicul), *Valeriana officinalis* (valeriană), *Glycine max* (soia), *Melissa officinalis* (balsam de lamaie), *Echinacea purpurea* (echinacea) și *Vaccinium myrtillus* (afine) (Tabelul 9). Tabelul 10 arată clasamentul total neponderat al produselor botanice, 1-40, în funcție de numărul de consumatori, în ordine descrescătoare. Tabelul 10 arată, de asemenea, că atunci când datele globale neponderate sunt stratificate pe sexe, doar diferențe ușoare între bărbați și femei devin evidente și numai *Glycine max* (soia) a fost utilizat semnificativ mai mult de femei decât de bărbați.

Acest studiu a fost primul studiu al consumatorilor de SAP efectuat în Europa.

Aceste rezultate reflectă unele date comerciale care au raportat că ginkgo, urmat de echinacee, usturoi și ginseng, au fost cele patru, cele mai importante din punct de vedere comercial, plante pe piețele combinate din șaptesprezece state membre ale CE. În aceste date, echinacea și ginkgo au făcut parte din compoziția produselor înregistrate ca medicamente, și au fost excluse din sondajul nostru. În mod similar, studiul privind sănătatea și dieta din Statele Unite ale Americii

pentru alimente și medicamente din 2002, de asemenea, un studiu retrospectiv de 12 luni, a raportat aceleași patru plante medicinale / sau alte suplimente alimentare non-vitamino-non-minerale fiind cele mai utilizate de populația adultă - în următoarea ordine: Echinacea, usturoi, ginkgo și ginseng (acesta din urmă include și ceaiul). Schaffer și colab. a raportat, de asemenea, echinacea ca cea mai consumată planta în sondajul KPMCP din 1999, urmată de ginkgo. Diferențele dintre țări sunt mult mai evidente; lista de top a produselor botanice conținute în SAP pentru fiecare țară singură nu respectă foarte mult clasamentul datelor globale. După cum s-a menționat mai devreme, datele nu au fost ponderate în funcție de mărimea populației țării, datorită metodologiei de studiu care a inclus dimensiuni foarte asemănătoare pentru eșantionul de țări doar pentru consumatorii de SAP, prin urmare este necesară prudență atunci când se trag concluzii din aceste rezultate la nivelul celor 6 țări. Datele globale descriu doar datele colectate din toate cele 6 țări. Cu toate acestea, dacă datele clasamentului general ar trebui să fie ponderate în funcție de dimensiunea populației - de exemplu, datele de rang 1-5 - pozițiile plantelor s-ar fi modificat ușor, iar *Oenothera biennis* (primroza de seară) fiind cea mai consumată, urmată de *Cynara scolymus* (anghinare), *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Panax ginseng* (ginseng) și *Aloe vera* (aloe).

Rezultatele sondajului evidențiază diferențe clare între țări în ceea ce privește produsele botanice utilizate de consumatori ca fiind SAP. Reprezintă câteva dintre primele date privind utilizarea SAP la nivel european, abordând astfel deficitul existent al acestor date prin colectarea datelor retrospective direct de la consumatorii din șase țări europene. Beneficiile instrumentului de colectare a datelor utilizate în acest studiu au inclus faptul că a fost relativ simplu de administrat, nu a modificat tiparele de utilizare obișnuite și a permis clasificarea persoanelor pe categorii de utilizare.



Tabel 9. Plantele consumate în ordinea numărului de consumatori, la nivelul celor 6 țări

**Table 12.** PlantLIBRA's PFS consumer survey – botanicals used by at least 5 respondents, ordered by the "n of respondents".

Used by n ≥ 75 respondents		Used by n ≥ 40 < 75 respondents		Used by n ≥ 20 < 40 respondents		Used by n ≥ 5 < 20 respondents	
n	Botanical(s)	n	Botanical(s)	n	Botanical(s)	n	Botanical(s)
194	Ginkgo biloba; Oenothera biennis	74	Glycyrrhiza glabra	38	Cichorium intybus; Madia pumila	19	Achillea millefolium; Atractum lappa; Centella asiatica; Panica granatum; Raphanus sativus; Pyrus communis
177	Cynara scolymus	72	Mentha piperita; Psyllium cuscuta	37	Curcuma longa	18	Artemisia absinthium; Pollen; Lecithin
170	Panax ginseng	71	Malpighia glabra	36	Ananas comosus	17	Betula pubescens; Spirulina spec.; Vegetable charcoal;
145	Aloe vera	70	Oenothera spec.	35	Daucus carota; Glycine spec.	16	Origanum majorana; Ruscus aculeatus; Terminalia chebula
131	Foeniculum vulgare sp	69	Silybum marianum	34	Myristica fragrans	15	Citrus paradisi; Eschscholzia californica; Medicago sativa; Picea spec.; Vaccinium oxycoccos; Inulin
128	Valeriana officinalis	66	Citrus limon; Matricaria chamemilla	33	Crotogeom monogyna; Cucurbita spec.; Dianthus spec.; Monarda purpurea	14	Aithya officinalis; Cuminum cyminum; Eryngium planum; Laminaria digitata; Rhamnus purshianus; Trigonella foenum-graecum; Zea mays
103	Glycine max; Melissa officinalis	64	Urtica dioica	32	Petroselinum crispum; Vaccinium macrocarpon	13	Chellidonium majus; Dioscorea villosa; Gossypium spec.; Hyssopus officinalis; Lactuca sativa; Origanum vulgare; Orthostemon stamineus; Piper nigrum; Theobroma cacao; Tribolium pratense; Urtica tomentosa; Lycopena; Equisetum spec.; Valeriana spec.
102	Echinacea purpurea	63	Thymus vulgaris	31	Coriandrum sativum; Echinaca spec.; Eleteria cardamomum; Punus domestica	12	Asparagus officinalis; Azaadirachta indica; Cassia occidentalis; Eucalyptus globulus; Tagetes erecta; Mentha spec.; Smilax officinalis; Xanthium spinosum
100	Vaccinium myrtillus;	61	Salvia officinalis	30	Cymbopogon citratus; Rhodiola rosea;	11	Abies alba; Artemisia abrotanum; Cetraria islandica; Cinnamomum camphora; Ilex paraguariensis; Laurus nobilis; Nasturtium officinale; Salix alba; Tilia spec.; Fraxinus excelsior; Gentiana asclepiada; Triticum aestivum
89	Cornelia sinensis; Zingiber officinale	60	Cassia senna; Rosmarinus officinalis	29	Calendula officinalis	10	Aegle marmelos; Aquilegia spec.; Armozacla rusticana; Brassica oleracea sp.; Chelocostus speciosus; Kaempferia galanga; Lepidium meyenii; Pimenta dioica; Populus nigra; Potentilla aurea; Santalum spec.; Sida cordifolia; Terminalia arjuna; Thymus serpyllum; Rubus fruticosus; Carlina acutulis; Centaurium spec.; Ganoderma lucidum; Tamarix gallica; Ceratonia siliqua
88	Pimpinella anisum	59	Hypericum perforatum; Lavandula angustifolia	28	Eleutherococcus senticosus; Ficus vesiculosus; Plantago ovate; Solanum lycopersicum; Spirulina platensis; Saccharomyces cerevisiae	9	Aesculus hippocastanum; Aloe ferox; Berberis aristata; Brassica oleracea var. botrytis; Capparis spinosa; Capsicum annuum var. annuum; Hieracium pilosella; Opuntia ficus-indica; Senecio repens; Solanum nigrum; Tribulus terrestris; Melissa spec.
87	Vitis vinifera	58	Carum carvi	27	Citrus aurantium	8	Allium cepa; Apium graveolens; Boswellia serrata; Coffea spec.; Euterpe oleracea; Fumaria officinalis; Griffonia simplicifolia; Illicium verum; Malva sylvestris; Punus armeniacae; Raphanus sativus convar. Sativus; Solidago virgaurea; Tamarindus indica; Carotene; Garcinia cambogia; Soy lecithin
81	Taraxacum officinale	53	Ribes nigrum	26	Schisandra chinensis; Flavanoids; Syzygium aromaticum	7	Acorus calamus; Angelica sinensis; Accophyllum nodosum; Elymus repens; Ficus carica; Hamamelis virginiana; Phaeolus vulgaris; Punus persica; Rheum spec.; Lutein; Capsicum annuum; Fraxinus spec.; Chomomile Eng. Viola tricolor;
79	Echinacea angustifolia	52	Oryza sativa;	25	Angelica archangelica; Beta vulgaris sp. vulgaris var. conditiva; Citrus sinensis; Juniperus communis; Punus boldus	6	Brassica nigra; Brassica oleracea convar. acephala; Capsicum frutescens; Carthamus tinctorius; Cordyceps sinensis; Dioscorea spec.; Drosera rotundifolia; Echinacea pallida; Emblica officinalis; Fallopia japonica; Hedera spec.; Nigella arvensis; Plantago psyllium; Satureja hortensis; Tilia platyphyllos; Hibiscus rosa-sinensis; Citrus aurantium; Fragaria spec.; Viola tricolor; Lavandula spec.; Fructooligosaccharides
78	Allium sativum; Passiflora incarnata;	48	Hippophae rhamnoides	23	Borago officinalis; Gentiana lutea; Helianthus annuus; Ocimum basilicum; Panicum millicaceum; Pinus spec.	5	Aloe spec.; Alpina galanga; Chamamelum nobile; Coffea arabica; Cola acuminata; Cymopalis tetragonoloba; Equisetum telmateia; Fagopyrum esculentum; Hibiscus sabdariffa; Pinus pinaster; Pinus sylvestris; Thymus spec.; Urdaria pinnatifida; Withania somnifera; Isotifonnes; Aecaceae spec.; Fallopia multiflora
77	Linum usitatissimum	46	Triticum spec.	22	Plantago lanceolata; Rhamnus frangula; Vaccinium vitis-idaea		

Tabel 10. Plantele consumate la nivelul celor 6 țări

Table 13. PlantLIBRA's PFS consumer survey – distribution of the overall top-40 botanicals' reported consumption and the ranking of these botanicals when stratified by gender and age group.

Botanicals	All consumers		Gender				Age group			
			Male		Female		18-59 years		≥60 years	
	Rank <sup>a</sup>	n % (95% CI)	Rank <sup>b</sup>	n % (95% CI)	Rank <sup>b</sup>	n % (95% CI)	Rank <sup>b</sup>	n % (95% CI)	Rank <sup>b</sup>	n % (95% CI)
<i>Ginkgo biloba</i>	1	194 8.2 (7.1–9.3)	1	107 9.4 (7.7–11.0)	3	87 7.1 (5.7–8.6)	2	135 7.7 (6.4–8.9)	1	59 9.9 (7.5–12.3)
<i>Oenothera biennis</i>	2	194 8.2 (7.1–9.3)	3	85 7.5 (5.9–8.9)	1	109 9.0 (7.4–10.5)	1	145 8.2 (6.9–9.5)	2	49 8.2 (6.0–10.4)
<i>Cynara scolymus</i>	3	173 7.3 (6.3–8.4)	5	73 6.4 (5.0–7.8)	2	100 8.2 (6.7–9.7)	4	128 7.3 (6.1–8.4)	4	45 7.6 (5.4–9.6)
<i>Panax ginseng</i>	4	167 7.1 (6.0–8.1)	2	94 8.2 (6.6–9.8)	5	73 6.0 (4.7–7.3)	3	133 7.5 (6.3–8.7)	6	34 5.7 (3.9–7.5)
<i>Aloe vera</i>	5	145 6.2 (5.2–7.1)	4	80 7.0 (5.5–8.5)	7	65 5.3 (4.1–6.6)	5	99 5.6 (4.5–6.7)	3	46 7.7 (5.6–9.8)
<i>Foeniculum vulgare ssp.</i>	6	132 5.6 (4.7–6.5)	7	59 5.2 (3.9–6.4)	4	73 6.0 (4.7–7.3)	6	99 5.6 (4.5–6.7)	7	33 5.6 (3.7–7.3)
<i>Valeriana officinalis</i>	7	125 5.3 (4.4–6.2)	6	62 5.4 (4.1–6.7)	8	63 5.2 (3.9–6.4)	7	97 5.5 (4.4–6.5)	9	28 4.7 (3.0–6.4)
<i>Glycine max</i>	8	103 4.4 (3.5–5.2)	24	34 3.0 (2.0–3.9)	6	69 5.7 (4.4–6.9)	10	81 4.6 (3.6–5.5)	14	22 3.7 (2.2–5.2)
<i>Melissa officinalis</i>	9	103 4.4 (3.5–5.2)	8	53 4.7 (3.4–5.8)	10	50 4.1 (3.0–5.2)	9	82 4.7 (3.7–5.6)	17	21 3.5 (2.1–5.0)
<i>Echinacea purpurea</i>	10	102 4.3 (3.5–5.1)	12	43 3.8 (2.7–4.8)	9	59 4.8 (3.6–6.0)	8	83 4.7 (3.7–5.7)	21	19 3.2 (1.8–4.6)
<i>Vaccinium myrtillus</i>	11	100 4.2 (3.4–5.1)	9	53 4.7 (3.4–5.8)	13	47 3.9 (2.8–4.9)	12	71 4.0 (3.1–4.9)	8	29 4.9 (3.1–6.6)
<i>Pimpinella anisum</i>	12	89 3.8 (3.0–4.5)	11	47 4.1 (3.0–5.2)	21	42 3.5 (2.4–4.4)	16	65 3.7 (2.8–4.5)	11	24 4.0 (2.5–5.6)
<i>Zingiber officinale</i>	13	89 3.8 (3.0–4.5)	10	53 4.7 (3.4–5.8)	29	36 3.0 (2.0–3.9)	15	66 3.7 (2.9–4.6)	13	23 3.9 (2.3–5.4)
<i>Camellia sinensis</i>	14	87 3.7 (2.9–4.5)	17	39 3.4 (2.4–4.4)	11	48 3.9 (2.9–5.0)	11	72 4.1 (3.2–5.0)	33	15 2.5 (1.3–3.7)
<i>Vitis vinifera</i>	15	87 3.7 (2.9–4.5)	16	41 3.6 (2.5–4.6)	15	46 3.8 (2.7–4.8)	13	71 4.0 (3.1–4.9)	32	16 2.7 (1.4–4.0)
<i>Taraxacum officinale</i>	16	80 3.4 (2.7–4.1)	21	36 3.2 (2.1–4.1)	17	44 3.6 (2.6–4.6)	17	65 3.7 (2.8–4.5)	34	15 2.5 (1.3–3.7)
<i>Echinacea angustifolia</i>	17	79 3.4 (2.6–4.1)	23	34 3.0 (2.0–3.9)	16	45 3.7 (2.6–4.7)	20	60 3.4 (2.6–4.2)	20	19 3.2 (1.8–4.6)
<i>Passiflora incarnata</i>	18	78 3.3 (2.6–4.0)	30	30 2.6 (1.7–3.5)	12	48 3.9 (2.9–5.0)	19	61 3.5 (2.6–4.3)	30	17 2.9 (1.5–4.2)
<i>Linum usitatissimum</i>	19	77 3.3 (2.6–4.0)	13	43 3.8 (2.7–4.8)	33	34 2.8 (1.9–3.7)	22	56 3.2 (2.4–4.0)	16	21 3.5 (2.1–5.0)
<i>Equisetum arvense</i>	20	76 3.2 (2.5–3.9)	19	37 3.2 (2.2–4.2)	23	39 3.2 (2.2–4.2)	23	55 3.1 (2.3–3.9)	15	21 3.5 (2.1–5.0)
<i>Allium sativum</i>	21	75 3.2 (2.5–3.9)	28	32 2.8 (1.9–3.7)	18	43 3.5 (2.5–4.5)	29	50 2.8 (2.1–3.6)	10	25 4.2 (2.6–5.8)
<i>Harpagophytum procumbens</i>	22	75 3.2 (2.5–3.9)	18	39 3.4 (2.4–4.4)	26	36 3.0 (2.0–3.9)	40	40 2.3 (1.6–2.9)	5	35 5.9 (4.0–7.7)
<i>Olea europaea</i>	23	75 3.2 (2.5–3.9)	27	33 2.9 (1.9–3.8)	20	42 3.5 (2.4–4.4)	24	55 3.1 (2.3–3.9)	19	20 3.4 (1.9–4.8)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	24	74 3.1 (2.4–3.8)	26	33 2.9 (1.9–3.8)	22	41 3.4 (2.4–4.4)	25	54 3.1 (2.3–3.8)	18	20 3.4 (1.9–4.8)
<i>Mentha piperita</i>	25	72 3.1 (2.4–3.8)	20	36 3.2 (2.1–4.1)	27	36 3.0 (2.0–3.9)	27	53 3.0 (2.2–3.8)	22	19 3.2 (1.8–4.6)
<i>Paullinia cupana</i>	26	72 3.1 (2.4–3.8)	14	43 3.8 (2.7–4.8)	38	29 2.4 (1.5–3.2)	14	66 3.7 (2.9–4.6)	74	6 1.0 (0.2–1.8)
<i>Malpighia glabra</i>	27	71 3.0 (2.3–3.7)	15	41 3.6 (2.5–4.6)	37	30 2.5 (1.6–3.3)	18	61 3.5 (2.6–4.3)	51	10 1.7 (0.7–2.7)
<i>Oenothera spec</i>	28	70 3.0 (2.3–3.7)	41	23 2.0 (1.2–2.8)	14	47 3.9 (2.8–4.9)	21	59 3.3 (2.5–4.2)	47	11 1.9 (0.8–2.9)
<i>Silybum marianum</i>	29	69 2.9 (2.2–3.6)	25	34 3.0 (2.0–3.9)	30	35 2.9 (1.9–3.8)	32	46 2.6 (1.9–3.3)	12	23 3.9 (2.3–5.4)
<i>Matricaria chamomilla</i>	30	67 2.8 (2.2–3.5)	34	29 2.5 (1.6–3.4)	25	38 3.1 (2.1–4.1)	26	54 3.1 (2.3–3.8)	38	13 2.2 (1.0–3.3)
<i>Citrus limon</i>	31	66 2.8 (2.1–3.5)	37	24 2.1 (1.3–2.9)	19	42 3.5 (2.4–4.4)	30	48 2.7 (2.0–3.5)	25	18 3.0 (1.7–4.4)
<i>Urtica dioica</i>	32	64 2.7 (2.1–3.4)	31	30 2.6 (1.7–3.5)	34	34 2.8 (1.9–3.7)	28	51 2.9 (2.1–3.7)	37	13 2.2 (1.0–3.3)
<i>Thymus vulgaris</i>	33	63 2.7 (2.0–3.3)	36	28 2.5 (1.6–3.3)	31	35 2.9 (1.9–3.8)	33	44 2.5 (1.8–3.2)	24	19 3.2 (1.8–4.6)
<i>Salvia officinalis</i>	34	61 2.6 (2.0–3.2)	32	22 1.9 (1.1–2.7)	35	39 3.2 (2.2–4.2)	34	43 2.4 (1.7–3.1)	29	18 3.0 (1.7–4.4)
<i>Cassia senna</i>	35	60 2.5 (1.9–3.2)	43	29 2.5 (1.6–3.4)	24	31 2.6 (1.7–3.4)	37	43 2.4 (1.7–3.1)	28	17 2.9 (1.5–4.2)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	36	60 2.5 (1.9–3.2)	38	24 2.1 (1.3–2.9)	28	36 3.0 (2.0–3.9)	39	41 2.3 (1.6–3.0)	23	19 3.2 (1.8–4.6)
<i>Carum carvi</i>	37	59 2.5 (1.9–3.1)	22	35 3.1 (2.1–4.0)	43	24 2.0 (1.2–2.7)	31	46 2.6 (1.9–3.3)	36	13 2.2 (1.0–3.3)
<i>Hypericum perforatum</i>	38	59 2.5 (1.9–3.1)	29	31 2.7 (1.8–3.6)	39	28 2.3 (1.5–3.1)	35	43 2.4 (1.7–3.1)	31	16 2.7 (1.4–4.0)
<i>Lavandula angustifolia</i>	39	57 2.4 (1.8–3.0)	40	23 2.0 (1.2–2.8)	32	34 2.8 (1.9–3.7)	36	43 2.4 (1.7–3.1)	35	14 2.4 (1.1–3.5)
<i>Ribes nigrum</i>	40	53 2.3 (1.7–2.8)	42	22 1.9 (1.1–2.7)	36	31 2.6 (1.7–3.4)	38	41 2.3 (1.6–3.0)	41	12 2.0 (0.9–3.1)

<sup>a</sup>Products ordered according to the consumer distribution of the overall top-40 used botanicals (unweighted ranking).

