

# Fitoterapijski potencijal biljnih anksiolitika i antidepressiva

---

Matak, Ivana

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:060662>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Matak

**FITOTERAPIJSKI POTENCIJAL BILJNIH ANKSIOLITIKA I  
ANTIDEPRESIVA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

## **Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija**

Mentor: izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 25.07.2024. u 14h pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg
3. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Rad ima 51 list.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju „Klinička farmacija“ prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega.

*Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Miroslavu Hercegu na ukazanom povjerenju, strpljenju i pruženoj pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem se svojem dragom Stipi na velikodušnoj podršci i pomoći tokom studiranja. Ovaj rad posvećujem svojim malcima Ingi i Vidu, ko-autorima ovoga rada.*

## SAŽETAK

### FITOTERAPIJSKI POTENCIJAL BILJNIH ANKSIOLITIKA I ANTIDEPRESIVA

#### Cilj istraživanja

Cilj je ovoga specijalističkoga rada sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o biljnim anksioliticima i antidepresivima, a posebice usmjeren na kliničke studije. U radu se posebice ističe sigurnost primjene te precizne analize pravilnoga doziranja, moguće nuspojave te interakcije.

#### Materijali i metode

U ovom teorijskom specijalističkom radu napravljena je analiza znanstvene i stručne literature u području teme rada. U pretraživanju su korištene bibliografske baze podataka *PubMed*, *Medline*, *Scopus*, *Science Direct* i *Cochrane Library*, internetski su izvor stranice Europske agencije za lijekove EMA (engl., *European Medicines Agency*) te Europskoga znanstvenoga udruženja za fitoterapiju ESCOP (engl., *Europe Scientific Cooperative on Phytotherapy*).

#### Rezultati

Rezultati mnogobrojnih kliničkih ispitivanja podupiru primjenu gospine trave kod blage do umjerene depresije. Mnoge kliničke studije opravdavaju primjenu odoljena kao blagog sedativa u liječenju nesaničnosti i anksioznosti kada primjena sintetskih lijekova nije opravdana. Smatra se da djeluje smirujuće i ublažava znakove nerвозe kao što su nemir, razdražljivost i napetost zbog psihičke preopterećenosti, a pri nesaničnosti olakšava uspavlivanje. Pokazalo se da je pasiflora učinkovita kod generaliziranoga anksioznoga poremećaja, usporedivo s oksazepamom, te da može smanjiti preoperativnu anksioznost bez izazivanja sedacije ili utjecaja na psihomotorne funkcije. Zahvaljujući rezultatima kliničkih ispitivanja ukazuje se na potencijal ružičastoga žednjaka za ublažavanje tegoba blage tjeskobe i blage do umjerene depresije te za poboljšanje cjelokupnoga raspoloženja u odnosu na konvencionalnu terapiju. Osim navedenoga, postoje i klinički dokazi da šafran ublažava simptome blage do umjerene anksioznosti i depresije.

#### Zaključak

Iako klinička istraživanja podupiru primjenu gospine trave, pasiflore, odoljena, ružičastoga žednjaka i šafrana u suvremenoj fitoterapiji, potrebna su daljnja klinička ispitivanja koja će pružiti veću razinu dokaza o njihovu terapijskom potencijalu u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja.

## SUMMARY

### PHYTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF HERBAL ANXIOLYTICS AND ANTIDEPRESSANTS

#### Objectives

The aim of this research is a comprehensive review of scientific knowledge on herbal anxiolytics and antidepressants especially focused on clinical studies. Special attention will be paid to the safety of application and the correct dosage, possible side effects and interactions will be addressed.

#### Materials and methods

In this theoretical specialist work, analysis of scientific and professional literature was made in the field of the topic of the work. Relevant bibliographic database such as *CurrentContents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline* and *Cochrane Library* were searched. The websites of the European Medicines Agency (EMA) and the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) were used as sources of information.

#### Results

The results of numerous clinical trials support the use of St. John's wort in mild to moderate depression. Many clinical studies justify the use of resist as a mild sedative in the treatment of insomnia and anxiety when the use of synthetic drugs is not justified. It is believed to have a calming effect and alleviate signs of nervousness such as restlessness, irritability and tension due to mental overload, and in insomnia it facilitates falling asleep. Passionflower has been shown to be effective in generalized anxiety disorder, comparable to oxazepam, and can reduce preoperative anxiety without inducing sedation or affecting psychomotor functions. Very promising results have been obtained indicating the potential of pink thirst to alleviate the symptoms of mild anxiety and mild to moderate depression and to improve overall mood with better tolerability than conventional therapy. There is clinical evidence that saffron relieves symptoms of mild to moderate anxiety and depression.