<sup>b</sup>Ranks show the shifts of the botanicals in the position of the overall 1–40 unweighted ranking when stratified by gender and age group.

doi:10.1371/journal.pone.0092265.t013



## I.2.2 Studii privind efectele adverse ale compușilor și suplimentelor alimentare din plante

Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, Badea M, Ceschi A, Egan B, **Dima L**, Lüde S, Maggi FM, Marculescu A, Milà-Villaruel R, Raats MM, Ribas-Barba L, Uusitalo L, Serra-Majem L. *Adverse Effects of Plant Food Supplements Self-Reported by Consumers in the PlantLIBRA Survey Involving Six European Countries*. PLoS ONE 2016;11(2): e0150089. doi:10.1371/journal.pone.0150089 **ISI I.F. 3,73, SRI 2.563**

**Obiectivul** studiului a fost de a descrie efectele adverse auto-raportate de participanții la studiu, din datele colectate în cadrul proiectului PlantLIBRA 2011-2012, cu o evaluare critică a plauzibilității simptomatologiei raportate ca fiind legată de utilizare de suplimente alimentare din plante, utilizând datele din literatură și din cadrul studiului.

Din totalul de 2359 de participanți la studiu, procentul consumatorilor care au raportat efecte adverse a fost de aproximativ 3,5%. Diferențele au fost observate între țări; numărul consumatorilor care au raportat efecte adverse a variat între 5 și 6% din totalul intervievaților din trei țări (Finlanda, Germania și Spania), în timp ce numărul acestora a fost mai redus în România (2%), Italia (1% ) și Regatul Unit (0,3%).

Aproximativ 60% dintre efectele adverse au fost legate de tractul gastro-intestinal, distribuite între problemele gastrice (în care greața a fost cel mai raportat simptom) și efectele intestinale (în principal, diaree).

Sistemul nervos a fost a doua cea mai afectată zonă, cu nouă cazuri de insomnie, patru de amețeli și două de migrena. În ceea ce privește sistemul cardiovascular au fost raportate patru cazuri de tahicardie. Efectele stimulative ale plantelor ce conțin cofeina pot explica insomnia și tahicardia raportate de consumatori, dar în alte cazuri, efectele au fost neașteptate. Un exemplu este insomnia cauzată de Valeriana officinalis, care este opusul efectului fiziologic obișnuit asociat

cu această plantă <sup>143,144</sup>. Ginkgo biloba a fost implicată în trei cazuri de insomnie și unul de amețală.

Părul și pielea au fost afectate în trei cazuri. Un caz de cădere a părului a fost raportat de către consumatorul 10, care și-a administrat Equisetum arvense 3 unități pe zi timp de 12 luni. Acest efect advers ar putea fi asociat cu efectul raportat al E. arvense în reducerea biodisponibilității tiaminei după consumul cronic <sup>145</sup>. Pe de altă parte, rolul deficitului de tiamină în pierderea părului a fost ipotetizat, dar insuficient documentat <sup>146</sup>. Hepatotoxicitatea, definită ca un nivel crescut al enzimelor hepatice, a fost raportată de doi consumatori care consuma orez roșu (Oryza sativa fermentat de ciuperca Monascus purpureus). Orezul roșu este utilizat pe scară largă în hipercolesterolemia ușoară, ca o alternativă "naturală" la statine. Mai multe reacții adverse au fost descrise la consumatorii care utilizează acest ingredient, cum ar fi dureri de cap, amețeli, arsuri gastrice, gaze și disconfort la nivelul tractului digestiv și ar trebui să fie utilizat cu precauție de persoanele care suferă sau care au un risc crescut de boli hepatice <sup>147</sup>. Alergiile la Allium sativum și la un SAP care conține Melissa officinalis și Olea europaea au fost raportate de doi consumatori.

O dificultate la înghițire a fost raportată de un consumator ce folosea orez roșu pentru a reduce colesterolul din sânge. Chiar dacă acest efect nu a fost anterior asociat cu orezul roșu, există unele rapoarte privind statinele (având activitate biologică similară) pentru care afectarea înghițirii a fost considerată printre posibilele simptome ale degenerării musculare <sup>148</sup>.

Tabelul 11 compară plantele cele mai răspândite implicate în efectele adverse raportate de proiectul PlantLIBRA în relație cu: 1) date din literatura de specialitate, 2) rapoartele de la Centrele de intoxicare; și în final din acest studiu.

**Tabel 11.** Plantele cele mai răspândite implicate în efectele adverse**Table 6.** Plants most frequently involved in adverse effects as reported from three sources in the PlantLIBRA project.

Review from literature [9]		Data from Poisons Centers		Self-reported adverse effects (PFS Consumer survey)	
Plant	% <sup>a</sup>	Plant	% <sup>a</sup>	Plant	% <sup>a</sup>
<i>Glycine max</i>	19.3	<i>Valeriana officinalis</i>	14.3	<i>Valeriana officinalis</i>	9.2
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	12.2	<i>Camellia sinensis</i>	6.2	<i>Camellia sinensis</i>	8.0
<i>Camellia sinensis</i>	8.7	<i>Melissa officinalis</i>	4.3	<i>Ginkgo biloba</i>	6.9
<i>Ginkgo biloba</i>	8.5	<i>Mentha x piperita</i>	4.3	<i>Paullinia cupana</i>	6.9
<i>Citrus aurantium</i>	5.1	<i>Passiflora incarnata</i>	4.3	<i>Cynara scolymus</i>	5.7
<i>Cinnamomum verum</i>	4.7	<i>Paullinia cupana</i>	4.3	<i>Echinacea spp.</i>	5.7
<i>Cimicifuga racemosa</i>	4.7	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	3.7	<i>Olea europaea</i>	5.7
<i>Echinacea purpurea</i>	4.1	<i>Ilex paraguariensis</i>	3.7	<i>Oryza sativa+ Monascus purpureus (Red rice)</i>	5.7
<i>Vitex agnus-castus</i>	3.9	<i>Panax ginseng</i>	3.1	<i>Panax ginseng</i>	5.7
<i>Hypericum perforatum</i>	3.9	<i>Citrus aurantium</i>	2.5	<i>Equisetum arvense</i>	4.6
<i>Panax ginseng</i>	3.3	<i>Cynara scolymus</i>	2.5	<i>Allium sativum</i>	3.4
<i>Valeriana officinalis</i>	2.8	<i>Dioscorea villosa</i>	2.5	<i>Foeniculum vulgare</i>	3.4
<i>Vitis vinifera</i>	2.8	<i>Allium ursinum</i>	1.9	<i>Glycine max</i>	3.4
<b>Total cases</b>	<b>492</b>	<b>Total cases</b>	<b>161</b>	<b>Total cases</b>	<b>87</b>

<sup>a</sup>number of counts/total cases

doi:10.1371/journal.pone.0150089.t006

Este important de subliniat faptul că revizuirea din literatura de specialitate nu a separat cazurile datorate plantelor utilizate ca suplimente alimentare sau medicamente tradiționale, așa cum a fost cazul celorlalte două revizuirii de date. Mai mult, datorită numărului foarte mare de plante din SAP, revizuirea literaturii științifice a inclus "doar" 66 dintre cele mai frecvent consumate plante. Listele de plante cele mai raportate de Centrele de intoxicare și de studiul consumatorilor sunt similare, împartasind cinci din cele 13 plante dintre care *Valeriana officinalis* și *Camellia sinensis* se aflau în primele două poziții. Mai mult decât atât, o poziție similară în clasament a fost ocupată și de *Paullinia cupana* (guarana), *Cynara scolymus* (anghinare) și *Panax ginseng* (ginseng chinezesc).

### Concluzii

Cazurile de efecte adverse descrise au fost auto-raportate și, prin urmare, fără dovezi clinice justificative; acordul cu datele publicate în lucrările științifice și, în special, cu studiul realizat de proiectul PlantLIBRA în rândul centrelor de intoxcare, permite următoarele concluzii:

1. După cum s-a raportat anterior, efectele adverse severe legate de SAP sunt destul de rare
2. Simptomele adverse ușoare sau moderate pot fi prezente, dar majoritatea nu necesită suport clinic.

3. Datele raportate în această lucrare confirmă faptul că unele plante sunt mai frecvent implicate în efecte adverse decât altele și pot ajuta medicii de familie, printre alți profesioniști din domeniul sănătății, să conștientizeze posibilele consecințe ale utilizării în creștere a suplimentelor alimentare care conțin plante.
4. Aceste informații ar putea fi, de asemenea, utilizate pentru a educa publicul cu privire la posibilitatea efectelor adverse asociate cu consumul acestor suplimente alimentare.

## I.2.3 Studii privind beneficiile suplimentelor alimentare din plante

### Studiul plantelor cu proprietăți antiinflamatorii

Dell'Agli M, Di Lorenzo C, Badea M, Sangiovanni E, Dima L, Bosisio E, Restani P. Plant Food Supplements with Anti-Inflammatory Properties: A Systematic Review (I). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2013;53(4):403-13. doi: 10.1080/10408398.2012.682123. ISI I.F. 5.548, SRI 4.895

Inflamația este primul răspuns al organismului la infecție sau rănire și este esențial atât pentru imunitatea înăscută, cât și pentru cea adaptativă. Aceasta poate fi considerată ca parte a răspunsului biologic complex al țesuturilor vasculare la stimuli nocivi, precum agenții patogeni, celulele dăunătoare sau iritanții. Inflamația necontrolată duce deseori la boli cronice, cum ar fi artrita, tulburările autoimune, afecțiunile degenerative ale articulațiilor, reumatismul, ateroscleroza, diabetul și chiar cancerul.

O cascadă de evenimente biochimice se propagă și maturează răspunsul inflamator, implicând sistemul vascular local și sistemul imunitar și diferite celule din țesutul rănit. Inflamația prelungită, cunoscută sub numele de inflamație cronică și caracterizată prin dezvoltarea răspunsurilor imune specifice umorale și celulare la agenții patogeni, conduce la o degenerare progresivă a țesutului și la apariția fibrozei <sup>149</sup>. O serie de mediatori participa la procesul inflamator; unii sunt eliberați imediat (i.e., histamina, serotonina, etc.), alții sunt sintetizați și eliberați în scurt timp (prostaglandine, leucotriene, factorul de activare al plachetelor, etc.), altele necesită sinteza „de novo” (citokine, molecule de adeziune, etc.). Câteva citokine cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), interferonul (IFN), interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) sau liganzii receptorilor toll-like cooperează pentru a induce expresia genică a promotorilor specifici. Inducerea majorității acestor gene este dependentă de prezența situsurilor de legare pentru factorul nuclear kB (NF-kB). Factorii de transcripție NF-kB reglează genele implicate în multe aspecte ale răspunsului inflamator <sup>150</sup>. Ca răspuns la o varietate de stimuli proinflamatori, cum ar fi citokinele (de exemplu,

TNF, IL-1 $\beta$ ) sau stresul oxidativ, factorul de transcripție NF-kB induce genele proinflamatoare care codifică sinteza citokinelor, chemokinelor, moleculelor de adeziune celulară vasculară-1 (VCAM-1), molecule de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) și E selectina, ciclooxigenază-1 (COX-1) și 2, sintetaza oxidului nitric inductibil (iNOS) și metaloproteinaze (MMP), incluzând MMP-9. Cu toate acestea, expresia excesivă și prelungită a mediatorilor proinflamatori ar putea fi dăunătoare pentru gazdă; prin urmare, căutarea compușilor care sunt capabili să interfereze cu aceste mecanisme prin prevenirea unei inflamații prelungite ar putea fi utilă pentru sănătatea umană. Regnul vegetal a dezvoltat o multitudine de metaboliți secundari, dintre care mulți sunt recunoscuți ca instrumente utile pentru menținerea sănătății umane. Metaboliții secundari, pentru care sunt raportate proprietăți antiinflamatorii, aparțin clasei chimice de alcaloizi <sup>151</sup>, cumarine <sup>152</sup>, flavonoide <sup>153</sup>, polifenoli <sup>154</sup> și derivați triterpenici <sup>155</sup>.

O parte a proiectului PLANTLIBRA a fost dedicată metodologiei de evaluare a beneficiilor pentru SAP, aplicație și validare. Primul pas a fost acela de a examina dovezile pentru beneficiile SAP din studiile epidemiologice, clinice și intervenționale. Au fost identificate o serie de afecțiuni patologice, în care SAP sunt utilizate în mod obișnuit, inflamația fiind una dintre acestea.

**Scopul** acestei analize sistematice a fost de a rezuma și de a evalua în mod critic dovezile pentru sau împotriva eficacității SAP sau a substanțelor (compuși sau alimente) importante pentru SAP pentru a face față bolilor inflamatorii. Au fost luate în considerare zece plante, în urma realizării unei liste prestabilite, prin consens între parteneri: *Olea europea* L., *Camellia sinensis* L., *Vitis vinifera* L., *Boswellia serrata* Roxb., *Matricaria recutita* L., *Symphytum officinalis* L., *Calendula officinalis* L., *Curcuma longa* L., *Urtica dioica* L., și *Harpagophytum procumbens* L. În această primă publicație s-au sintetizat datele referitoare la *Olea europea* L., *Camellia sinensis* L., *Vitis vinifera* L. și *Matricaria recutita* L., plante utilizate frecvent și ca produse alimentare.

### **Metodologie:**

Au fost analizate sistematic studii epidemiologice și studii clinice intervenționale utilizând SAP. Căutările de literatură electronică au fost efectuate utilizând următoarele baze de date:

biblioteca Cochrane, Scifinder Scholar, Embase și Pubmed din 1970 până în 2010. Calitatea metodologică a studiilor a fost evaluată de doi autori (MDA și CDL) pe baza calității prezentării rezultatelor, a prezenței sau nu a unei analize statistice adecvate, a unui design experimentat bine caracterizat. Doi evaluatori independenți au evaluat lucrările; dezacordul a fost rezolvat prin discuții între evaluatori. Un studiu a fost inclus dacă ambii evaluatori au fost de acord că îndeplinește toate criteriile de includere.

Căutarea după titlu și abstract a găsit 1251 de publicații. După eliminarea duplicatelor și aplicarea criteriilor de includere / excludere descrise mai sus, numărul final de lucrări a fost de 91. Aceste publicații au fost încărcate în baza de date, iar procesul de intrare / ieșire a condus la 42 de publicații acceptate și utilizate pentru această revizuire sistematică.

Calitatea metodologică a studiilor a fost evaluată independent de doi examinatori utilizând scorul Jadad <sup>156</sup>. O atenție deosebită a fost acordată prezenței unei analize statistice adecvate și a unui proiect experimental bine caracterizat; alte criterii de evaluare a calității s-au bazat pe recomandările din The Cochrane Handbook of Reviews Systematic Interventions (Cochrane Collaboration, 2008) și din declarația CONSORT pentru medicina pe bază de plante<sup>157</sup>. Aceleași criterii au fost utilizate pentru evaluarea calității studiilor epidemiologice.

## **Rezultate și discuții**

### *Vitis vinifera* L.

Au fost găsite 13 publicații: patru studii au descris efectul obținut prin utilizarea strugurilor <sup>158-163</sup> trei cu semințe <sup>164-166</sup> și unul cu frunze de struguri <sup>167</sup>. Studiile care raportează activitatea biologică a vinului roșu au fost excluse în mod voluntar deoarece nu este utilizat ca supliment alimentar, iar prezența alcoolului a fost considerată factor de confuzie .

Au fost investigați aproape 20 de biomarkeri inflamatorii incluzând molecule de adeziune, citokine, proteine C reactive (CRP), prostaglandine, oxid nitric (NO), derivați de tromboxan și markeri de stres oxidativ, cum ar fi malonil dialdehida (MDA). Subiecții recrutați în studii care au raportat beneficii au fost 608 față de 84, fără beneficii. În studiile care au investigat

obiectivele finale, numărul de subiecți recrutați care au raportat beneficii a fost de 492 față de 0 subiecți fără beneficii.

Căutarea a evidențiat faptul că în majoritatea studiilor numărul de subiecți este limitat, iar tipul de tratament este eterogen, deoarece acestea au fost realizate cu SAP de compoziție diferită, adică: fructe întregi, suc de fructe, semințe sau coaja de fructe. În plus, studiile epidemiologice nu sunt disponibile (vezi mai jos). Prin urmare, chiar dacă datele disponibile sunt promițătoare, este de dorit să se efectueze alte studii pentru a le evalua eficacitatea.

#### *Camellia sinensis L.*

Frunzele de *Camellia sinensis L.* pot fi folosite pentru prepararea ceaiului verde sau negru. Efectul *Camellia sinensis L.* asupra biomarkerilor inflamației a fost investigat extensiv: 19 studii au arătat efectul ceaiului verde <sup>168-184</sup>, 6 studii pentru ceaiul negru <sup>185-190</sup>, în timp 4 studii clinice au studiat ambele preparate <sup>191-194</sup>. În ceea ce privește ceaiul verde și biomarkerii, studiile care au raportat beneficii la 552 subiecți față de 389 la care nu s-a observat niciun efect. În mod similar, studiile care au raportat efectul ceaiului verde asupra obiectivelor finale au raportat 539 subiecți cu beneficii față de 419 fără beneficii. În studiile referitoare la ceaiul negru, numărul de subiecți recrutați în studii care nu au raportat beneficii au fost mai mari atât la cele care investighează schimbarea biomarkerilor (334 vs. 129), cât și la cele ce investighează obiectivele finale (268 vs. 0).

În ciuda a 29 de studii găsite, datele disponibile sunt încă mult contradictorii. În ceea ce privește ceaiul verde, numai nivelurile MDA și stresul oxidativ au fost afectate pozitiv. Alți biomarkeri ai inflamației au rămas neafecțați sau diminuați la un număr limitat de subiecți. De asemenea, trebuie remarcată eterogenitatea bolilor inflamatorii în care a fost testat ceaiul verde. Consecința este imposibilitatea de a trage concluzii cu privire la efectul antiinflamator al ceaiului verde. La ceaiul negru, toate datele sunt împotriva unei posibile activități antiinflamatorii.

#### *Matricaria recutita L.*

În documentele găsite, mușetelul a fost utilizat în principal în formule pentru aerosol / inhalare, pastă de dinți și apa gură, asadar, conform procedurii in / out, acesta a putut fi selectat



doar pe hârtie<sup>195</sup>. Acest studiu a recrutat 255 de copii cu diaree acută. A fost înregistrată o reducere a duratei diareei și frecvenței scaunului, considerată ca fiind obiective finale. Nu au fost raportate studii la om cu privire la efectul muștelului asupra biomarkerilor inflamatorii. În ciuda utilizării tradiționale pe termen lung a muștelului pentru tulburările gastrointestinale inflamatorii, studiile cu muștel ca SAP ce abordează această stare sunt inexistente, cu excepția celui selectat pentru această revizuire. Având în vedere absența studiilor epidemiologice (a se vedea mai jos), acest subiect solicită studii bine concepute, axate pe inflamația gastrointestinală.

#### *Olea europea L.*

Nu s-au găsit studii privind utilizarea frunzelor de *Olea europaea*. Toate studiile (n = 6) efectuate cu *Olea europaea* și selectate prin procesul in / out au fost direcționate pentru a evalua efectul consumului de ulei de măsline asupra sănătății umane. Cinci studii pe un total de 985 de subiecți au investigat o varietate de biomarkeri inflamatori<sup>196,197</sup>. Rezultatele au arătat că nivelurile de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 și E-selectina, izoprostan și IFN- $\gamma$  au fost modificate prin tratament. Alți biomarkeri nu s-au schimbat. Un studiu unic<sup>198</sup> a raportat o reducere a durerii evaluată de sistemul de notare DAS-28 (Disease Activity Score-28) și o îmbunătățire a calității vieții determinată de HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Index Disability Index) la 105 subiecți cu artrită. Cu toate acestea, numărul de subiecți recrutați este insuficient pentru a susține eficacitatea. Ca un comentariu general, sunt necesare mai multe studii înainte ca un efect antiinflamator să poată fi revendicat pentru uleiul de măsline.

#### *Studii epidemiologice*

În căutarea bibliografică s-au obținut 24 de lucrări pentru *Vitis vinifera L.*, 144 de lucrări pentru *Camellia sinensis L.*, 23 de lucrări pentru *Matricaria recutita L.* și 48 de lucrări pentru *Olea europea L.* Prin aplicarea criteriilor de excludere, 13 studii referitoare la *Camellia sinensis L.* și 5 la *Olea europea L.* au fost acceptate prin procesul in / out și utilizate pentru această revizuire. Nici un studiu nu a putut fi acceptat pentru *Vitis vinifera* și *Matricaria recutita*.