#### Conclusion

Although clinical research supports the use of St. John's wort, passionflower, valerian, rhodiola and saffron in modern phytotherapy, further clinical studies are required to provide a higher level of evidence of therapeutic potential in the treatment of anxiety disorders.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>1</b>
1.1. Anksioznost.....	3
1.2. Depresija.....	5
1.3. Gospina trava.....	8
1.3.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Hypericum perforatum</i> L.....	8
1.3.2. Tradicionalna upotreba gospine trave.....	10
1.4. Pasiflora.....	10
1.4.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Passiflora incarnata</i> L.....	10
1.4.2. Tradicionalna primjena pasiflore.....	11
1.5. Odoljen.....	12
1.5.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Valeriana officinalis</i> L.....	12
1.5.2. Tradicionalna upotreba odoljena.....	13
1.6. Ružičasti žednjak.....	13
1.6.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Rhodiola rosea</i> L.....	13
1.6.2. Tradicionalna upotreba ružičastoga žednjaka.....	15
1.7. Šafran.....	15
1.7.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Crocus sativus</i> L.....	15
1.7.2. Tradicionalna upotreba šafrana.....	17
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>18</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....</b>	<b>19</b>
3.1. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja gospine trave.....	19
3.1.1. Kliničke studije i učinkovitost gospine trave.....	19
3.1.2. Tipovi ekstrakata i doziranje gospine trave.....	21
3.1.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja gospine trave.....	21
3.1.4. Interakcije gospine trave.....	22
3.2. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja pasiflore.....	24
3.2.1. Kliničke studije i učinkovitost pasiflore.....	24
3.2.2. Tipovi ekstrakata i doziranje pasiflore.....	25
3.2.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja pasiflore.....	26
3.2.4. Interakcije pasiflore.....	26
3.3. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja odoljena.....	26
3.3.1. Kliničke studije i učinkovitost odoljena.....	27
3.3.2. Tipovi ekstrakata i doziranje odoljena.....	28
3.3.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja odoljena.....	28
3.3.4. Interakcije odoljena.....	29
3.4. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja ružičastoga žednjaka.....	29
3.4.1. Kliničke studije i učinkovitost ružičastoga žednjaka.....	30
3.4.2. Tipovi ekstrakata i doziranje ružičastog žednjaka.....	31
3.4.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja ružičastoga žednjaka.....	31

3.4.4. Interakcije ružičastoga žednjaka.....	31
3.5. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja šafrana.....	32
3.5.1. Kliničke studije i učinkovitost šafrana.....	32
3.5.2. Tipovi ekstrakata i doziranje šafrana.....	33
3.5.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja šafrana.....	33
3.5.4. Interakcije šafrana.....	34
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>35</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>37</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>38</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>44</b>



# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanja pokazuju da se sve veći broj mentalnih poremećaja u općoj populaciji dovodi u vezu s urbanizacijom, tehnološkim razvojem i modernim načinom života. Anksioznost i depresija su jedan od vodećih globalnih, javnozdravstvenih problema današnjice i imaju značajan utjecaj na funkcioniranje ljudi, produktivnost, smanjenje radne sposobnosti i gubitak posla (1).

Anksioznost je uznemirujuće, neugodno emocionalno stanje psihičke nelagode, panike i straha koje se proteže izvan normalnih fizioloških odgovora prilagodbe na stres. Depresija uključuje depresivno raspoloženje i/ili gubitak interesa i zadovoljstva tijekom najmanje dvotjednog razdoblja i promjene u odnosu prema prethodnoj razini funkcioniranja. Potrebno je razlikovati depresiju od uobičajenih promjena raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na svakodnevne životne izazove. S obzirom na to da se vrlo često simptomi depresije i anksioznosti preklapaju, takvi poremećaji nazivaju se anksiozno-depresivnim poremećajima. Izmjenjuju se osjećaji krivnje, anksioznosti sa sniženim raspoloženjem, gubitkom interesa, usamljenosti i gubitkom samopoštovanja (2). U liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja primjenjuje se psihoterapija (najčešće kognitivno-bihevioralna terapija) i konvencionalna farmakoterapija (3). Iako su uglavnom učinkoviti, većina lijekova koji se koriste imaju ozbiljne nuspojave uključujući sedaciju, povećanje tjelesne mase, seksualnu disfunkciju te razvoj ovisnosti (4).