Principalele efecte investigate prin studii epidemiologice în legătură cu consumul de SAP au fost markerii biologici ai inflamației și ai riscului de gastrită atrofică, artrită reumatoidă și alte condiții diferite de la un studiu la altul. Trei studii transversale au investigat relația *Camellia sinensis* L. (ca și ceai verde sau negru) <sup>199-201</sup> cu CRP <sup>199</sup> pe 1031 de bărbați sănătoși din Belgia și au găsit o corelație semnificativă între consumul de ceai negru și CRP cat și, de asemenea, cu amiloidul seric A și haptoglobină. Nivelurile fibrinogenului nu au fost diferite între consumatorii de ceai obișnuit și cei care nu au consumat acest produs. Celelalte două studii, unul pe 10325 bărbați și femei în vârstă de 49-76 ani în Japonia <sup>202</sup>, iar celălalt în SUA, pe 8335 subiecți  $\geq 19$  ani <sup>203</sup> nu au găsit corelații între consumul de ceai și CRP seric. Un studiu prospectiv de cohortă în SUA a constatat că aportul de 2 sau mai multe cești pe zi a avut tendința de a fi asociat cu concentrații mai mari de adiponectină la femeile diabetice, dar asocierea a rămas nesemnificativă după ajustarea stilului de viață și a covariatelor istoricului medical ( $p = 0,07$ ) <sup>204</sup>.

Referitor la modificarea biomarkerilor inflamatori, tendința generală susține că, consumul de *Camellia sinensis* L. nu afectează în mod semnificativ acești parametri (22.075 subiecți recrutați în studii care nu prezintă beneficii față de 1031 cu beneficii).

Rezultatele similare de disconfort sunt observate în studiile în care efectul consumului de ceai verde a fost investigat la pacienții cu diferite afecțiuni inflamatorii: 15688 din subiecții care au fost recrutați în studii nu au raportat beneficii comparativ cu 2308 de rapoarte ale beneficiilor. Într-un studiu transversal efectuat în Japonia <sup>205</sup> și un studiu de caz în China <sup>206</sup>, efectul protector împotriva gastritei atrofice nu a putut fi observat decât atunci când consumul zilnic a fost foarte mare și / sau în cazul consumului îndelungat. În studiul privind 166 cazuri de gastrită și 433 controale de sănătate în China, consumatorii de ceai verde au avut un risc de 51% mai mic de gastrită cronică decât cei care nu consumă ceai verde. În studiul efectuat în Japonia pe 636 de subiecți cu vârsta de 30 de ani sau mai mari (vârsta medie: 50,2 ani), consumul ridicat de ceai verde ( $> 10$  cani / zi) a fost asociat negativ cu riscul de gastrită atrofică, chiar și după ajustarea infecției cu *H. pylori* și a factorilor de stil de viață asociați cu consumul de ceai verde (OR = 0,63;

95% CI, 0,43-0,93) <sup>207</sup>. Într-un al treilea studiu transversal efectuat în Japonia, efectuat pe 566 bărbați, cu vârste între 50-55 de ani, asocierea dintre consumul de ceai verde și o mică scădere a riscului de gastrită atrofică cronică a fost ne semnificativă din punct de vedere statistic <sup>208</sup>.

Studiile epidemiologice descoperite pentru *Olea europea* L. au investigat efectele uleiului de măsline sau al uleiurilor vegetale parțial hidrogenate (HVO), inclusiv ulei de măsline (non-HVO) în dietă <sup>209</sup>.

Două studii de caz control efectuate în Grecia sugerează un efect protector al consumului de ulei de măsline pentru artrita reumatoidă <sup>210-211</sup>. Două studii efectuate în Spania <sup>212-213</sup> au găsit o corelație benefică între consumul de ulei de măsline și molecula vasculară de adeziune 1VCAM-1 la pacienții cu risc cardiovascular sau angina instabilă. Un studiu transversal efectuat pe femeile iraniene, a evidențiat ca un consum mai mare de uleiuri non-HVO a fost asociat cu concentrații scăzute de circulație ale serului amiloid A, TNF, CRP și sICAM-1; su toate acestea, consumul de ulei de măsline nu a fost investigat separat de alte uleiuri non-HVO în acest studiu.

Având în vedere datele disponibile din studiile epidemiologice și intervenționale / umane, consumul de ulei de măsline are suficient credit pentru necesitatea altor studii în a-i susține eficacitatea. În schimb, pentru ceaiul verde, atât studiile intervenționale / umane cât și cele epidemiologice nu susțin reducerea factorilor implicați în dezvoltarea stărilor inflamatorii.

Bolile despre care s-a discutat în cadrul prezentei revizuirii cu privire la SAP sunt osteoartrita, pancreatita cronică, colita ulcerativă, diabetul de tip 2 și inflamația asociată bolilor cardiovasculare și renale. Dintre studiile revizuite, 43% au fost efectuate pe subiecți sănătoși.

Rezultatul procesului de evaluare a indicat necesitatea unor studii bine controlate randomizate pentru *Matricaria recutita* L., *Vitis vinifera* L. și uleiul de măsline. Pentru aceste SAP, deși studiile sunt insuficiente, toate rezultatele sprijină un efect pozitiv. În schimb, în timp ce beneficiile potențiale ale ceaiului verde au fost raportate într-o gamă largă de domenii de sănătate și în special în sindromul metabolic <sup>214</sup>, consumul de ceai verde nu pare să afecteze în mod semnificativ inflamația.

Dezavantaje majore care împiedică evaluarea efectului benefic asupra sănătății sunt caracterizarea insuficientă a SAP și eterogenitatea dozării și timpul de expunere între studii. Mai multă uniformitate a organului țintă ar fi recomandabilă, deoarece este dificil să se compare un efect asupra creierului cu cel asupra tractului gastrointestinal. În cazul în care este posibilă identificarea componentelor active potențiale din SAP, aceste niveluri ar trebui raportate pentru a permite o metaanaliză viitoare stratificată. Intervențiile trebuie efectuate pe o durată de timp suficientă pentru a observa o modificare a punctului final măsurat. Studiile trebuie controlate pentru întreaga durată a intervenției, iar efectul placebo trebuie inclus. Utilizarea unor controale exclusiv pozitive unde un efect placebo ridicat poate fi așteptat în mod rezonabil, poate fi înșelător. Metabolismul substanțelor active suspectate trebuie luat în considerare în timpul proiectării, randomizării și analizei studiului. Utilizarea unei analize statistice adecvate trebuie să fie considerată o prioritate pentru a evalua buna calitate a activității.

În concluzie, s-a evidențiat în urma studiului realizat necesitatea efectuării de studii pe o populație mai omogenă și un număr mai mare de subiecți.

Di Lorenzo C, Dell'Agli M, Badea M, **Dima L**, Colombo E, Sangiovanni E, Restani P, Bosisio E. Plant Food Supplements with Anti-Inflammatory Properties: A Systematic Review (II). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2013; 53(5): 507-516. doi:10.1080/10408398.2012.691916. ISI I.F. 5.548, SRI 4.895

În continuarea lucrării de cercetare anterioare, **scopul** prezentei analize sistematice a fost de a evalua în mod critic dovezile din studii epidemiologice și trialuri clinice intervenționale care susțin sau nu eficacitatea SAP care conțin *Urtica dioica* L., *Symphytum officinalis* L., *Calendula officinalis* L., *Curcuma longa* L., *Boswellia serrata* Roxb. Ex Colebr., și specii botanice din specia *Harpagophytum procumbens* L.

### ***Urtica Dioica* L.**

*Urtica dioica* L. este listată în monografiile *Deutsches Arzneibuch* sau *Pharmacopoeia Helvetica* și *ESCOP* sub formă de frunze, plante medicinale (flori uscate) sau rizomi și rădăcini uscate. Patru publicații despre urzică au îndeplinit criteriile de includere / excludere, iar trei din patru au fost acceptate pentru revizuirea sistematică prezentă: frunzele au fost utilizate într-un studiu, planta liofilizată în capsule de gelatină în a doua, iar a treia a fost efectuată pentru a testa *Phytalgic*, o asociere între *Urtica dioica* L. (partea de plantă folosită nu a fost specificată), ulei de pește bogat în acizi grași omega-3 și omega-6, zinc și vitamina E. Chrubasik și colab. (1997) <sup>215</sup> a măsurat proteina C reactivă și a evaluat răspunsul la durere prin testul WOMAC la 36 de subiecți cu artrită acută și la care nu s-a evidențiat niciun efect. În studiile care au raportat parametri finali, numărul subiecților care au raportat beneficii a fost de 150 față de 36 de subiecți fără beneficii. Un răspuns pozitiv a fost observat asupra rinitei <sup>216</sup>, a durerii <sup>217</sup> și a afectării fizice cauzate de artrită <sup>218</sup>. Scăderea consumului de medicamente analgezice <sup>219</sup> a fost un alt parametru pentru evaluarea efectelor benefice. Astfel, căutarea a evidențiat clar o documentație extrem de limitată și lipsa numărului de subiecți. Chiar dacă datele disponibile privind parametri finali sunt promițătoare, evaluarea eficacității necesită alte studii.

### ***Harpagophytum Procumbens* L.**

Rădăcina ghearei diabolului este compusă din tuberozitățile taiate și uscate și rădăcinile secundare de *Harpagophytum procumbens* L. S-au inclus șase studii. Un studiu <sup>220</sup> a recrutat 25 de participanți și nu a raportat niciun efect al ghearei diabolului asupra biomarkerilor inflamației (PGE2, TXB2, LTB4 și 6-ceto-PGF1 $\alpha$ ). Lipsa efectului inhibitor al ghearei diabolului asupra biosintezei prostanoizilor a fost interpretată ca fiind pozitivă, deoarece efectele adverse asociate frecvent cu AINS nu sunt de așteptat în utilizarea *Harpagophytum procumbens*. În studiile (n = 5) care au evaluat parametri finali, s-a observat un răspuns pozitiv: 502 subiecți au prezentat beneficii asupra durerii cronice a spatelui și în invaliditatea cauzată de osteoartrita genunchiului. Mai multe studii, care nu au reușit să îndeplinească criteriile de includere pentru această recenzie sistematică, tind să indice eficacitatea lui *Harpagophytum procumbens* în tratarea afecțiunilor menținute de procesele inflamatorii. Cu toate acestea, două revizuri sistematice <sup>221</sup> ale studiilor clinice randomizate controlate privind medicamentele pe bază de plante pentru dureri de spate au raportat rezultate contradictorii: dovezi puternice, dovezi moderate sau placebo pentru tratamentul episoadelor acute de durere cronică de spate cu extract de gheara diabolului. Având în vedere utilizarea tradițională pe termen lung a acestei plante în Africa de Sud pentru tulburări inflamatorii, datele existente justifică investigații ulterioare.

### ***Curcuma Longa* L.**

Turmericul constă din rizomii opăriți și uscați de *Curcuma longa* L. Majoritatea studiilor au fost efectuate utilizând extracte bogate în curcuminoide sau curcumină care sunt considerate principiile active ale turmericului; utilizarea rizomului ca tinctură este documentată într-un singur studiu <sup>222</sup>. Cele două studii incluse au fost efectuate utilizând *Curcuma longa* L. în combinație cu *Boswellia serrata* Roxb. <sup>223</sup>. Procesul in / out a selectat opt studii. Investigând efectul asupra biomarkerilor inflamatorii s-a concluzionat că tratamentul a redus TNF, IL-6, oxidul nitric, LTC4 și MDA. În schimb, RSE (rata de sedimentare a eritrocitelor) nu s-a schimbat după tratamentul cu turmeric <sup>224</sup>; eficacitatea tratamentului a fost considerată convingătoare numai pentru MDA, deoarece toate studiile (n = 3) au dat rezultate pozitive (în total 155 de participanți). Numărul total

de subiecți recrutați în studiile (n = 5) care au prezentat rezultate pozitive pe parametrii finali a fost de 256 versus 213 în studiile fără beneficii (n = 4). În acest stadiu, numărul de studii este insuficient pentru a susține afirmația privind activitatea antiinflamatorie a turmericului. Validarea pentru utilizarea de turmeric merită studii suplimentare.

### ***Boswellia Serrata Roxb. Ex Colebr***

Tămâia indiana (salai guggal) este o rășina oleo-gumică a *Boswellia serrata* Roxb. Ex Colebr utilizată în sistemul de medicină Ayurvedic pentru bolile degenerative ale articulațiilor. În urma căutării au fost găsite șapte publicații care au raportat efectul pozitiv al *Boswellia serrata* asupra mai multor biomarkeri cum ar fi oxidul nitric, MDA, LTC4, metalloproteaza-3, numărul de eozinofile, infiltrarea leucocitelor etc.; în schimb, au fost observate rezultate controversate pentru RSE și numărul de leucocite. Cu toate acestea, într-o perspectivă generală, șase studii au raportat beneficii, cu un număr total de subiecți mult mai mare în ceea ce privește numărul de subiecți care nu prezintă beneficii (308 vs 72). Numărul de subiecți care au participat la cele nouă studii care au prezentat rezultate pozitive pe parametrii finali a fost de 443 comparativ cu 82 de subiecți din cele două studii fără beneficii. Durerea este simptomul care pare să răspundă mai bine la tratament: 353 subiecți din șapte studii au prezentat o reducere a durerii după tratament.

Ernst (2008) <sup>225</sup> a efectuat o analiză sistematică din toate studiile clinice randomizate cu extracte de *Boswellia serrata* și a concluzionat că dovezile privind eficacitatea sunt încurajatoare, dar nu convingătoare.

În ceea ce privește studiile epidemiologice, s-au găsit 38 de lucrări pentru *Boswellia serrata* Roxb .; 23 pentru *Harpagophytum procumbens* L. și *Urtica dioica* L .; 16 pentru *Symphytum officinalis* L .; 12 pentru *Curcuma longa* L .; Și 8 pentru *Calendula officinalis* L, dar niciunul dintre acestea nu au corespuns criteriilor de selecție.

Cu excepția *Boswellia serrata*, pentru toate celelalte produse botanice luate în considerare în această analiză sistematică, există o monografie ESCOP cu indicația de utilizare <sup>226</sup>. Gălbenelele sunt indicate pentru tratamentul inflamațiilor minore ale pielii și mucoasei și pentru vindecarea

rănilor minore, iar administrarea orală nu este luată în considerare. Utilizarea gălbenelelor ca SAP trebuie să fie complet investigată. *Symphytum* (tătăneasa) nu trebuie consumat ca supliment alimentar datorită prezenței alcaloizilor pirolizidici toxici. În Germania este limitat la utilizarea externă<sup>227</sup>, iar doza zilnică este limitată la maxim 100 µg pe zi. O fracție considerabilă de alcaloizi de pirolizidină aplicați extern este absorbit prin piele (0,1-0,4%) și a fost detectat în urină<sup>228</sup>. Turmericul este indicat pentru tulburări digestive ușoare și disfuncții biliare minore. Numai gheara diavolului și frunza de urzică / planta au indicații pentru tratamentul tulburărilor articulare degenerative.

Condițiile împotriva cărora au fost utilizate SAP discutate în prezenta analiză au inclus osteoartrita, durerea cronică a spatelui și ulcerul.

Rezultatul procesului de evaluare a indicat necesitatea unor studii bine controlate și randomizate pentru *Urtica dioica*, *Harpagophytum procumbens* și *Boswellia serrata*. Pentru aceste produse botanice, deși studiile sunt insuficiente, toate rezultatele sprijină un efect pozitiv. *Curcuma longa* nu pare să afecteze semnificativ afecțiunile inflamatorii. Chiar dacă unii biomarkeri inflamatori au fost reduși prin tratament, efectul asupra parametrilor finali nu arată o diferență semnificativă între subiecții care raportează beneficii și subiecții care nu au niciun beneficiu.

Dezavantaje majore care împiedică evaluarea efectelor benefice asupra sănătății sunt caracterizarea insuficientă a SAP și eterogenitatea dozării, timpul de expunere între studii, mărimea mică a eșantionului și raportarea incompletă a datelor. Dacă se oferă informații despre compoziția fitochimică a unui preparat și despre conținutul ingredientului activ, este dificil să se evalueze eficacitatea plantei sau să se facă distincția între efectul placebo și efectul real datorat ingredientului activ atunci când se dozează în mod corespunzător.

În cazul în care este posibilă identificarea componentelor active potențiale în cadrul SAP, aceste niveluri ar trebui raportate pentru a permite o metaanaliză stratificată viitoare. Intervențiile trebuie efectuate pe o durată de timp suficientă pentru a observa o schimbare a parametrului final măsurat. Studiile trebuie controlate pentru întreaga durată a intervenției, iar efectul placebo trebuie



inclus. Utilizarea unor controale exclusiv pozitive în cazul în care un efect placebo ridicat ar putea fi așteptat în mod rezonabil, pot fi înșelătoare. Metabolismul substanțelor active suspectate trebuie luat în considerare în timpul proiectării, randomizării și analizei studiului. Utilizarea unei analize statistice adecvate trebuie să fie considerată o prioritate pentru evaluarea calității bune a activității. În concluzie, în viitor, este recomandabil să se efectueze studii pe o populație mai omogenă și un număr mai mare de subiecți pentru evitarea eterogenității preparatelor din plante luate în considerare.

## I.2.4 Investigarea experimentală a efectului antiinflamator și antioxidant al compuşilor activi din plante

Najm-ur-Rahman R, Muhammad K, Arifullah; Arifullah; Zia-Ul-Haq M.; **Dima L.** Mechanism of Anti-Inflammatory and Anti-Nociceptive Actions of *Acacia modesta* in Animal Models. PAKISTAN JOURNAL OF ZOOLOGY 2015; 47(6): 1723-1730.

În pofida progreselor cercetărilor medicale moderne, multiple patologii rămân incomplet elucidate, sau fără tratament curativ. Odată cu studiile chimice, izolarea, purificarea și caracterizarea compuşilor activi din plante, interesul oamenilor de știință s-a îndreptat către medicina tradițională din diferite zone ale lumii. Este un fapt cunoscut în prezent acela că multe dintre medicamentele moderne își au originile în remedii utilizate din cele mai vechi timpuri, în practici medicale tradiționale din zone din Asia, America latină sau Africa. Studiul compuşilor activi din astfel de plante reprezintă un teritoriu extrem de vast, dar foarte generos în ceea ce privește posibilitatea descoperirii de noi posibilități terapeutice, teritoriu asupra căruia mi-am îndreptat atenția, prin studiile realizate în colaborare cu un grup de cercetători de la din Institutul de Cercetare pentru Științe Farmaceutice, Departmentul de Farmacognozie, University of Karachi, Pakistan.

*Acacia modesta* cunoscut sub numele de Phulahi și palosa este un copac de dimensiuni medii, care se găsește în regiunile deluroase din Pakistan, cum ar fi Punjab (Jhelum, gama Salt) și KPK (Dir, Swat). Toate părțile plantei sunt folosite în scopuri medicinale. Preparatele din părți ale plantei sunt utilizate în tratamentul dizenteriei bacteriene, a pielii, a infecțiilor la ochi și a altor boli sexuale cauzate de bacterii, dureri de dinți, vindecarea rănilor, ca tonic sexual, analgezic și tonic general. Ramurile sunt folosite pentru curățarea dinților ca o perie de dinți <sup>229</sup>. Analizele farmacologice au relevat potențialul hipoglicemic al semințelor <sup>230</sup> și potențialul analgezic și antiinflamator al frunzei <sup>231</sup> de *A. modesta*. **Scopul** studiului a fost de a explora potențialul

antiinflamator și analgezic al extractelor din diferite părți ale acacia modesta folosind modele experimentale in-vivo comune.

### **Materiale și metode**

Frunzele, tulpinile, coaja și rădăcina de acacia modesta au fost zdrobite și înmuiate individual în metanol (90%) timp de 15 zile, cu agitare ocazională. Maceratul a fost filtrat, reunit și evaporat prin evaporator rotativ (BUCHI Elveția) la 43 ° C sub presiune redusă. Extractele brute rezultate, lichide vâscoase groase, au fost etichetate ca extracte metanolice de frunze (MAL), tulpină (MASt), coajă (MAB) și rădăcină (MAR) și depozitate în frigider până la utilizarea în diferite protocoale experimentale.

Șoarecii au fost împărțiți în șase grupuri (n = 5). 20 μl dintr-o soluție de formalină 2% în soluție salină (0,9%) au fost injectate în laba posterioară dorsală a fiecărui individ și au fost plasati imediat în cutia de observatie. După injectarea de formalină, s-au observat două faze diferite, fază neurogenică (0-15 min) și fază inflamatorie (15-30 min) de lingere / mușcare riguroasă aabei posterioare. Cele două faze au fost înregistrate separat pentru a examina efectul medicamentului. Șoarecilor le-au fost administrate doze diferite de extracte (100, 300 și 500 mg / kg administrare orală), aspirină (administrare orală 300 mg / kg) sau diclofenac sodic (administrare intraperitoneală 20 mg / kg) cu 30 min înainte de administrarea formolinei. Numărul mediu de lingeri și mușcături pe laba injectată a fiecărui animal a fost înregistrat și considerat ca indicativ pentru nocicepție<sup>232</sup>. Rezultatele animalelor tratate au fost comparate cu grupul martor și a fost calculată inhibiția procentuală.

### **Rezultate și discuții**

În inflamația indusă de formalină, extractul de frunze, tulpini, coajă și rădăcină de acacia modesta (100, 300 și 500 mg / kg p.o.) a redus răspunsul lingei (ambele faze) la șoareci. Frunzele în doza de 100 mg au inhibat semnificativ răspunsul de lingere (54,69% și 80,58%) în ambele faze. Cu creșterea dozei, acțiunea antiinflamatorie a frunzei a scăzut. Extractele de scoarță și tulpina au demonstrat supresia dependentă de doză în răspunsul linsuluiabei. Extractul de tulpina a suprimat

în mod semnificativ ambele faze la 500 mg / kg, în timp ce coaja a dat rezultate semnificative pentru a doua fază a inflamației. Extractul de rădăcină al plantei, deși a suprimat ambele faze ale inflamației, inhibarea evidentă a fost observată la 300 mg / kg pentru faza a doua și la 500 mg / kg pentru prima fază (faza neurogenică).

Extractele au arătat inhibarea dependentă de doză a edemului. Extractul din frunze și scoarță a dat cele mai semnificative rezultate.

În inflamația indusă de formalină sunt implicate două faze diferite: faza neurogenică (prima fază), în care formalina stimulează fibrele nervoase și produce durere și faza inflamatorie (a doua fază), în care mediatorii inflamatori (histamină, serotonină, prostaglandină și bradikinină) cauzează durere<sup>233,234</sup>. Extractul de frunză a prezentat o reducere izbitoare a inflamației în ambele faze și a fost chiar superior medicamentului standard în timpul celei de-a doua faze. Extractele de tulpină și coajă de *Acacia modesta* au determinat reduceri ale inflamației dependente de doză în ambele faze și o reducere semnificativă la o doză mai mare. Extractele de rădăcină de *Acacia modesta* au prezentat, de asemenea, acțiune antiinflamatoare dependentă de doză în ambele faze ale inflamației induse de formalină, cu cele mai promițătoare rezultate la doze de 300 și 500 mg / kg. Literatura de specialitate arată că analgezicele (opioidele) cu acțiune centrală inhibă în mod egal ambele faze ale inflamației, în timp ce AINS inhibă nocicepția indusă de formalină în faza târzie<sup>235,236</sup>. Extractele din planta expuse inhibării în ambele faze indică implicarea unui mecanism central. Alte specii de acacia (*ferruginea* și *nilotica*) au fost deja raportate ca având un mecanism central de acțiune<sup>237,238</sup>. Efectul antiinflamator al *Acacia modesta* (toate extractele) a fost totuși observat predominant în faza târzie a testului, sugerând o acțiune periferică puternică.

Bazându-se pe aplicarea tradițională a preparatelor de *Acacia modesta* în tratamentul stărilor inflamatorii, a fost evaluat și potențialul antiinflamator al extractelor de frunze, tulpini, coajă și rădăcini de acacia modesta prin modelul edemului labei de șobolan (edem indus de caragenină). Extractele de frunze și coajă au arătat o reducere semnificativă a edemului labei din modelul experimental, similar cu cel observat la medicamentele de referință. Edemul indus de

caragenină se presupune a fi bi-fazic, prima fază (faza incipientă) care este mediată de serotonină și histamină (producția de edeme) și faza secundară (tarzie) în care bradykinina și prostaglandinele mențin permeabilitatea vasculară <sup>239,240</sup>. În acest studiu, faza târzie a edemuluiabei a fost predominant inhibată de toate extractele de *Acacia modesta* care demonstrează că acțiunea antiinflamatorie se datorează supresiei / inhibării activității prostaglandinei. Se știe că AINS au un mecanism clar prin care inhibă sinteza prostaglandinei, reducând astfel inflamația și edemul <sup>241</sup>. Compușii care inhibă edemul indus de caragenan pot, de asemenea, inhiba enzima ciclooxygenazei <sup>242</sup>. În ceea ce privește aceste rapoarte, deducem că acțiunea antiinflamatorie a extractelor de *Acacia* asupra inflamației (induse de caragenină) în timpul fazei târzii poate fi mediată posibil prin aceste mecanisme.

Extractele de metanol din frunze, tulpini, coaja și rădăcini de *acacia modesta* posedă proprietăți antiinflamatorii și analgezice. Investigațiile din prezentul studiu susțin existența efectelor antiinflamatorii ale plantei, de tip AINS, indicând o sursă naturală de explorat pentru dezvoltarea de noi medicamente antiinflamatorii și analgezice.

Bukhari SA, Waqas A, Rasool N, Hussain AI, Tareen RB, Zia-ul-Haq M, Moga M, **Dima L\***, Festila DG. *Biological Studies and GC/MS Analysis of Tamarix arceuthoides*. *Oxidation Communications* 2016 39(4), 2999-3011

*Tamarix arceuthoides* (Tamaricaceae) este un arbust cu înălțimea de 2-4 m cu coajă roșiatică sau roz. Planta este prezentă în locuri nisipoase în apropierea malurilor râurilor Quetta și Ziarat din Pakistan și prezentă pe plan mondial în deșerturi din Asia, Africa și Europa. Diferite specii de *Tamarix* au fost utilizate în medicina tradițională și numeroase plante din acest gen au fost studiate pentru efectele lor antimicrobiene, antioxidante, antiinflamatorii și hepatoprotectoare cum ar fi *Tamarix ramosissima*, *Tamarix hispida*, *Tamarix boveana*, *Tamarix gallica*, *Tamarix nilotica* și *Tamarix aphylla*. Numeroase substanțe fitochimice au fost identificate în specia *Tamarix*, incluzând flavonoide, fenoli, tanini, triterpenoide și constituenți volatili. Aceste substanțe fitochimice s-au dovedit a fi agenți biologic activi și pot servi drept conservanți naturali și agenți de aromatizare în alimente. *Tamarix arceuthoides*, în ciuda potențialului său medical, nu a fost încă explorat. În acest context, studiul actual a fost realizat pentru a explora efectele antioxidante, antibacteriene, biofilm-inhibitoare, anti-trombolitice și citotoxice ale uleiului fixat (UF), uleiului esențial (UE) și extractului de etanol (EEx) al *T. arceuthoides*. Atât uleiurile fixate cât și cele esențiale au fost, de asemenea, caracterizate prin profilare GC / MS (cromatografia gazoasă cuplată cu spectrometrie de masă).

Analiza GC / MS uleiurilor fixate și esențiale a fost selectată pentru caracterizarea produselor fitochimice prezente. Capacitatea antioxidantă indică procentajul de eliminare a radicalilor liberi DPPH între 43,29-64,67%.

Pentru evaluarea activităților antioxidante ale uleiului fixat (UF), uleiului esențial (UE) și extractului de etanol (EEx) al *T. arceuthoides*, s-a efectuat testul DPPH. Radicalul DPPH colorat „deep violet” își pierde culoarea și devine galben prin primirea de protoni în reacția cu speciile donatoare de hidrogen. Procentul de radicali liberi DPPH eliminați de UF, UE și EEx au fost:

49,38 ± 0,264, 64,26 ± 0,175 și respectiv 55,89 ± 0,293%. Cel mai mare procent de radicali liberi DPPH îndepărtați a fost observat pentru uleiul esențial. Acest lucru se datorează prezenței monoterpenelor oxigenate; monoterpenele oxigenate cedează protoni speciilor reactive de oxigen fără a produce radicali liberi.

Concluzia acestui studiu a fost că extractele de *T. arceuthoides* sunt compuși biologic activi. Testul DPPH a arătat că UF poate să elimine speciile de oxigen și s-a dovedit a fi un bun agent antioxidant, prin urmare, UF din extratele de *T. arceuthoides* poate fi folosit ca antioxidant. Profilul GC / MS al UE a arătat că monoterpenele și monoterpenele oxigenate constituie porțiunea majoră a *T. arceuthoides* UE care a fost de 71,16%, ambele clase având compuși care sunt activi din punct de vedere biologic. Astfel, acești compuși prezenți în UE ar putea fi implicați în protecția împotriva deteriorării oxidative ADN date de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> la ADN-ul tumoral de bovină, activitate antitrombotică, activitate antibacteriană și activitate antioxidantă. Extractul de etanol a arătat o bună activitate de inhibare a biofilmului antibacterian, cu un efect mai mic de citotoxicitate, examinată prin testul hemolitic in vitro împotriva celulelor roșii umane. În contextul acestor rezultate, diferiți compuși din *T. arceuthoides* ar putea fi utilizați după purificare în metode experimentale.

Bukhari S. A., Ali M., Anwar H, Farooq M, Ercisli S, **Dima L\***, Zia-ul-Haq M. Antioxidant potential of *cichorium intybus* and *lentinus edodes ameloriates* carbontetrachloride-induced liver toxicity. *Oxidation Communications* 2015 ;38 (4A): 2006.

În patogenia unor multiple afecțiuni, în special cronice a fost implicat stresul oxidativ. Ficatul joacă un rol deosebit de important în detoxifiere și în combaterea tipurilor reactive de oxigen și azot (ROS) produse în corpul uman în timpul stresului oxidativ. Aceste tipuri de radicali liberi (ROS) sunt generate de mecanismul de apărare antioxidant din corpul uman. La om, producția lor la un nivel corespunzător este necesară pentru a ajuta la modularea diferitelor funcții biochimice și fiziologice. Cu toate acestea, generarea lor necontrolată poate duce la diverse afecțiuni hepatice. Producția în masă a radicalilor liberi are ca rezultat peroxidarea lipidelor și conduce la deteriorări oxidative care pot perturba biomolecule, ceea ce duce la hepatotoxicitate.

Prin urmare, inhibarea generării de radicali liberi este o măsură importantă în protecția împotriva leziunilor hepatice. O ușoară variație a structurii sau funcției ficatului poate duce la probleme metabolice grave, cum ar fi hepatita, icterul, ciroza și boala hepatică alcoolică care pot afecta și alte organe ale corpului. Medicamentele sintetice utilizate pentru a vindeca astfel de afecțiuni sunt costisitoare și pot provoca efecte secundare. Fructele, legumele, nucile, condimentele și ierburile ca atare sau în formă prelucrată sunt mai eficiente ca instrumente de tratament pentru problemele hepatice și multe alte complicații conexe datorita siguranței, eficacității și rentabilității lor. Aceste substanțe botanice sunt deosebit de eficiente împotriva daunelor cauzate de radicalii liberi.

*Cichorium intybus* L.(cicoarea) și *Lentinus edodes*, o ciupercă originară din estul Asiei, sunt utilizate de către vindecătorii tradiționali în scopuri hepatoprotectoare. Deși există unele studii privind potențialul hepatoprotector al *Cichorium intybus* și *Lentinus edodes* individual, cu toate acestea, niciun studiu nu raportează efectele lor sinergice ca remediu hepatoprotector. În acest context, studiul de mai sus a fost conceput pentru a evalua potențialul hepatoprotector al *Cichorium intybus* L. și *Lentinus edodes*. Ținând cont de natura complexă a funcțiilor ficatului uman, nici un singur test nu poate oferi o imagine clară a anomaliilor funcției hepatice. Prin urmare, au fost utilizate baterii de analize pentru a evalua potențialul terapeutic al acestei terapii combinate.

Suplimentarea cu *Cichorium intybus* și *Lentinus edodes* a avut ca rezultat îmbunătățirea stării antioxidante totale, cu o scădere a stării totale a oxidantului în organism. Suplimentarea extractelor semnificative ( $p < 0,05$ ) a redus TOS în grupurile tratate.

Capacitatea antioxidantă a extractelor de *Cichorium intybus* și *Lentinus edodes* a fost evidențiată din rezultatele indicelui oxidativ din studiul actual. Proprietățile antioxidante ale extractelor din plante au demonstrat, de asemenea, impactul benefic în reducerea afectării ADN-ului datorită toxicității tetraclorurii de carbon,  $CCl_4$ . Deci, extractul acestor plante, în special *Cichorium intybus*, poate fi un bun competitor al produselor sintetice.



Rizwan K, Zubair M, Rasool N, Mahmood A, Ercisli M Zia-UI-Haq S, **L Dima**. Compositional Studies And Antioxidant Potential Of Fruit Of *Zizyphus Oxyphylla* Edgew. *OXIDATION COMMUNICATIONS* 2016 :39 (2), 1309-1322.

Cercetarea fructelor sălbatice și insuficient folosite este de importanță vitală pentru țările în curs de dezvoltare, aceste țări fiind un centru al celor mai sălbatice și mai puțin utilizate fructe. Deși aceste fructe nu sunt consumate în cantități mari, rolul lor la nivel regional nu poate fi ignorat. Consumul de fructe sălbatice crește exponențial, datorită auto-selecției consumatorilor și tendinței de a înlocui sau echilibra fructele convenționale. Aceste fructe sălbatice servesc ca supliment alimentar și medicamente în multe zone din Pakistan datorită atributelor lor senzoriale, fizico-chimice și de calitate. Se consideră că includerea fructelor în diete maximizează speranța și calitatea vieții datorită diferitelor ingrediente bioactive care îmbunătățesc capacitatea de a rezista bolii și de a spori sănătatea. O gamă largă de fructe sunt disponibile în Pakistan, care sunt consumate zilnic de persoane de toate vârstele și grupurile de venit, precum și la evenimente și festivaluri speciale. Aceste fructe sălbatice și subutilizate sunt foarte apreciate datorită costului redus, disponibilității ușoare, valorii nutriționale ridicate și prezenței constituenților bioactivi care stimulează sănătatea și imunitatea. Există un interes și o cerere revigorantă pentru alimentele funcționale care conțin astfel de fructe datorită beneficiilor lor implicite pentru sănătate.

*Zizyphus oxyphylla* cunoscut la nivel local ca Elanai, Amnui și Tukbari este o plantă sălbatică ce produce fructe, cu o reputație foarte bună datorită importanței sale medicinale și nutriționale. Diverse părți sunt folosite în mod tradițional ca remediu pentru diabet, alergie, durere reumatică, aperitiv, purificator de sânge, purgativ, sedativ, slăbiciune, obezitate, tulburări urinare, insomnie, faringită, bronșită, anemie, holeră, dizenterie și diaree. Rădăcinile și fructele sunt folosite pentru a vindeca icterul și meteorismul abdominal, în timp ce extractul de frunze este folosit ca antipiretic. Fructele sunt utilizate ca emolient și expectorant util în bronșită. Decoctul obținut după fierberea rădăcinii în apă este utilizat împotriva scabiei, a pustulelor și a diabetului. Rădăcina este folosită

pentru a trata hipertensiunea arteriala. Fructele sunt comestibile, iar frunzele sunt consumate de capre. Anterior au fost raportate activități chimice și biologice ale părților aeriene ale frunzelor. Studiul de mai sus a prezentat pentru prima dată compoziția chimică a uleiurilor esențiale și fixate din fructul *Zizyphus oxyphylla* și activitățile antimicrobiene, antioxidante și hemolitice in vitro ale extractului de metanol, ale diferitelor fracții organice și ale uleiurilor acestora.

Compoziția minerală a indicat potasiu și zinc ca elemente majore și minore în fructe. Prezența unor cantități mai mari de conținuturi minerale necesare indică faptul că aceste fructe ZO isi pot găsi un loc în suplimentele alimentare la fel ca și în preparate farmaceutice și nutriționale. Uleiul de fructe, precum și extractul metanolic brut și fracțiunile corespunzătoare au aratat o activitate antimicrobiană considerabilă. Extractele de fructe și diferitele fracțiuni conțin niveluri apreciabile de fenoli totali (7,28-138 GAE, mg / 100 g) și flavonoide totale (12,68-74,5 CE, mg / 100 g). Uleiul esențial și fixat de fructe și extracte și fracțiunile corespunzătoare au prezentat o activitate de eliminare radicală a DPPH și putere de reducere. Dintre uleiurile de fructe, extractele și fracțiunile testate, extractul de metanol și uleiul fixat au prezentat activitate antioxidantă maximă. Activitatea hemolitică împotriva eritrocitelor din sângele uman (RBC) a extractului de fructe ZO, fracțiunile și uleiurile corespunzătoare indică faptul că hemoliza procentuală a RBCs este în intervalul de 2,44-8,16%.

La nivel mondial există un interes din ce în ce mai mare al cercetătorilor, nutriționiștilor și al specialiștilor din domeniul sănătății pentru fructele sălbatice și rolul acestora în menținerea stării de sănătate și prevenirea bolilor cronice. Consumatorii la rândul lor sunt din ce în ce mai interesați, nu cer de noi arome și gusturi, dar și de compoziția lor biochimică și de potențialul antioxidant. În cercetările actuale *Z. oxyphylla*, un fruct sălbatic cultivat în Pakistan a fost cercetat prin studii de compoziție și activități biologice.

Mineralele au un rol atât curativ cât și preventiv în combaterea bolilor, pe lângă importanța lor nutrițională și alimentară. Deoarece mineralele nu pot fi sintetizate de corpul uman, ele sunt obținute din alimente și este necesar să se includă cantități adecvate de minerale în dieta zilnică

pentru a satisface cerințele organismului. Compoziția minerală a indicat potasiul și zincul ca elemente majore și minore în fructe. Acest conținut ridicat de potasiu poate fi motivul efectelor afrodisiace ale fructelor. Rezultatele sunt diferite de cele deja raportate pentru fructul ZO. Compoziția și cantitatea de conținut mineral din fruct sau din produsele derivate din fruct variază în funcție de numeroși factori cum ar fi varietatea de fructe, practicile agronomice utilizate în cultivare, cum ar fi tipul de îngrășământ și apă, precum și selectivitatea, acceptabilitatea și captarea de minerale pe culturi și plante, etapa de culegere și condițiile geologice și climatice ale zonei din care se colectează fructele și metoda utilizată pentru determinarea acestora. Aceste rezultate sugerează că fructele ZO pot furniza o cantitate adecvată de minerale pentru a satisface cerințele minerale ale organismului uman.

Nu există studii anterioare pentru compararea elementelor constitutive din uleiurile fixate. Majoritatea compușilor (terpenoizi, benzenoizi, alcooli și cetone) identificați în uleiul esențial al lui *Z. oxyphylla* sunt compuși aromatici și antimicrobieni bine stabiliți. Prin urmare, am realizat potențialul antimicrobian și antioxidant al uleiului esențial și fixat.

Rezultatele acestui studiu au arătat că dintre toate extractele de solvent, extractul metanolic de fructe a extras cea mai mare cantitate de TPC și TFC, care a demonstrat, de asemenea, cea mai mare activitate antioxidantă, măsurată prin eliminarea radicalilor DPPH. Aceasta se poate datora polarității ridicate a metanolului, în timp ce n-hexanul a demonstrat cea mai mică activitate antioxidantă, probabil din cauza polarității sale scăzute.

Prezența compușilor fenolici poate fi motivul pentru puterea de reducere. Rezultatele acestei analize indică faptul că fructele sunt o sursă bună de antioxidanți cu o putere de reducere ridicată. Rezultatele analizei antioxidante au arătat că fructul conține cantități importante de fenoli totali și flavonoide totale și a prezentat, de asemenea, o bună eliminare a IC 50 și un potențial de reducere, deci poate fi folosit ca sursă de antioxidanți.

Stabilitatea mecanică a membranei eritrocitelor sanvine este un bun indicator pentru evaluarea efectelor in vitro ale diferiților compuși în momentul screening-ului pentru

citotoxicitate. Rezultatele au indicat faptul că extractele și uleiurile sunt sigure pentru a fi folosite, deoarece hemoliza sub 10% este în intervalul de siguranță, astfel încât se poate concluziona că planta poate fi utilizată ca agent antioxidant și antimicrobian în industria alimentară.

Concluzia acestui studiu a fost că fructul conține diferite minerale majore și minore care sunt necesare pentru creșterea și funcționarea diferitelor organe și funcții ale corpului uman. Prezența diferiților compuși identificați prin analiza GC-MS a indicat că uleiul esențial și uleiul fixat pot fi potențiali candidați pentru exploatare practică ca sursă antioxidantă și antimicrobiană. Extractele și uleiurile de fructe au prezentat, de asemenea, activități puternice antimicrobiene și antioxidante

Shani KH, Zubair M, Rizwan K, Rasool N, Ercisli S, Mahmood A, Zia-Ul-Haq M, **Dima L\***, Pascu AM. Compositional studies of oil and antioxidant capacity of oil and extracts of *Diarthron vesiculosum*. *Oxidation Communications* 2015;38(3): 1252-1264.

*Diarthron vesiculosum* (Thymelaeaceae) este o plantă anuală originară din Afganistan, India, Pakistan, Kazahstan și Rusia. Planta este binecunoscută datorită proprietăților sale citotoxice, antihelmintice, insecticide și anticanceroase de către vindecătorii locali. Anterior, esterii diterpenici de dafnan: vesiculosin, isovesiculosin, toxina excoecaria, simplexin și dafnoretină au fost izolați și cercetați din extractul metanolic de semințe de *D. Vesiculosum*. Dafnerotinel găsit în *Diarthron vesiculosum* s-a dovedit ca prezintă activitate antitumorală și are efecte benefice în boala coronariană. Potențialul toxic al *Diarthron vesiculosum* este cauzat de prezența diterpenelor dafnane. Acești compuși dispun de activități farmacologice cu spectru larg, cum ar fi: efect abortiv, insecticid, anticanceros și antileucemic. În ciuda utilizării sale multifuncționale, nu există studii detaliate privind activitățile chimice și biologice ale acestei plante. **Scopul** prezentului studiu a fost de a explora potențialul antioxidant, antimicrobian, hemolitic și compoziția *D. vesiculosum* în uleiuri esențiale și fixate.

S-a încercat estimarea calitativă a diferiților constituenți activi din punct de vedere medicinal, cum ar fi flavonoide, saponine, tanini, steroli, alcaloizi și terpenoide prezente în plantă uscată de *D. vesiculosum*. Rezultatele au arătat că cele mai multe componente au fost flavonoide

( $4,05 \pm 0,01\%$ ) în fracțiunea de etil acetat, iar cele mai scăzute saponine ( $0,66 \pm 0,02\%$ ) în extractul de metanol absolut. Taninurile s-au găsit numai în extractul de metanol absolut ( $1,21 \pm 0,02\%$ ) și au fost absente în alte fracțiuni.

S-a observat o cantitate mare de conținut total de acid ascorbic în extractul metanolic absolut de plante și s-au observat valori mai scăzute în extractul apos brut (Tabelul 12).

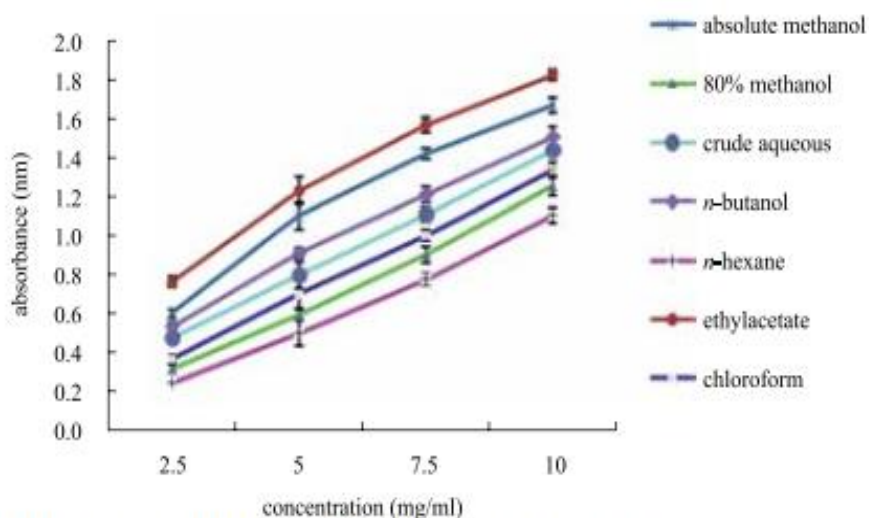
**Tabel 12.** *Continutul total fenolic și flavonoizi și capacitate antioxidantă*

**Table 2.** Percentage yield, total phenolic and total flavonoid contents and antioxidant activity<sup>a</sup>

Extracts/frac-tions	Yield (%)	TFC <sup>b</sup> (mg/100 g)	TPC <sup>c</sup> (mg/100 g)	% Inhibition of linoleic acid (% per-oxidation)	DPPH scavenging IC <sub>50</sub> (mg/ml)	Ascorbic acid contents (mg/g)
Absolute methanol	16±0.200	423.8±7.48	381.7±7.52	89.3±1.22	0.390±0.007	3.11±0.10
80% Methanol	3.54±0.004	152.7±0.66	192.1±0.53	67.1±1.09	3.16±0.001	1.17±0.01
Crude aqueous	1.17±0.002	253.2±0.85	102.0±0.39	69.7±1.04	2.261±0.001	1.07±0.55
<i>n</i> -Butanol	1.98±0.052	324.9±0.96	156.1±0.48	75.2±1.38	0.741±0.001	2.69±0.07
<i>n</i> -Hexane	4.09±0.005	99.5±0.53	79.1±0.34	65.8±1.20	21.5±0.006	2.28±0.05
Chloroform	3.13±0.011	206.5±1.17	350.1±10.5	78.1±1.47	4.56±0.001	1.99±0.03
Ethylacetate	5.27±0.093	405.6±1.08	159.9±0.49	82.7±1.23	0.932±0.001	2.47±0.13
BHT	–	–	–	92.6±1.10	0.164±0.001	–

<sup>a</sup>Values are mean ± SD of three separate experiments; <sup>b</sup>total phenolic contents calculated in mg/100 g of dry plant material are expressed as gallic acid equivalent; <sup>c</sup>total flavonoid contents calculated in mg/100 g of dry plant material are expressed as catechin equivalent.

În timp ce alte fracțiuni *n*-butanol, acetat de etil, cloroform au arătat un conținut semnificativ de acid ascorbic. Rezultatele studiului prezent au arătat că, printre toate extractele și fracțiile, extractul metanolic absolut de plante a extras cea mai mare cantitate de TPC (conținut fenolic total) și TFC (conținut total în flavonoizi), care a demonstrat de asemenea cea mai mare activitate antioxidantă măsurată prin testul de eliminare a radicalilor DPPH, inhibarea oxidării acidului linoleic și putere de reducere. Aceasta se poate datora polarității ridicate a metanolului, în timp ce fracțiunea *n*-hexan a demonstrat cea mai mică activitate antioxidantă, probabil din cauza polarității sale scăzute (Figura 7). Rapoartele anterioare au arătat că extractele metanolice din materiale vegetale oferă antioxidanți mai eficienți.



**Fig. 1.** Reducing power activity of extracts and fractions of *D. vesiculosum*

**Figura 7.** Activitatea de reducere a extractelor și fracțiilor de *D. vesiculosum*

Extractul și fracțiile plantei au avut o bună activitate antioxidantă și antimicrobiană, dar extractul metanolic a fost mai puternic ca agent antioxidant și posedă cea mai mare cantitate de conținut fenoli totali și flavonoide totale. Sunt necesare mai multe cercetări pentru izolarea constituenților responsabili de acțiunile biologice.

## CAPITOLUL II. Evoluție și realizări profesionale

### II.1 Dezvoltarea carierei profesionale

Am absolvit Facultatea de Medicină Generală a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București în anul 1997 și am debutat în cariera medicală ca medic stagiar la Spitalul Clinic de Urgență Pediatrie „Grigore Alexandrescu” București. Am continuat ca medic rezident, prin examen de rezidențiat, în specialitatea Medicină de Familie, la Spitalul Județean de Urgență din Brașov. Am urmat stagiile de pregătire în specialitatea Medicină de Familie și, ulterior, în specialitatea Farmacologie clinică. În anul 2014 am obținut, prin examen, titlul de medic specialist în specialitatea Farmacologie clinică. Din anul 2000 mi-am început cariera universitară, ocupând prin concurs postul de preparator universitar la disciplina Farmacologie, la Facultatea de Medicină a Universității TRANSILVANIA din Brașov. Ulterior am parcurs succesiv prin concurs toate treptele carierei universitare până la cea de conferențiar universitar, în anul 2015. Prima direcție de cercetare s-a conturat odată cu dobândirea calității de doctorand al Școlii doctorale a Academiei Române în specialitatea Farmacologie, sub coordonarea științifică a domnului Acad. Prof. Univ.Dr. Victor Voicu. În urma susținerii tezei cu titlul “Studiul clinic comparativ al eficacității și tolerabilității unor antipsihotice tipice și atipice” am obținut, în anul 2012, titlul de doctor în științe medicale.

Am avut ca obiective, încă de la începutul carierei universitare, angajarea intelectuală și instruirea permanentă, permanenta evoluție profesională în carieră, orientarea spre cercetarea științifică de vârf.

Am susținut, de-a lungul anilor lucrările practice și ulterior cursuri de Farmacologie generală și/sau Farmacologie clinică la toate programele de studii ale Facultății de Medicină, seminarii și cursuri de Metodologia cercetării științifice, Bioetică și deontologie medicală, atât la programele de licență, cât și, în ultimii ani la programe de Master. După o bogată activitate de

cercetare în domeniul plantelor și compușilor activi din plante, din anul 2016 susțin și cursul de Fitoterapie, pentru studenții de la Facultatea de Medicină.

Preocuparea permanentă pentru învățământul centrat pe nevoile studentului, pentru strategii și metode inovative pentru atingerea obiectivelor didactice și mai ales pasiunea și dedicarea în activitatea didactică au fost probabil cele care mi-au adus, în anul 2017 recunoașterea la nivel național, prin distincția “Profesor Bologna” pe care am primit-o în cadrul celei de a X-a ediții a Galei Profesorului Bologna, singura inițiativă națională menită să omagieze și răsplătească performanța didactică a profesorilor, prin selecție exclusiv de către studenți – cei mai îndreptățiți să recunoască și să aprecieze performanța didactică a profesorilor lor.

Din anul 2003 și până în prezent am inițiat acorduri bilaterale cu peste 15 universități din Europa (Franța, Germania, Italia, Spania, Portugalia, Grecia, Ungaria, Cehia, Polonia, Turcia) și am coordonat corelarea programelor de studiu și schimburile de studenți și de cadre didactice în calitate de Coordonator Erasmus/LLL/Erasmus PLUS pentru Facultatea de Medicină.

Ca o recunoaștere a profesionalismului de care am dat dovadă în cei 15 ani de carieră universitară, din anul 2015 am fost aleasă în funcția de Director al Departamentului de Discipline Fundamentale, Profilactice și Clinice al Facultății de Medicină.

Activitatea susținută de cercetare științifică s-a materializat prin participarea în 8 proiecte de cercetare, 4 internaționale și 4 naționale, dintre care unul în calitate de director de proiect. Am avut ocazia de a demonstra calitățile personale și profesionale, capacitatea de a lucra în echipă și eficiența în colaborările științifice, precum și de a îmi perfecționa aceste calități, prin experiența colaborării cu specialiști de vârf la nivel internațional în cadrul unor proiecte de cercetare de anvergură, la nivel european, precum proiectul de tip FP7 PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment (PLANTLIBRA).

Am avut, de asemenea, experiența elaborării de lucrări de specialitate ca rezultat al cercetării în colaborare cu specialiști de marcă din țară și din străinătate și a diseminării rezultatelor științifice, prin publicarea de capitole 7 cărți de specialitate, dintre care 2 în edituri internaționale



de prestigiu (Springer, Lambert Academic Publishing) și una în calitate de editor, a 15 articole publicate în reviste internaționale cotate ISI cu factor de impact, dintre care 9 în calitate de prim autor, 6 în reviste cu factor de impact cuprins între 3.7 și 5.6, care au acumulat un total de peste 180 de citări. Această activitate este reflectată în Google Academic, printr-un h-index = 5 și în ISI Web of Science, prin h-index de 4.

Sunt membru în organizații științifice și profesionale naționale și internaționale: Societatea Română de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie clinică, Uniunea Medicală Balcanică, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), European Behavioural Pharmacology Society, British Pharmacological Society. Tot ca o dovadă a recunoașterii activității mele la nivel internațional și ca urmare a preocupării mele și a implicării active în cercetare academică și educație în domeniul farmacologiei, din luna iunie a anului 2017 am fost aleasă în consiliul (*board-ul*) grupului de lucru pentru educație al Asociației Europene de Farmacologie Clinică și Terapeutică (EACPT).

În urma publicațiilor pe care le-am avut, am fost solicitată și activez ca recenzor pentru reviste indexate ISI (Schizophrenia Research ISI FI 3,986, American Journal of Therapeutics ISI FI 1.588, Medical Science Monitor ISI FI 1,585) sau BDI.

## II.2. Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale

Am fost doctorand al Școlii doctorale a Academiei Române în specialitatea Farmacologie, sub coordonarea științifică a domnului Acad. Prof. Univ. Dr. Victor Voicu. Am obținut, în anul 2012, titlul de doctor în științe medicale în urma susținerii tezei cu titlul “Studiul clinic comparativ al eficacității și tolerabilității unor antipsihotice tipice și atipice”. Cercetarea a abordat un domeniu de mare interes științific și practic, schizofrenia și tratamentul antipsihotic reprezentând una dintre cele mai intens studiate arii de cercetare ale psihofarmacologiei, atât la momentul realizării și susținerii tezei de doctorat, cât și în prezent. Studii efectuate în condiții clinice de rutină care să compare evoluția pacienților sub tratament cu diferitele antipsihotice existente, precum prezentul studiu, pot contribui la completarea tabloului de date, pot facilita o mai bună individualizare a tratamentului și, prin urmare, o evoluție mai bună a pacienților cu schizofrenie și afecțiuni asociate.

Originalitatea și noutățile aduse de lucrare au constat în furnizarea de date noi referitoare la aspecte mai puțin investigate în studiile observaționale, precum motivul întreruperii tratamentului, evaluarea longitudinală a evoluției în timp a satisfacției față de tratament și a percepției pacienților asupra calității vieții și a componentelor sale, sau comparația cu grupul tratat cu aripiprazol. Analiza rezultatelor studiului personal în paralel cu parcurgerea materialelor bibliografice a permis formularea unor concluzii ce au reprezentat puncte de reper cu aplicabilitate clinică în opțiunea terapeutică pentru tratamentul schizofreniei, precum și identificarea unor aspecte insuficient cercetate, care s-au constituit în direcții de cercetare pentru viitor.

Încă din primii ani ai carierei universitare am fost cooptată și integrată în colectivele de cercetare ale unor proiecte naționale și internaționale, câștigate prin competiție, dovedind, în fiecare dintre aceste proiecte capacitatea de a lucra în echipă și eficiența colaborărilor științifice. Una dintre primele linii de cercetare prin astfel de proiecte a fost aceea a efectelor toxice ale mediului asupra organismului uman, incluzând aici și efectele neuro- și psihotoxice:

### 1. Bioanalytical Methods – Linking Environmental Protection and Public Health

- 51388-IC-2-2002-1-RO-ERASMUS-MODUC-3

- Coordonator - Universitatea *Transilvania* din Braşov
  - Program SOCRATES/ERASMUS – PROG/MOD
  - Valoare proiect: 20000 Euro
  - Perioada: 2003-2004.
2. Bioanalytical Methods – Linking Environmental Protection and Public Health
- 51388-IC-1-2003-1-RO-ERASMUS-DISSUC-2
  - Program SOCRATES/ ERASMUS DISS
  - Coordonator Universitatea *Transilvania* din Braşov
  - Valoare proiect: 50 000 Euro
  - Perioada: 2004-2005
3. Noi posibilități de detecție a pesticidelor folosind rețele de biosenzori cu acetilcolinesteraze mutante
- Proiect CEEEX tip: Proiecte de Dezvoltare a Resurselor Umane pentru Cercetare, proiecte pentru tineri cercetători
  - cod proiect – 96, Nr. 1459/ 03. 04. 2006
  - Coordonator Universitatea *Transilvania* din Braşov
  - Valoare proiect: 64900 RON
  - Perioada: Aprilie 2006-dec. 2006.
4. Detecția unor compuși toxici din apă, alimente și probe biologice, folosind metode enzimatică, cromatografică și spectrale
- Proiect CEEEX tip: Proiecte de Dezvoltare a Resurselor Umane pentru Cercetare, proiecte pentru tineri cercetători
  - cod proiect –163, Nr. 5898/18. 09. 2006
  - Coordonator Universitatea *Transilvania* din Braşov
  - valoare proiect: 142000 RON
  - Perioada: Sept. 2006 -Aug. 2008

5. Investigarea geografică a determinismului methemoglobinei materne cauză a complicațiilor acute materno-fetale

- <https://www.medlife.ro/grant-cercetare>
- Coordonator Universitatea *Transilvania* din Brașov
- 2014-2016

Cercetările din cadrul proiectelor de mai sus s-au materializat prin publicarea mai multor capitole în 3 cărți de specialitate, la una dintre acestea fiind și editor, precum și articole științifice în reviste din baze de date internaționale.

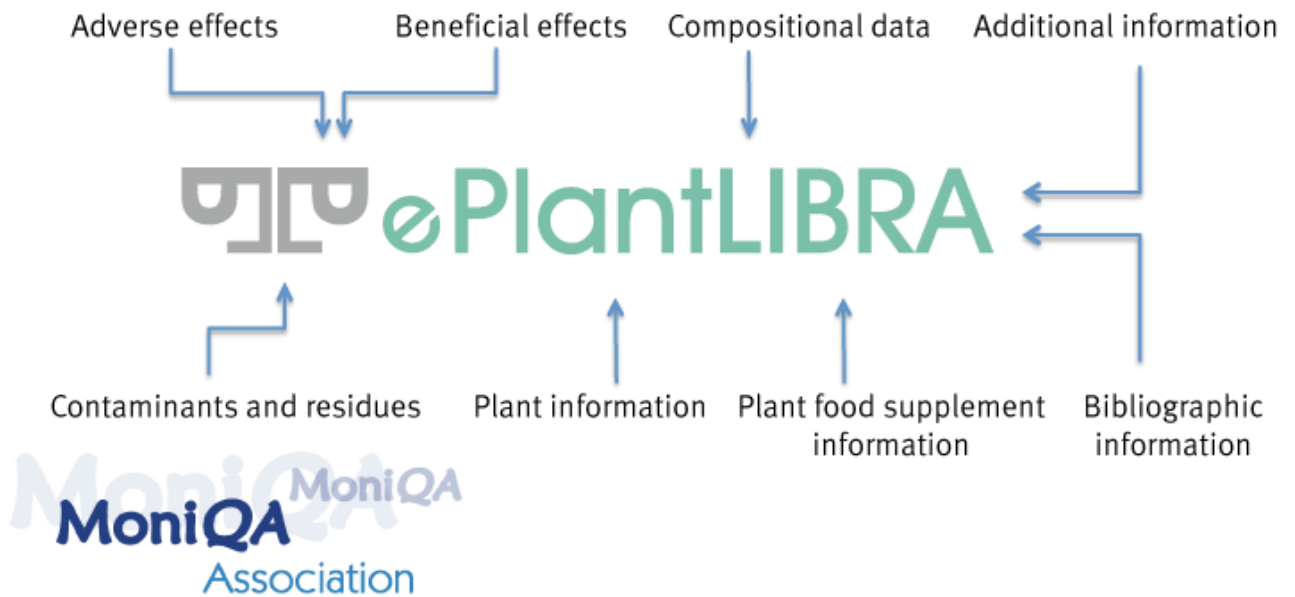
- Bioanalytical Methods for Life Sciences. Immunochemical methods. Applied Bioanalytical Methods in Medicine, Food Control and Environmental Protection, Badea M., Florescu M., Coman Gh. (Editors), Ed. Universitatii Transilvania din Brasov, Brasov, 2010, ISBN 978-973-598-724-4. Cap. 211 Oxidative status monitoring using SOD detection
- Bulletin of the Transilvania University Special Ed. for the 2nd International Conference on Trends in Environmental Education EnvEdu 2005, Series D, Badea M., Coman Gh., Dima L. (Editors), Transilvania University Press, Brașov, (2005), ISBN 973-635-392-3
- Pollutants and their Impact on Human Body, Coman, Gh., Draghici, C., (Eds.). Editura Universității Transilvania din Brasov, (2004), in seria EnvEdu, ISSN 1584-0506. Cap. 4.2.3-4.2.8.

Ulterior am beneficiat de experiența colaborării cu specialiști de vârf la nivel internațional în cadrul unor proiecte de cercetare de anvergură, la nivel european:

6. PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment (PLANTLIBRA)
  - EU FP7 245199.
  - EU COORDINATOR FP7 PROJECT- Universitatea din Milano, Italia

- Valoare totală grant - 5986297 Euro
- Perioada 2010-2014

Principalul obiectiv al proiectului internațional PlantLIBRA (Suplimente alimentare din plante: nivelul consumului, evaluarea beneficiilor și a riscurilor) a fost de a facilita utilizarea în condiții de siguranță a suplimentelor alimentare din plante sau a extractelor din plante, prin a furniza instrumente care să permită luarea deciziilor bazate pe dovezi științifice de către autoritățile de reglementare și către operatorii din lanțul alimentar. PlantLibra, proiect care a acoperit 4 continente (Europa, Asia (China), America de Sud (Argentina și Brazilia) și Africa (Africa de Sud)) și a avut 23 de parteneri din medii academice, întreprinderi mici și mijlocii, organizații industriale și non-profit, a fost structurat pentru a dezvolta, valida și difuza date și metodologii pentru evaluarea riscurilor și a beneficiilor și pentru a pune în aplicare o cooperare internațională durabilă, esențială pentru asigurarea calității plantelor importate în UE. Activitatea în cadrul proiectului s-a desfășurat în mai multe pachete de lucru (WP), contribuția personală pe care am avut-o fiind în cadrul studiilor referitoare la consumul suplimentelor alimentare din plante în 6 țări europene (WP1), al studiilor referitoare la analiza percepției consumatorilor de suplimente alimentare din plante (WP8), la studii care au analizat datele referitoare la beneficiile și riscurilor utilizării suplimentelor alimentare din plante (WP2) și la realizare unei metabaze de date, ePlantLibra, care conține informații științifice despre calitatea evaluată a suplimentelor alimentare și a plantelor, în special compușii bioactivi, informații botanice, date științifice despre efectele benefice și efectele adverse, precum și despre potențialii contaminanți (Figura 8).



**Figura 8.** Baza de date e-PlantLibra - structura

7. Healthy Europe through learning practice (HELP)

- LEONARDO DA VINCI 2011-1-GB2-LEO05-05499)

8. Studiul fitoestrogenilor și a altor extracte din plante utilizate în menopauză și în tulburările asociate acesteia

Am fost director de proiect în Grantul de Cercetare Științifică în Domeniul Medical câștigat prin competiție națională: „*Studiul fitoestrogenilor și a altor extracte din plante utilizate în menopauză și în tulburările asociate acesteia*” Finanțator: DACIA PLANT Coordonator Universitatea TRANSILVANIA din Brașov – Facultatea de Medicină. Experiența acumulată în proiectul de cercetare PLANTLIBRA mi-a permis să conduc, în calitate de director, acest proiect integrat, multidisciplinar și transdisciplinar, care a promovat cercetarea științifică de excelență în domeniul plantelor și extractelor din plante, domeniu în care există lacune în ceea ce privește cunoștințele, datele științifice exacte și instrumentele prin care potențialele beneficii să fie garantate, în condiții de siguranță consumatorilor. Tema abordată, cea a fitoestrogenilor și a altor extracte din plante utilizate în menopauză se situează într-o nișă științifică, având în vedere creșterea relativ recentă a consumului plantelor și suplimentelor alimentare din plante în scopul ameliorării problemelor de sănătate asociate menopauzei și datele științifice insuficiente

referitoare la modul de acțiune, eficacitate și siguranța administrării, sau informații despre consumatori. Obiectivul global al proiectului a fost integrarea datelor de cercetare științifică și expertiză multidisciplinară într-un domeniu unic, acela al științei plantelor. Cercetarea în cadrul acestui proiect s-a concretizat prin publicarea de lucrări și prezentarea rezultatelor la manifestări științifice din țară și străinătate (**Dima L**, Moga M, Ciuciu Z, Samota I, Pascu A. Natural Compounds With Antiestrogenic Properties. 2nd International Conference on natural products utilization:From Plants to Pharmacy Shelf, Plovdiv, 14-17 October 2015, Book of Abstracts pg. 230; Moga M, Pascu A, Badea M, Bigiu N, **Dima L**. Phytoestrogens and other plant-derived products for perimenopausal health – current level of evidence. Natural Compounds With Antiestrogenic Properties. 2nd International Conference on natural products utilization:From Plants to Pharmacy Shelf, Plovdiv, 14-17 October 2015, Book of Abstracts pg. 231.), unele dintre date fiind în curs de analiză sau publicare.

### Proiecte educaționale

9. Classic and modern methods for molecular diagnostics in human pathology
  - LLP Erasmus IP, contract: LLP-10-EIP-RO BRASOV 01
  - coordonator: Universitatea TRANSILVANIA
  - Buget 2011: 35464 Euro
10. Denumirea proiectului: Organizarea evenimentului de interes public județean - Conferința Internațională “Noi tendințe privind Sensorii-Monitorizarea-Telediagnosticul in Stiințele Vieții – NT SMT-LS-2014.
  - Contract Nr.3913 cu Consiliul Județean Brașov.
  - Beneficiar Universitatea *Transilvania* din Brașov
11. sTANDEM Standardised Language Certificate for Medical Purposes - Brașov sesiunea septembrie 2014

## II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea națională și internațională

Recunoașterea și impactul rezultatelor activității mele profesionale de până în prezent sunt ilustrate prin cărțile și articolele științifice publicate în edituri și, respectiv, reviste de specialitate naționale și internaționale, citările în reviste cotate ISI, prin prezentările la evenimente științifice internaționale, prin participările în comitetele de organizare și/sau științifice la multiple conferințe și evenimente internaționale, calitatea de membru în organizații profesionale, membru în colectivele de redacție, sau recenzor pentru reviste naționale și internaționale ISI și BDI.

Cele 15 articole publicate în reviste internaționale cotate ISI cu factor de impact, dintre care 9 în calitate de prim autor și 6 în reviste cu factor de impact cuprins între 3.7 și 5.6 au acumulat peste 180 de citări, reflectate în h-index=5 în Google Academic și 4 în ISI Web of Science.

**DIMA LORENA**  
Associate Profesor Faculty of Medicine, TRANSILVANIA University of Brasov  
Pharmacology, Pharmacognosy, Scientific Research Methodology  
Adresă de e-mail confirmată pe unitbv.ro  
Profilul meu este public

**Google Academic**

Indexuri pentru citate	Toate	Din 2012
Referințe bibliografice	186	183
h-index	5	5
i10-index	4	4

Titlu	Citat de	Anul
Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management.	44	2015
Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey	43	2014
Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review (I)	37	2013
Plant food supplements with anti-inflammatory properties: a systematic review (II)	36	2013

**Adăugați coautori**

- Mihaela Badea
- Luis Serra-Majem
- Monique Raats
- Davy Vancampfort
- Peter Manu
- Liliana Rogozea
- Muhammad Riaz
- Angela REPANOVICI
- Dr Nasir Rasool

O dovadă în plus a recunoașterii profesionalismului și nivelului științific al activității mele o constituie faptul că specialiști de marcă la nivel mondial în domeniul psihiatriei și a terapiei antipsihotice (Christoph U. Correll - profesor de psihiatrie la Hofstra Northwell School of Medicine, New York, clasat pe locul I la nivel mondial în clasamentul a 38,390 experți în domeniul medicației psihotrope, listat de Thomson Reuters ca “cea mai influentă gândire științifică în domeniul



psihiatriei” 2014-2016, Peter Manu - profesor la Albert Einstein College of Medicine și Hofstra University, New York, SUA, Marc De Hert - profesor la Univ. Psychiatrisch Centrum KU Leuven, Belgia) au acceptat participarea mea la elaborarea în colaborare a articolului științific publicat în **Acta Psychiatrica Scandinavica** în anul 2015, *Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management*. Articolele științifice publicate ca urmare a cercetărilor din cadrul proiectului european FP7 PlantLIBRAP sunt, de asemenea, rezultatul colaborării directe și de succes cu profesori și cercetători de marcă din diferite universități europene în domeniul farmacologiei, farmacognoziei, sau al consumului de suplimente alimentare.

Am prezentat un număr important de lucrări la simpozioane și conferințe naționale și internaționale și următoarele prezentări invitate în plenul unor manifestări științifice internaționale

- The International PlantLIBRA Conference “Integrating botanical science for safer products. Quality, intake patterns, benefits and risk assessment of plant food supplements”, Viena, Austria, 12-14 Mai 2014, lucrarea: The use of PFS containing Ginkgo biloba in Europe – reason of use, consumer behaviours and perceptions of benefits: The PlantLIBRA study.
- „700 ANNI DE „LA SAPIENZA”. DALLE CELLULE STAMINALI ALLA SALUTE MENTALE - Convegno dei Docenti Europei del Programma Socrates/Erasmus della I Facolta di Medicina e Chirurgia, ROMA - ITALIA, 8-9 apr. 2005 lucrarea: Advances in the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia and their therapeutic implications

Sunt membru în următoarele organizații științifice și profesionale naționale și internaționale:

- Societatea Română de Farmacologie, Terapeutică și Toxicologie clinică
- Uniunea Medicală Balcanică (UMB)
- European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)
- European Behavioural Pharmacology Society (EBPS)

- British Pharmacological Society (BPS)
- Network of Teachers of Pharmacology (NOTIP)

În iunie 2017, în urma participării la Congresul Asociației Europene de Farmacologie Clinică și Toxicologie (European Association for Clinical Pharmacology and Toxicology, EACPT) de la Praga și a implicării active în discuțiile grupului de lucru pentru educație legate de stabilirea de recomandări curriculare comune la nivel european pentru îmbunătățirea studiului farmacologiei clinice în facultățile de medicină, conform obiectivelor studiului EACPT DELPHI, am fost aleasă membru în consiliul grupului (Board of the Education Workinggroup (EdWg)).

Sunt recenzor pentru următoarele reviste de specialitate:

- Schizophrenia Research, ISI FI 3.986
- American Journal of Therapeutics, ISI FI 1.588
- Medical Science Monitor, ISI FI 1.36
- Buletinul Universității Transilvania Brașov – seria Medicină, BDI
- Jurnalul Medical Brașovean, BDI

Alte recunoașteri ale activității profesionale:

- Premiu de excelență acordat de Asociația pentru Ecosanogeneză din România pentru lucrarea “Pollutants and their impact on human body”, Editura Univ. Transilvania, 2004 cu ocazia Conferinței Naționale Brașov, 27 Mai 2005

## II.4. Experiența de management și conducere

- Din anul 2015 ocup funcția de Director al Departamentului de Discipline Fundamentale, Profilactice și Clinice al Facultății de Medicină din Brașov.
- Coordonez, din anul 2003, schimburile de studenți ai facultății de medicină în calitate de Coordonator Departamental Programe Erasmus/LLP/Erasmus Plus, fiind implicată în corelarea programelor de studii și gestionarea acordurilor de studiu ale studenților și a recunoașterii studiilor efectuate în altă universitate
- Director de proiect de Cercetare Științifică in Domeniul Medical, câștigat prin competiție națională.
- Organizator, în calitate de reprezentant al Universității TRANSILVANIA al proiectului pentru atestarea cunoștințelor de limba engleza medicala - sTANDEM Standardised Language Certificate for Medical Purposes - Brașov sesiunea septembrie 2014
- Șef de disciplină la disciplinele Farmacologie, Farmacologie clinică, Metodologia cercetării științifice și Fitoterapie

### CAPITOLUL III. Evoluție și realizări academice

Activitatea științifică susținută nu m-a îndepărtat de menirea activității de dascăl, către care m-am îndreptat din pasiune în anul 2000, prin prezentarea la concurs și ocuparea postului de preparator universitar. Am fost, încă de la debutul în cariera universitară, preocupată permanent de implementarea unor metode inovatoare, atractive și eficiente de învățare și predare, diversificarea materialelor de formare, extinderea contextelor creative și a situațiilor de învățare.

- 2000-2004 Preparator universitar, disciplina Farmacologie, promovare prin concurs
- 2004-2013 Asistent universitar, disciplina Farmacologie, promovare prin concurs
- 2013-2015 Șef de lucrări Disciplinele Farmacologie, Metodologia cercetării științifice, Bioetica și deontologie, promovare prin concurs
- 2015-prezent Conferențiar universitar Disciplinele Farmacologie, Metodologia cercetării științifice, Bioetica și deontologie, promovare prin concurs

Pe parcursul anilor am elaborat și susținut la Facultatea de Medicină lucrări practice de Farmacologie (la programele de studiu Medicină Generală, Asistență medicală generală), seminarii de Metodologia cercetării științifice (la programele de studiu Medicină Generală, Asistență medicală generală și Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare), seminarii de Deontologie medicală. Bioetică (la programele de studiu Medicină Generală, Asistență medicală generală și Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare) și seminarii de Metodologia cercetării științifice și Bioetică. Deontologie și legislație medicală la programele de Master. Din anul 2013 am devenit titularul disciplinelor de Farmacologie generală și clinică la specializările Asistență medicală generală, Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare și Laborator Clinic și de Metodologia cercetării științifice la Asistență medicală generală și Balneo-fiziokinetoterapie și recuperare. Din anul 2016

sunt titular de curs și la disciplinele Farmacologie I, Farmacologie clinică și Fitoterapie, de la Medicină generală.

În cei 17 ani de carieră universitară am avut o permanentă preocupare pentru formare și perfecționare. O contribuție semnificativă în atingerea acestor obiective a avut și experiența profesională acumulată în instituții similare din străinătate, precum stagiile de predare Erasmus/LLL/Erasmus Plus la University of Essex, Colchester, Marea Britanie, Universita' "La Sapienza" – Roma I, Italia, Universidad de Cadiz, Spania, sau Seconda Universita degli Studi di Napoli, Italia. De asemenea, aceste experiențe au facilitat procesul de corelare și armonizare a conținutului și a metodelor de predare – învățare în cadrul disciplinelor cu cele ale facultăților din Uniunea Europeană.

Din dorința de a monitoriza permanent și de a evalua obiectiv eficiența activităților didactice desfășurate, la sfârșitul fiecărui semestru am solicitat studenților evaluări scrise anonime, din care a rezultat că aceștia apreciază în mod deosebit stilul de predare, claritatea și structurarea expunerii, posibilitatea de a pune întrebări, modul interactiv de desfășurare, accentul pus pe noțiunile cu relevanță practică pentru profesie (prin prezentare de cazuri clinice și problematizare), conexiunile cu cunoștințe teoretice anterior dobândite, dar și implicarea și atitudinea față de studenți, relația de respect reciproc și obiectivitatea în evaluare.

O recunoaștere a meritelor activității didactice, venită tocmai din partea celor care ar trebui să fie preocuparea centrală a activității educaționale a fost reprezentată de distincția "Profesor Bologna" pentru care am fost nominalizată și ulterior selecționată în anul 2017 în cadrul proiectului Gala Profesorului Bologna, inițiativă națională menită să omagieze și răsplătească performanța didactică a profesorilor care reprezintă adevărate valori și sunt modele pentru studenți.

---

## **(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei**

---

## 1. Plan de dezvoltare a carierei profesionale

Pornind de la analiza activității profesionale desfășurate până în prezent și identificând ca puncte tari abilitățile și competențele personale, experiența didactică și de cercetare de 17 ani, experiența colaborării cu specialiști de vârf la nivel internațional, precum și experiența de management și conducere, îmi propun ca prin obținerea dreptului de a conduce lucrări de doctorat să continui dezvoltarea activității profesionale, valorificând noi oportunități. Una dintre acestea este aceea că prin includerea mea în Școala Doctorală din cadrul Universității Transilvania din Brașov va facilita inițierea și desfășurarea de activități în echipe de cercetare multidisciplinare prin care sunt sporite șansele de realizare a unor proiecte inovatoare, atât în cercetare, cât și în sfera didactică.

Experiența mea de 15 ani în inițierea și gestionarea contractelor și schimburilor bilaterale de tip Erasmus/Long Life Learning/Erasmus+ va putea fi valorificată suplimentar prin implicarea viitorilor doctoranzi în aceste programe. Îmi propun să identific pentru viitorii doctoranzi oportunități de a își crește valoarea cercetărilor din cadrul lucrării de doctorat prin participarea la stagii în universități partenere.

Unul dintre obiectivele fundamentale pe care mi le propun este acela de angajare intelectuală și instruire permanentă, formare continuă pentru dobândirea de noi aptitudini, cunoștințe și competențe necesare desfășurării activității didactice, de cercetare și de medic specialist în farmacologie. Una dintre strategiile pentru atingerea acestor obiective este implicarea activă în societățile profesionale din care fac parte. Recenta alegere a mea în consiliul grupului de lucru pentru educație a Asociației Europene de Farmacologie Clinică și Terapeutică (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics) a cărei principală menire este cercetarea în domeniul educației pentru creșterea calității și armonizarea conținuturilor și a activității de

predare a Farmacologie clinice în facultățile de medicină la nivel european, îmi va oferi oportunitatea de dezvoltare într-o combinație unitară a activității profesionale, didactice și de cercetare și transferul standardelor de calitate și performanță europene atât la nivel personal, cât și în instituția din care fac parte, către studenți și viitori doctoranzi.



## 2. Plan de dezvoltare a activității didactice

În calitate de cadru didactic care s-a îndreptat cu dedicare și pasiune către cariera universitară, voi fi în continuare preocupată de asigurarea calității actului de predare-învățare-evaluare și centrarea pe student, de implementarea de metode inovatoare, atractive și eficiente de învățare și predare, de extinderea contextelor creative și a situațiilor de învățare care să trezească în rândul studenților interesul și dorința de a performa în viitoarea carieră de medici. Voi actualiza permanent conținutul disciplinelor și vore realiza conectarea la noile dezvoltări ale științei și cercetării. Printr-o relație de parteneriat cu studenții, bazată pe respect reciproc, voi continua să monitorizez permanent și să evaluez obiectiv eficiența activităților desfășurate și să ajustez continuu procesul educațional în concordanță cu nevoile acestora. Voi fi în continuare preocupată de corelarea și armonizarea conținutului și a metodelor de predare – învățare cu cele ale facultăților similare din țară și din Uniunea Europeană, atât în cadrul disciplinelor pe care le predau de la începutul carierei, precum Farmacologia fundamentală, cât și în cadrul Farmacologiei clinice, sau a Fitoterapiei, de a căror dezvoltare mă voi ocupa în continuare prin elaborare de cărți și alte materiale didactice moderne. Prin cursurile de Metodologia cercetării și Bioetică - Deontologie medicală pe care le-am realizat și le susțin se conturează o abordare armonioasă, multidisciplinară, în care experiența în activitatea didactică, profesională și educațională se completează reciproc. Schimburile de experiență prin interacțiunea cu membri ai diferitelor organizații profesionale, unele având ca principală activitate educația în domeniu (Network of Teachers of Pharmacology (NOTIP), grupul de lucru pentru educație al EACPT, British Pharmacological Society (BPS)), participarea în programe internaționale educaționale și pentru cercetare în educație vor fi strategii utilizate pentru atingerea obiectivelor mai sus menționate. Experiența de 14 ani în calitate de

coordonator al programului Erasmus/Long Life Learning/Erasmus Plus în Facultatea de Medicină constituie de asemenea un avantaj.

Voi susține activ introducerea unui program de studiu în limba engleză la Facultatea de Medicină, primul pas în acest sens fiind realizat în anul 2014, atunci când am fost organizatorul în Universitatea Transilvania a sesiunii de certificare sTANDEM Standardised Language Certificate for Medical Purposes pentru cadre didactice ale Facultății de medicină și alți colegi medici

Calitatea de conducător de doctorat, cât și accesul la gradul didactic de profesor universitar, pe care le am în vedere, îmi vor oferi oportunitatea unei mai bune corelări între activitatea de cercetare și cea educațională, atât prin implicarea activă a studenților (studii licență, master) în procesul de cercetare, cât și prin implicarea doctoranzilor în procesul educațional, sau prin facilitarea diseminării rezultatelor cercetării lor în mediul academic și la evenimente științifice de specialitate.

### 3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare

Principalele domenii de cercetare în care m-am implicat până acum, cel al neuropsihofarmacologiei și cel al suplimentelor alimentare și al compușilor activi din plante, sunt liniile directoare ale planului de dezvoltare în continuare a activității de cercetare. În plus, în urma rezultatelor cercetărilor de până în prezent se conturează o a treia direcție, care constituie elementul de legătură între cele două, aceea a potențialului terapeutic al compușilor activi din plante în afecțiuni din sfera neuro-psihiatrică și nu numai.

Studiile efectuate până în prezent au contribuit la înțelegerea unor aspecte, dar și la marcarea aspectelor necunoscute și care nu au până în prezent rezolvare în tratamentul schizofreniei sau al afecțiunilor asociate. Efectul antipsihoticelor actuale asupra simptomelor de tip cognitiv sau negativ în schizofrenie este absent sau insuficient. Tratamente de sine stătătoare sau adjuvante care să amelioreze deficitul cognitiv la această categorie de pacienți sunt imperios necesare. O recenzie a studiilor de fază III cu substanțe de sinteză utilizate în acest scop arată că rezultatele nu sunt promițătoare<sup>243</sup>. În același timp, în ultimii ani tot mai multe studii cu plante sau compuși din plante sugerează posibile efecte benefice asupra funcției cognitive atât a unor plante relativ rare, utilizate în medicina tradițională<sup>244</sup>, dar și a unor extracte din plante introduse deja ca medicamente, sau larg utilizate ca suplimente alimentare, precum *Ginkgo biloba*.

Cele mai actuale teorii în patogenia schizofreniei și a altor afecțiuni cronice neuropsihiatrice sunt cele legate de neuroinflamație, microbiom, stress oxidativ și alterări epigenetice.<sup>131,132</sup>

Disfuncția transmiterii glutamatergice poate fi o țintă promițătoare de tratament în schizofrenie, având în vedere implicarea sa majoră în afectarea cognitivă și simptomatologia de tip negativ<sup>245</sup>. Receptorii glutamatergici NMDA, implicați în deficitul cognitiv din schizofrenie

sunt sensibili la inflamație și stress oxidativ în timpul perioadei perinatale și peripubertale și selectarea sinaptică anormală din schizofrenie<sup>132</sup>. Printre multiplii factori implicați stressul oxidativ este un posibil mediator al neuroprogresiei, pierderilor de substanță cenușie și afectarea funcțională și cognitivă consecutive. Substanțe cu potențial antioxidant, precum cele detectate în plante pot avea un rol neuroprotector.

Având în vedere stadiul actual al cercetărilor internaționale sintetizat pe scurt în cele de mai sus și rezultatele de până în prezent ale cercetărilor personale, îmi propun următoarele teme viitoare de cercetare pe care să le dezvolt împreună cu studenți, masteranzi și viitori doctoranzi:

- Cercetarea rolului inflamației și a stressului oxidativ în schizofrenie
- Studiul transmiterii glutamatergice și a interacțiunilor cu alți neurotransmițători (de exemplu, GABA) în schizofrenie
- Studiul consumului de Gingko biloba și al potențialului său de ameliorare a deficitelor cognitive
- Studiul compușilor din plante cu potențial antioxidant în schizofrenie
- Studiul compușilor din plante cu potențial antiinflamator pentru ameliorarea funcției cognitive în schizofrenie sau alte afecțiuni neuro-psihiatrice

O recenzie sistematică Cochrane din anul 2016 a arătat că trialurile clinice cu Gingko biloba sau alte antioxidante la pacienți cu schizofrenie sunt insuficiente, sau probleme de metodologie împiedică extragerea aunei concluzii. Este nevoie de trialuri clinice suplimentare care să evalueze ameliorarea simptomatologiei, dar și recăderile, calitatea vieții, funcționarea și acceptabilitatea tratamentului, precum și siguranța administrării<sup>246</sup>. Am în vedere posibilitatea realizării unor studii clinice cu preparate din plante cu potențial antioxidant sau antiinflamator la pacienți cu afecțiuni psihiatrice, în colaborare cu companii producătoare și colegii din clinica de Psihiatrie.

Activitatea de cercetare va fi susținută prin:

- participarea la competiții pentru granturi CNCSIS sau internaționale și atragere de fonduri pentru cercetare
- identificarea de burse de cercetare pentru doctoranzi și sprijinirea acestora în accesarea acestora
- continuarea colaborărilor existente cu partenerii din alte universități din țară și străinătate precum și dezvoltarea de noi parteneriate
- diseminarea rezultatelor cercetării prin publicarea de lucrări științifice în reviste de specialitate cu recunoaștere națională și internațională și participarea, împreună cu studenți, masteranzi, sau doctoranzi la conferințe științifice de prestigiu din țară și străinătate

---

## **(B-iii) Bibliografie**

---

1. Gelder M, Gath D, Mayou R. *Tratat de psihiatrie OXFORD*, ed. II. Asociația Psihiatrilor Liberi din România Geneva Initiative Publishers, București-Amsterdam, 1994.
2. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71(9):1115-24.
3. Heerdink ER. Need for medicine-based evidence in pharmacotherapy. *The British Journal of Psychiatry* 2004;184:452.
4. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Kühn KU, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Bottlender R, Möller HJ. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):183-8.
5. Liemburg E, Aleman A, Bous J, Hollander K, Knegtering H. An open randomized pilot trial on the differential effects of aripiprazole versus risperidone on anhedonia and subjective well-being. *Pharmacopsychiatry* 2011;44(3):109-13. Disponibil la DOI: 10.1055/s-0031-1271688. Accesat 17.05.2011.
6. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31–41.
7. Anghelescu I, Dettling M. Are new drugs for schizophrenia better than old ones? *Lancet* 2009;373(9671):1249; author reply 1249-50.
8. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res.* 2010;122(1-3):1-23.
9. Awad AG. Antipsychotic medications: compliance and attitudes towards treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2004;17(2):75-80.
10. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, Zhao J, Lieberman JA. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2017 May 5:appiajp201716091016. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091016. Accesat august 2017
11. Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Supl 14):14-9.
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J.* 2005;353 (12):1209–1223.
13. Haro JM, Novick D, Suarez D, Roca M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res.* 2009;43:265–273.
14. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Landbloom R, Swartz M, Swanson J. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2006;6:8.
15. Chen L, McCombs JS, Park J. Duration of antipsychotic drug therapy in real-world practice: a comparison with CATIE trial results. *Value Health.* 2008;11:487–496.
16. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006;21:41–47.
17. Kilzieh N, Todd-Stenberg JA, Kennedy A, Wood AE, Tapp AM. Time to discontinuation and self-discontinuation of olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia in a naturalistic outpatient setting. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:74–77.

18. Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98:8–15.
19. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:67–77.
20. Dossenbach M, Arango-Dávila C, Silva Ibarra H, et al. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1021–1030.
21. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J.* 2005;353(12):1209–1223
22. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
23. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of Olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: A CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-27.
24. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rossler A, Grobbee DE, EUFEST Study Group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet.* 2008; 371:1085–1097.
25. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM, Glick ID, Gur RE, Kahn RS, McEvoy JP, Perkins DO, Rothschild AJ, Sharma T, Tohen MF, Woolson S, Zipursky RB; HGDH Study Group. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res* 2006;86:234–43.
26. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050–60.
27. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Ortiz V, Pelayo-Terán JM, Valdizan E, Vazquez-Barquero JL. Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology* 2011. Disponibil la DOI: 10.1007/s00213-011-2392-3, accesat 4.08.2011.
28. Johnsen E, Kroken RA, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Effectiveness of second-generation antipsychotics: a naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry* 2010;10:26.
29. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Lacro JP, Dolder CR, Peng X. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:67–77.



30. Haro JM, Novick D, Suarez D, Roca M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res* 2009;43:265–273.
31. Kelin K, Lambert T Jr, Brnabic AJ, Newton R, Ye W, Escamilla RI, Chen KP, Don L, Montgomery W, Karagianis J, Ascher-Svanum H. Treatment discontinuation and clinical outcomes in the 1-year naturalistic treatment of patients with schizophrenia at risk of treatment nonadherence. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:213-22.
32. Nuss, P., Tessier, C.: *Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride*. *Curr Med Res Opin.* (2010) Vol. 26(4) p.787-801.
33. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. *Psychopharmacology Bulletin* 1993;29:321-326.
34. Chadwick B, Waller DG, Edwards JG. Potentially hazardous drug interactions with psychotropics. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005;11:440-448.
35. Leese M, Schene A, Koeter M, Meijer K, Bindman J, Mazzi M, Puschner B, Burti L, Becker T, Moreno M, Celani D, White IR, Thonicroft G. SF-36 scales, and simple sums of scales, were reliable quality-of-life summaries for patients with schizophrenia. *J Clin Epidemiol* 2008;61(6):588-96.
36. Woon PS, Chia MY, Chan WY, Sim K. Neurocognitive, clinical and functional correlates of subjective quality of life in Asian outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;16;34(3):463-8.
37. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Patterson TL. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):201-8.
38. Cook PE, Goldberg JO, Van Lieshout RJ. Benefits of switching from typical to atypical antipsychotic medications: a longitudinal study in a community-based setting. *Can J Psychiatry* 2002;47(9):870-4.
39. Franz M, Lis S, Plüddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1997;170:422-5.
40. Awad AG, Voruganti LN. Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia. Are patients better off? *Int J Soc Psychiatry.* 1999;45(4):268-75.
41. Voruganti L, Cortese L, Oweyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):201-8.
42. Rossler W, Salize HJ, Cucchiari G et al. Does the place of treatment influence the quality of life of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:142-8.
43. Xiang YT, Wang CY, Wang Y, Chiu HF, Zhao JP, Chen Q, Chan SS, Lee EH, Ungvari GS. Socio-demographic and clinical determinants of quality of life in Chinese patients with schizophrenia: a prospective study. *Qual Life Res.* 2010;19(3):317-22
44. Zaghdoudi L, Homri W, Belaid S, Ben Bechir M, Labbane R. Quality of life of patient with schizophrenia treated by conventional and atypical neuroleptics. *Tunis Med* 2009;87(9):593-8.
45. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 1999;8(5):417-26.
46. Ritsner M, Ponizovsky A, Endicott J, Nechamkin Y, Rauchverger B, Silver H, Modai I. The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(1):31-8.

47. Tempier R, Pawliuk N. Influence of new and conventional antipsychotic medication on subject quality of life. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2001;26: 131-6.
48. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs reference to their subjective tolerability, side effect profit and impact to quality of life. *Schizophrenia Res* 2000; 43: 135-45.
49. Reine G, Simeoni MC, Auquier P, Loundou A, Aghababian V, Lancon C. Assessing health-related quality of life in patients suffering from schizophrenia: a comparison of instruments. *European Psychiatry* 2005;20:510-9.
50. Chee KY. Outcome study of first-episode schizophrenia in a developing country: quality of life and antipsychotics. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44(2):143-50.
51. Möller HJ. Do effectiveness ("real world") studies on antipsychotics tell us the real truth? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(5):257-70.
52. Jung HY, Hwang SS, Yi JS, Kim Y, Kim YS. Clinician-rated functioning and patient-rated quality of life in schizophrenia: implications of their correspondence for psychopathology and side effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;1;34(1):225-30.
53. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;401:3-38.
54. Saha, S., Chant, D., McGrath, J.. *A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?* In: *Arch Gen Psychiatry* (2007), No. 64(10), p. 1123-31.
55. M De Hert , J Detraux , R van Winkel , W Yu , C Correll (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology* 8, 114–126
56. Correll, C.U., M.D., Kane, J.M., Manu, P.. *Obesity and Coronary Risk in Patients Treated With Second-Generation Antipsychotics*. In: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2011) No. 261(6), p. 417–423.
57. Roerig, J.L.; Steffen, K.J.; et al. *Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain: Insights into Mechanisms of Action*. In: *CNS Drugs* (2011) Vol. 25, No. 11, p. 1035-1059.
58. Correll, C.U., Lencz, T., et al. *Antipsychotic drugs and obesity*. In: *Trends Mol Med* (2011), No. 17(2), p.97-107
59. Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M, Brug J. A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments? *Obes Rev* 2011;12(5):95-106. Disponibil la doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00769.x, accesat 8.06.2011.
60. Brooks JO 3rd, Chang HS, Krasnykh O. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(1):33-40.
61. Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther* 2010;32(Supl 1):S3-20.
62. Newcomer JW, Meyer JM, Baker RA, Eudicone JM, Pikalov A, Vester-Blokland E, McQuade RD, Crandall DT, Carson WH, Marcus RN, L'italien G. Changes in non-highdensity lipoprotein cholesterol levels and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratios among patients randomized to aripiprazole versus olanzapine. *Schizophr Res* 2008;106:300–307.
63. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *PNAS* 2007;104:3456–3459.

64. de Hert M, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138–151
65. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:609–616.
66. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a metaanalysis. *PLoS ONE* 2014;9:e94122.
67. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–1097
68. Perez-Iglesias R, Ortiz-Garcia De La Foz V, Martinez Garcia O et al. Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res* 2014;159:90–94.
69. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, KollackWalker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:255–258.
70. Correll CU, Penzer JB, Parikh UH et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:177–206.
71. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765–1773.
72. Correll CU, Sheridan EM, Delbello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010;12:116–141.
73. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144–158.
74. Coccarello R, Caprioli A, Ghiranti O et al. Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology* 2006;186:561–571.
75. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a PRISMA meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306–318.
76. Kryzhanovskaya LA, Xu W, Millen BA, Acharya N, Jen KY, Osuntokun O. Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:157–165.
77. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:517–535.
78. Bushe CJ, Slooff CJ, Haddad PM, Karagianis JL. Weight change by baseline BMI from three-year observational data: findings from the Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Database. *J Psychopharmacol* 2013;27:358–365

79. Miller BA, Campbell GM, Beasley CM. Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine; a pooled analysis of 86 clinical trials. *J Psychopharmacol* 2011;25:639–645
80. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766–781.
81. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2013;47:197–207
82. Nunes D, Eskinazi B, Camboim Rockett F, Delgado VB, Schweigert Perry ID. Nutritional status, food intake and cardiovascular disease risk in individuals with schizophrenia in southern Brazil: a case-control study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2014;7:72–79.
83. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210–251.
84. Smith GC, Vickers MH, Shepherd PR. Olanzapine effects on body composition, food preference, glucose metabolism and insulin sensitivity in the rat. *Arch Physiol Biochem* 2011;117:241–249.
85. Cuerda C, Merchan-Naranjo J, Velasco C et al. Influence of resting energy expenditure on weight gain in adolescents taking second-generation antipsychotics. *Clin Nutr* 2011;30:616–623
86. Sharpe JK, Stedman TJ, Byrne NM, Hills AP. Low-fat oxidation may be a factor in obesity among men with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:451–456
87. Nurjono M, Neelamekam S, Lee J. Serum leptin and its relationship with psychopathology in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50C:149–154
88. Cortes B, Becker J, Mories Alvarez MT, Marcos AI, Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:127–132.
89. Ehrlich S, Leopold K, Merle JV et al. Trajectories of agouti-related protein and leptin levels during antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:767–772
90. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Alterations to melanocortinergic, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with olanzapine-induced weight gain. *PLoS ONE* 2012;7:e33548.
91. Zhang Q, He M, Deng C, Wang H, Lian J, Huang XF. Hypothalamic ghrelin signaling mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:807–818.
92. Hanssens L, van Winkel R, Wampers M et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2008;106:308–314
93. Bai YM, Chen TT, Yang WS et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res* 2009;111:1–8.
94. Wampers M, Hanssens L, van Winkel R et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:17–26

95. Song X, Fan X, Song X et al. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. *Schizophr Res* 2013;150:269–273
96. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519–526.
97. Kim SF, Huang AS, Snowman AM et al. From the Cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3456–3459
98. Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1–4
99. He M, Zhang O, Deng C, Wang H, Lian J, Huang XF. Hypothalamic histamine H1 receptor-AMPK signaling time-dependently mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:153–164.
100. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, Levi A, Weizman R, Weizman A. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine–betahistine combination. *Psychopharmacology* 2013;226:615–622.
101. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97–107.
102. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:904–912.
103. Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:11–17.
104. Souza RP, Tiwari AK, Chowdhury NI et al. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain. *J Psychiatr Res* 2012;46:462–468
105. Houston JP, Kohler J, Bishop JR et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1077–1086.
106. Moons T, Claes S, Martens GJ et al. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2011;125:187–193
107. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13:189–192.
108. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Genetic association between TNF- $\alpha$ -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:303–309.
109. Huang HH, Wang YC, Wu CL et al. TNF- $\alpha$ -308 G>A polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia under long-term clozapine, risperidone or olanzapine treatment. *Neurosci Lett* 2011;504:277–280
110. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 2013 AHA/ ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129:S102–S138.
- 111.. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects on non-pharmacologic interventions for antipsychotics associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012;140:159–168.
- 112.. Alvarez-Jimenez M, Gonzales-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547–562.
113. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1520–1530
- 114.. Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1175–1200
115. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for antipsychotic related weight gain and metabolic abnormalities: when, how long and for whom? *Am J Psychiatr* 2013;170:947–952
116. Dehert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52–77.
117. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317–333
- 118.. K€oster LS, Carbon M, Correll CU. Emerging drugs for schizophrenia: an update. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19:511–531.
119. Tiihonen J, L€onnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–627.
120. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;41:656–663.
121. Correll CU, Detraux J, De Lepeliere J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on physical illness in patients with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. in press.
122. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25: S12–S21.
123. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Livingstone, Edinburg, 1919
124. Thomas EH, și colab. The influence of the glutamatergic system on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jun;77:369-387,
125. Yao L1, Zhou Q1 Enhancing NMDA Receptor Function: Recent Progress on Allosteric Modulators. *Neural Plast*. 2017;2017:2875904. doi: 10.1155/2017/2875904
126. Tomasetti C și colab. Treating the Synapse in Major Psychiatric Disorders: The Role of Postsynaptic Density Network in Dopamine-Glutamate Interplay and Psychopharmacologic Drugs Molecular Actions. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 12;18(1)
127. Modell JG, Tandon R, Beresford TP. Dopaminergic activity of the antimuscarinic antiparkinsonian agents. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:347-51
128. Stahl SM, Lonnen AJ. The Mechanism of Drug-induced Akathisia. *CNS Spectr*. 2011 Jan 15. pii: Stahl. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21406165, accesat 14.08.2011.
129. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2007;164(11):1648-54

130. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typicals for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23;(1):CD006617
131. Alam R. și colab. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017
132. Barron H și colab. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci.* 2017
133. Menniti-Ippolito F, Gargiulo L, Bologna E, Forcella E, Raschetti R (2002) Use of unconventional medicine in Italy: a nation-wide survey. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 61–64.
134. Ritchie MR (2007) Use of herbal supplements and nutritional supplements in the UK: what do we know about their pattern of usage?. *Proc Nutr Soc* 66: 479–482.
135. Adams J, Lui CW, Sibbritt D (2009) Women's use of complementary and alternative medicine during pregnancy: a critical review of the literature. *Birth* 36: 237–245.
136. Bishop FL, Lewith GT (2010) Who uses CAM? A narrative review of demographic characteristics and health factors associated with CAM use, *Evidence-Based Complementary Altern Med* 7: 11–28
137. Larran˜aga-Guetaria A (2012) PlantLIBRA: PLANT food supplements, levels of Intake, Benefit and Risk Assessment. The regulatory framework for plant food supplements in the EU. *AgroFOOD industry hi-tech* 23(5): 20–22
138. European Advisory Services (EAS) (2007) The use of substances with nutritional or physiological effect other than vitamins and minerals in food supplements. Study undertaken for DG SANCO, European Commission. Service contract nrSANCO/2006/E4/018. Available: [http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/2007\\_A540169\\_study\\_other\\_substances.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/2007_A540169_study_other_substances.pdf). Accessed 3 September 2013
139. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M (2009) Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 63: S226–S238
140. Vargas-Murga L, Garcia-Alvarez A, Roman-Vin˜as B, Ngo J, Ribas-Barba L, et al. (2011) Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. *Food Funct* 2(12): 731–739
141. European Food Safety Authority (2009) General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey. *EFSA Journal* 7(12): 1435. [51 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1435 Available: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal). Accessed 2013 September 15
142. European Food Safety Authority (2012) Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal* 10(5): 2663. [60 pp.].
143. Decree of the Italian Ministry of Health n 169 dated 21.07.2012 on "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali—Allegato 1 Riferimento per gli effetti fisiologici" [Guidelines for the use of botanicals and derivatives in food supplements - Annex 1—Physiological effects]. Available: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_2\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_2_file.pdf). Accessed 8 January 2016
144. European Medicines Agency (EMA). Herbal medicine for human use. Available: <http://www.ema>.

- europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d. Accessed 8 January 2016
145. Henderson JA, Evans EV, McIntosh RA. The antithiamine action of Equisetum. *J Am Vet Med Assoc.* 1952; 120: 375–378
146. Lonsdale D. Thiamin deficiency and alopecia. *Journal of Advancement in Medicine* 1998; 11: 209–212
147. UMM—University of Maryland Medical Center. Red Yeast Rice. 2013 a. Available: <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/red-yeast-rice>. Accessed 8 January 2016.
53. Burnham TH, Sjweain SL, Short RM eds, *Monascus In: The review of Natural Products*, St Louis, MO, Facts and Comparisons, 1997
148. NIAMS—National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Research Finds Link Between Statin Use and Progressive Muscle Disease. 2011, Disponibil la: [http://www.niams.nih.gov/news\\_and\\_events/spotlight\\_on\\_research/2011/statin\\_use.asp](http://www.niams.nih.gov/news_and_events/spotlight_on_research/2011/statin_use.asp).
149. Feghali, C. A. and Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front. Biosci.* 2:12–26
150. Bonizzi, G. and Karin, M. (2004). The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.* 25:280–288
151. Souto, AL., Tavares, JF., da Silva, MS., Diniz Mde, F., de Athayde-Filho, PF., and Barbosa Filho, JM. (2011). Anti-inflammatory activity of alkaloids: An update from 2000 to 2010. *Molecules* 10:8515–8534
152. Wu, L., Wang, X., Xu, W., Farzaneh, F., and Xu, R. (2009). The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. *Curr. Med. Chem.* 16:4236–4260
153. Serafini, M., Peluso, I., and Raguzzini, A. (2010). Flavonoids as antiinflammatory agents. *Proc. Nutr. Soc.* 69:273–278
154. Gonzalez-Gallego, J., Garcia-Mediavilla, M. V., Sanchez-Campos, S., and Tunon, M. J. (2010). Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br. J. Nutr.* 104:S15–27
155. Braca, A., Dal Piaz, F., Marzocco, S., Autore, G., Vassallo, A., and De Tommasi, N. (2011). Triterpene derivatives as inhibitors of protein involved in the inflammatory process: Molecules interfering with phospholipase A2, cyclooxygenase, and lipoxygenase. *Curr. Drug Targets* 12:302–321
156. Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., and McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control. Clin. Trials* 17:1–12
157. Gagnier, J. J., van Tulder, M., Berman, B., and Bombardier, C. (2006). Herbal medicine for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004504. 2:1–33.
158. Zern, T. L., Wood, R. J., Greene, C., West, K. L., Liu, Y., Aggarwal, D., Shachter, N. S., and Fernandez, M. L. (2005). Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J. Nutr.* 135:1911–1917.
159. Gupta, M., Shaw, B. P., and Mukherjee, A. (2008). Evaluation of antipyretic effect of a traditional polyherbal preparation: A double-blind, randomized clinical trial. *Int. J. Pharmacol.* 4:190–195.;
160. Puglisi, M. J., Vaishnav, U., Shrestha, S., Torres-Gonzalez, M., Wood, R. J., Volek, J. S., and Fernandez, M. L. (2008). Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis.* 7:14–22.



161. Rankin, J. W., Andreae, M. C., Oliver Chen, C. Y., and O'Keefe, S. F. (2008). Effect of raisin consumption on oxidative stress and inflammation in obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 10:1086–1096);
162. Albers, A. R., Varghese, S., Vitseva, O., Vita, J. A., and Freedman, J. E. (2004). The antiinflammatory effects of purple grape juice consumption in subjects with stable coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24:e179–e180.;
163. Castilla, P., Davalos, A., Teruel, J. L., Cerrato, F., Fernandez-Lucas, M., Merino, J. L., Sanchez-Martin, C. C., Ortuno, J., and Lasuncion, M. A. (2008). Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 87:1053–1061
164. Kalfin, R., Righi, A., Del Rosso, A., Bagchi, D., Generini, S., Cerinic, M. M., and Das, D. K. (2002). Activin, a grape seed-derived proanthocyanidin extract, reduces plasma levels of oxidative stress and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin) in systemic sclerosis. *Free Radic. Res.* 36:819–825.;
165. Kar, P., Laight, D., Shaw, K. M., and Cummings, M. H. (2006). Flavonoid-rich grapeseed extracts: A new approach in high cardiovascular risk patients? *Int. J. Clin. Pract.* 60:1484–1492;
166. Myers, S. P., Stevenson, L., Cheras, P. A., O'Connor, J., Brooks, L., Rolfe, M., Conellan, P., and Morris, C. (2010). A forced titration study of the antioxidant and immunomodulatory effects of Ambrotose AO supplement. *BMC Complement. Altern. Med.* 10:1–16
167. Abidov, M., Jimenez Del Rio, M., Ramazanov, A., Kalyuzhin, O., and Chkhikvishvili, I. (2006). Efficiency of pharmacologically-active antioxidant phytomedicine Radical Fruits in treatment hypercholesteremia at men. *Georgian Med. News* 140:78–83
168. Freese, R., Basu, S., Hietanen, E., Nair, J., Nakachi, K., Bartsch, H., and Mutanen, M. (1999). Green tea extract decreases plasma malondialdehyde concentration but does not affect other indicators of oxidative stress, nitric oxide production, or hemostatic factors during a high-linoleic acid diet in healthy females. *Eur. J. Nutr.* 38:149–157.,
169. Klaunig, J. E., Xu, Y., Han, C., Kamendulis, L. M., Chen, J., Heiser, C., Gordon, M. S., and Mohler, E. R. (1999). The effect of tea consumption on oxidative stress in smokers and nonsmokers. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 220:249–254
170. Goudev, A., Kyurkchiev, S., Gergova, V., Karshelova, E., Georgiev, D., Atar, D., Kehayov, I., and Nachev, C. (2000). Reduced concentrations of soluble adhesion molecules after antioxidant supplementation in postmenopausal women with high cardiovascular risk profiles—A randomized double-blind study. *Cardiology* 94:227–232.
171. Nagaya, N., Yamamoto, H., Uematsu, M., Itoh, T., Nakagawa, K., Miyazawa, T., Kangawa, K., and Miyatake, K. (2004). Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart* 90:1485–1486.
172. Chiu, A. E., Chan, J. L., Kern, D. G., Kohler, S., Rehmus, W. E., and Kimball, A. B. (2005). Double-blinded, placebo-controlled trial of green tea extracts in the clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol. Surg.* 31:855–860.
173. Erba, D., Riso, P., Bordoni, A., Foti, P., Biagi, P. L., and Testolin, G. (2005). Effectiveness of moderate green tea consumption on oxidative status and plasma lipid profile in humans. *J. Nutr. Biochem.* 16:144–149.

174. Fukino, Y., Shimbo, M., Aoki, N., Okubo, T., and Iso, H. (2005). Randomized controlled trial for an effect of green tea consumption on insulin resistance and inflammation markers. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 51:335–342.
175. Hirano-Ohmori, R., Takahashi, R., Momiyama, Y., Hiroaki, T., Yonemura, A., Tamai, S., Umegaki, K., Nakamura, H., Kondo, K., and Ohsuku, F. (2005). Green tea consumption and serum malondialdehyde-modified LDL concentrations in healthy subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 24:342–346;
176. Nagao, T., Komine, Y., Soga, S., Meguro, S., Hase, T., Tanaka, Y., and Tokimitsu, I. (2005). Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 81:122–129.;
177. Panza, V. S., Waziawik, E., Ricardo Schutz, G., Comin, L., Hecht, K. C., and da Silva, E. L. (2008). Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition* 24:433–442;
178. Janjua, R., Munoz, C., Gorell, E., Rehmsus, W., Egbert, B., Kern, D., and Chang, A. L. (2009). A two-year, double-blind, randomized placebo-controlled trial of oral green tea polyphenols on the long-term clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol. Surg.* 35:1057–1065 ;
179. Nantz, M. P., Rowe, C. A., Bukowski, J. F., and Percival, S. S. (2009). Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition* 25:147–154;
180. Bakker, G. C., van Erk, M. J., Pellis, L., Wopereis, S., Rubingh, C. M., Cnubben, N. H., Kooistra, T., van Ommen, B., and Hendriks, H. F. (2010). An anti-inflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: A nutrigenomics approach. *Am. J. Clin. Nutr.* 91:1044–1059.;
181. Eichenberger, P., Mettler, S., Arnold, M., and Colombani, P. C. (2010). No effects of three-week consumption of a green tea extract on time trial performance in endurance-trained men. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 80:54–64.;
182. Fenercioglu, A. K., Saler, T., Genc, E., Sabuncu, H., and Altuntas, Y. (2010). The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *J. Endocrinol. Invest.* 33:118–124.;
183. Oyama, J-i., Maeda, T., Kouzuma, K., Ochiai, R., Tokimitsu, I., Higuchi, Y., Sugano, M., and Makino, N. (2010). Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ. J.* 74:578–588.,
184. Basu, A., Du, M., Sanchez, K., Leyva, M. J., Betts, N. M., Blevins, S., Wu, M., Aston, C. E., and Lyons, T. J. (2011). Green tea minimally affects biomarkers of inflammation in obese subjects with metabolic syndrome. *Nutrition* 27:206–213
185. Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Croft, K. D., Burke, V., Mori, T. A., Caccetta, R. A., and Beilin, L. J. (2000). Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1103–1107.
186. Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Mori, T. A., Burke, V., Baker, R. I., and Beilin, L. J. (2001). Effects of regular ingestion of black tea on haemostasis and cell adhesion molecules in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55:881–886.;
187. O'Reilly, J. D., Mallet, A. I., McAnlis, G. T., Young, I. S., Halliwell, B., Sanders, T., and Wiseman, H. (2001). Consumption of flavonoids in onions and black tea: Lack of effect on

- F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 73:1040–1044;
188. Widlansky, M. E., Duffy, S. J., Hamburg, N. M., Gokce, N., Warden, B. A., Wiseman, S., Keane, J. F., Frei, B., and Vita, J. A. (2005). Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease. *Free Radic. Biol. Med.* 38:499–506.;
189. Mukamal, K. J., MacDermott, K., Vinson, J. A., Oyama, N., Manning, W. J., and Mittleman, M. A. (2007). A 6-month randomized pilot study of black tea and cardiovascular risk factors. *Am. Heart J.* 154:724e1–724e6.;
190. Steptoe, A., Gibson, E. L., Vuononvirta, R., Hamer, M., Wardle, J., Rycroft, J. A., Martin, J. F., and Erusalimsky, J. D. (2007). The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: A double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis* 193:277–282.
191. van het Hof, K. H., de Boer, H. S., Wiseman, S. A., Lien, N., Westrate, J. A., and Tijburg, L. B. (1997). Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 66:1125–1132.;
192. Hodgson, J. M., Croft, K. D., Mori, T. A., Burke, V., Beilin, L. J., and Puddey, I. B. (2002). Regular ingestion of tea does not inhibit in vivo lipid peroxidation in humans. *J. Nutr.* 132:55–58.
193. de Maat, M. P., Pijl, H., Kluit, C., and Princen, H. M. (2000). Consumption of black and green tea had no effect on inflammation, haemostasis and endothelial markers in smoking healthy individuals. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54:757–763;
194. Hodgson, J. M., Croft, K. D., Mori, T. A., Burke, V., Beilin, L. J., and Puddey, I. B. (2002). Regular ingestion of tea does not inhibit in vivo lipid peroxidation in humans. *J. Nutr.* 132:55–58
195. Becker, B., Kuhn, U., and Hardewig-Budny, B. (2006). Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectinchamomile extract in children with unspecified diarrhea. *Arzneimittelforschung* 56:387–393
196. Pacheco, Y. M., Lopez, S., Bermudez, B., Abia, R., Villar, J., and Muriana, F. J. (2008). A meal rich in oleic acid beneficially modulates postprandial sICAM-1 and sVCAM-1 in normotensive and hypertensive hypertriglyceridemic subjects. *J. Nutr. Biochem.* 19:200–205
197. Konstantinidou, V., Covas, M.-I., Munoz-Aguayo, D., Khymenets, O., de la Torre, R., Saez, G., Tormos, M. d. C., Toledo, E., Marti, A., Ruiz-Gutierrez, V., Mendez, M. V. R., and Fito, M. (2010). In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: A randomized controlled trial. *FASEB J.* 24:2546–2557
198. Bitler, C. M., Matt, K., Irving, M., Hook, G., Yusen, J., Eagar, F., Kirschner, K., Walker, B., and Crea, R. (2007). Olive extract supplement decreases pain and improves daily activities in adults with osteoarthritis and decreases plasma homocysteine in those with rheumatoid arthritis. *Nutr. Res.* 27:470–477
199. De Bacquer, D., Clays, E., Delanghe, J., and De Backer, G. (2006). Epidemiological evidence for an association between habitual tea consumption and markers of chronic inflammation. *Atherosclerosis* 189:428–435
200. Chun, O. K., Chung, S. J., Claycombe, K. J., and Song, W. O. (2008). Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J. Nutr.* 138:753–760.

201. Maki, T., Pham, N. M., Yoshida, D., Yin, G., Ohnaka, K., Takayanagi, R., and Kono, S. (2010). The relationship of coffee and green tea consumption with high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women. *Clin. Chem. Lab. Med.* 48:849–854
202. Maki, T., Pham, N. M., Yoshida, D., Yin, G., Ohnaka, K., Takayanagi, R., and Kono, S. (2010). The relationship of coffee and green tea consumption with high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women. *Clin. Chem. Lab. Med.* 48:849–854
203. Chun, O. K., Chung, S. J., Claycombe, K. J., and Song, W. O. (2008). Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J. Nutr.* 138:753–760
204. Williams, C. J., Fargnoli, J. L., Hwang, J. J., van Dam, R. M., Blackburn, G. L., Hu, F. B., and Mantzoros, C. S. (2008). Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 31:504–507
205. Shibata, K., Moriyama, M., Fukushima, T., Kaetsu, A., Miyazaki, M., and Une, H. (2000). Green tea consumption and chronic atrophic gastritis: A cross-sectional study in a green tea production village. *J. Epidemiol.* 10: 310–316
206. Setiawan, V. W., Zhang, Z. F., Yu, G. P., Lu, Q. Y., Li, Y. L., Lu, M. L., Wang, M. R., Guo, C. H., Yu, S. Z., Kurtz, R. C., and Hsieh, C. C. (2001). Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. *Int. J. Cancer* 92:600–604
207. Shibata, K., Moriyama, M., Fukushima, T., Kaetsu, A., Miyazaki, M., and Une, H. (2000). Green tea consumption and chronic atrophic gastritis: A cross-sectional study in a green tea production village. *J. Epidemiol.* 10: 310–316
208. Kuwahara, Y., Kono, S., Eguchi, H., Hamada, H., Shinci, K., and Imanishi, K. (2000). Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and environmental factors in Japanese men. *Scand. J. Gastroenterol.* 35:476–481
209. Esmailzadeh, A. and Azadbakht, L. (2008). Home use of vegetable oils, markers of systemic inflammation, and endothelial dysfunction among women. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:913–921
210. Linos, A., Kaklamani, V. G., Kaklamani, E., Koumantaki, Y., Giziaki, E., Papazoglou, S., and Mantzoros, C. S. (1999). Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: A role for olive oil and cooked vegetables? *Am. J. Clin. Nutr.* 70:1077–1082.
211. Linos, A., Kaklamanis, E., Kontomerkos, A., Koumantaki, Y., Gazi, S., Vaiopoulos, G., Tsokos, G. C., and Kaklamanis, P. (1991). The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis—A case control study. *Scand. J. Rheumatol.* 20:419–426
212. Serrano-Martinez, M., Palacios, M., Martinez-Losa, E., Lezaun, R., Maravi, C., Prado, M., Martinez, J. A., and Martinez-Gonzalez, M. A. (2005). A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur. J. Nutr.* 44:348–354
213. Salas-Salvado, J., Garcia-Arellano, A., Estruch, R., Marquez-Sandoval, F., Corella, D., Fiol, M., Gomez-Gracia, E., Vinales, E., Aros, F., Herrera, C., Lahoz, C., Lapetra, J., Perona, J. S., Munoz-Aguado, D., Martinez-Gonzalez, M. A., and Ros, E. (2008). Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 62:651–659
214. Williamson, G., Coppins, P., Serra-Majem, L., and Dew, T. (2011). Review of the efficacy of green tea, isoflavones and aloe vera supplements based on randomised controlled trials. *Food Funct.* 2:753–759

215. Chrubasik, S., Enderlein, W., Bauer, R., and Grabner, W. (1997). Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*. 4:105–108
216. Mittman, P. (1990). Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med.* 56:44–47
217. Jacquet, A., Girodet, P. O., Pariente, A., Forest, K., Mallet, L., and Moore, N. (2009). Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res. Ther.* 11:R192
218. Chrubasik, S., Enderlein, W., Bauer, R., and Grabner, W. (1997). Evidence for antirheumatic effectiveness of *Herba Urticae dioicae* in acute arthritis: A pilot study. *Phytomedicine*. 4:105–108
219. Jacquet, A., Girodet, P. O., Pariente, A., Forest, K., Mallet, L., and Moore, N. (2009). Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res. Ther.* 11:R192
220. Moussard, C., Alber, D., Toubin, M. M., Thevenon, N., and Henry, J. C. (1992). A drug used in traditional medicine, *Harpagophytum procumbens*: No evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty acids*. 46:283–286
221. Gagnier, J. J., van Tulder, M., Berman, B., and Bombardier, C. (2006). Herbal medicine for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004504. 2:1–33. Gagnier, J. J., van Tulder, M. W., Berman, B., and Bombardier, C. (2007). Herbal medicine for low back pain: A Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 32:82–92
222. Hamblin, L., Laird, A., Parkes, E., and Walker, A. F. (2008). Improved arthritic knee health in a pilot RCT of phytotherapy. *J. R. Soc. Promot. Health*. 128:255–262
223. Houssen, M. E., Ragab, A., Mesbah, A., El-Samanoudy, A. Z., Othman, G., Moustafa, A. F., and Badria, F. A. (2010). Natural anti-inflammatory products and leukotriene inhibitors as complementary therapy for bronchial asthma. *Clin. Biochem.* 43:887–890
224. Kulkarni, R. R., Patki, P. S., Jog, V. P., Gandage, S. G., and Patwardhan, B. (1991). Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J. Ethnopharmacol.* 33:91–95
225. Ernst, E. (2008). Frankincense: Systematic review. *BMJ*. 337:1–4
226. ESCOP (2009). ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany
227. Stickel, F. and Seitz, H. (2000). The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr.* 3:501–508
228. Lin, G., Zhou, K. Y., Zhao, X. G., Wang, Z. T., But, P. P. (1998). Determination of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids by on-line high performance liquid chromatography mass spectrometry with an electrospray interface. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 12:1445–1456
229. Chopra, R.N., Nayar, S.L. and Chopra, I.C., 1956. Glossary of Indian medicinal plants. CSIR, New Delhi, India.
230. Singh, K.N., Chandra, V. and Barthwal, K.C., 1975. Letter to the editor: Hypoglycaemic activity of *Acacia arabica*, *Acacia benthami* and *Acacia modesta* leguminous seed diets in normal young albino rats. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*, 19:167–168
231. Bukhari, I.A., Khan, R.A., Gilani, A.H., Ahmed, S. and Saeed, S.A., 2010. Analgesic, antiinflammatory and anti-platelet activities of the methanolic extract of *Acacia modesta* leaf. *Inflammopharmacology*, 18: 187–196

232. Hunskaar, S. and Hole, K., 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain*, 30:103–114
233. Hunskaar, S. and Hole, K., 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain*, 30:103–114.;
234. Murray, C.W., Porreca, F. and Cowan, A., 1988. Methodological refinements to the mouse paw formalin test. An animal model of tonic pain. *J. Pharmacol. Meth.*, 20: 175–186
235. Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. and Inoki, R., 1989. Modified formalin test: characteristics biphasic pain response. *Pain*, 38: 347–352.;
236. Santos, A.R.S., Filho, V.C., Niero, R., Viana, A.M., Morenof, N., Campos, M.M., Yunes, R.A. and Calixto, J.B., 1994. Analgesic effect of callus culture extracts from selected species of *Phyllanthus* in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46:755–759
237. Almeida, R.N., Navarro, D.S. and Barbosa-Filho, J.M., 2001. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine*, 8: 310–322;
238. Dhar, M.I., Dhar, M.M., Dhawan, B.N., Mehrotora, B.N. and Ray, C., 1968. Screening of Indian plants for biological activity: Part-I. *Indian J. exp. Biol.*, 6:232–247
239. Burch, R.M. and Dehaas, C., 1990. A bardykinin antagonist inhibits carrageenan edema in rats. *Arch. Pharmacol.*, 342: 189.;
240. Dirosa, M., Giroud, J.P. and Willoughby, D.A., 1971. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J. Pathol.*, 104:15–29
241. Skoutakis, V.A., Carter, C.A., Mickle, T.R., Smith, V.H., Arkin, C.R., Alissandratos, J. AND Petty, D.E. Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a non-steroidal antiinflammatory agent. *Drug. Intell. Clin. Pharm* 1988., 22:850–859
242. Selvam, C. and Jachak, S.M., 2004. A cyclooxygenase (COX) inhibitory flavonoids from the seeds of *Semecarpus anacadium*. *J. Ethnopharmacol.*, 95:209– 212
243. Talpos JC. Symptomatic thinking: the current state of Phase III and IV clinical trials for cognition in schizophrenia. *Drug Discov Today*. 2017;22(7):1017-1026.
244. Kean JD1, Downey LA2, Stough C3. A systematic review of the Ayurvedic medicinal herb *Bacopa monnieri* in child and adolescent populations. *Complement Ther Med*. 2016;29:56-62.
245. Yang AC, Tsai SH. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:1689
246. Magalhães PV1, Dean O, Andrezza AC, Berk M, Kapczinski F. Antioxidant treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 5;2:CD008919. doi: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.