S obzirom na navedeno, fitoterapija može pružiti učinkovitu podršku kao dodatak konvencionalnoj medicini u liječenju blažih slučajeva anksioznosti i depresije. U današnjim uvjetima sve veće potrošnje biljnih antidepresiva i anksiolitika svjesnost i znanje zdravstvenog djelatnika o pravilnom doziranju biljnih ekstrakata, poznatim interakcijama biljnih i konvencionalnih lijekova smanjuje rizik od nuspojava što osigurava veću sigurnost pacijenta (5). Istraživanja i analize su pokazale da je u nekim slučajevima moguće izolirati jednu djelatnu sastavnicu iz biljke, no najčešće nekoliko psihoaktivnih spojeva u biljci postižu sinergistički antidepresivni i/ili anksiolitički učinak. Mehanizam djelovanja biljnih antidepresiva i anksiolitika uključuje modulaciju neuronske komunikacije putem specifičnih biljnih metabolita koji djeluju na receptore, prijenosne proteine, enzime koji sudjeluju u sintezi i metabolizmu neurotransmitora (serotonina, dopamina, noradrenalina) te dovode do poboljšanja funkcioniranja osobe. Ostali mehanizmi uključuju stimulaciju ili sedaciju središnjeg živčanog sustava te regulaciju ili održavanje zdrave funkcije endokrinog sustava (6). Nastavno na navedene učinke, u praksi se

najčešće primjenjuju fitopreparati koji sadrže ekstrakte gospine trave, pasiflore, ružičastog žednjaka, šafrana i odoljena. U zemljama Europske unije osim u obliku dodataka prehrani, mogu se registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi, dok u slučaju gospine trave i odoljena mogu biti i u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom (7).

## **1.1. Anksioznost**

Anksioznost se definira kao patološko stanje obilježeno osjećajem ustrašenosti, koje je praćeno somatskim znakovima, a što upućuje na prekomjernu aktivnost vegetativnoga živčanoga sustava. Ona se razlikuje od straha, koji je normalna fiziološka reakcija u obliku odgovora na poznati uzrok, odnosno realni objekt. Određeni je stupanj anksioznosti koristan u svakodnevnom životu jer informira o „opasnosti“, odnosno djeluje u situacijama koje nas brinu ili plaše, i na taj način pomaže boljoj pripremi za situacije s kojima se suočavamo. Prioritetnim se ponajprije smatra da bi liječnik trebao razlikovati uobičajenu anksioznost svakodnevnoga života koja je prisutna kod većine ljudi, od klinički značajne anksioznosti, koja se može dijagnosticirati kao psihički poremećaj, a odnosi se na strah ili zabrinutost koji prelaze uobičajenu razinu straha i zabrinutosti proizašlih iz životnih situacija. Stoga se izraziti strah i zabrinutost (anksioznost) mogu smatrati klinički značajnim ako su razvojno neprimjereni (npr. strah od odvajanja kod odrasle osobe) ili neprikladni u odnosu na situaciju. Većina se anksioznih poremećaja javlja u komorbiditetu s drugim anksioznim i psihičkim poremećajima od kojih je najčešća depresija. Anksioznost je predstavljena skupinom simptoma (tablica 1) koji se kod različitih osoba javljaju s različitom frekvencijom, ali kod svih anksioznih poremećaja uvijek mora biti prisutan najmanje jedan simptom podražaja vegetativnoga sustava, kao što su lupanje srca, „težina“ oko srca ili ubrzanje pulsa, znojenje, tremor ili drhtanje tijela i suha usta (što nije povezano s lijekovima ili dehidracijom) (8).

Tablica 1. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja (8)

### **I. Simptomi podražaja vegetativnog sustava**

1. lupanje srca, „težina“ oko srca ili ubrzanje pulsa
2. znojenje
3. tremor ili drhtanje tijela
4. suha usta (nije povezano s lijekovima ili dehidracijom)

### **II. Simptomi koji se odnose na grudni koš i abdomen**

1. teškoće pri disanju
2. osjećaj gušenja, davljenja/stiskanja
3. bol ili nelagoda u grudnom košu
4. mučnina ili nelagoda u abdomenu (npr. bućkanje u želucu)

### **III. Simptomi povezani s mentalnim stanjem**

1. osjećaj omamljenosti, nestabilnosti, nesvjestice, slabosti, smušenosti
2. osjećaj da objekti nisu stvarni (derealizacija) ili distanciranost osobe od sebe same ("kao da stvarno nije prisutna", derealizacija)
3. strah da će izgubiti kontrolu, poludjeti ili nestati
4. strah od smrti

#### **IV. Opći simptomi**

1. navala topline ili navala hladnoće
2. osjećaj obamrlosti ili senzacije šumljenja/zvonjave

#### **V. Simptomi tenzije**

1. mišićna napetost i bolovi
2. fizički nemir i nemogućnost opuštanja
3. osjećaj napetosti, psihičke napetosti
4. doživljaj knedle u grlu ili teškoća gutanja

#### **VI. Drugi nespecifični simptomi**

1. pretjerani odgovor na minimalna iznenađenja ili osjećaj da će svaki čas doživjeti neugodno iznenađenje
2. teškoće koncentracije, kao da je mozak prazan, poteškoće u mišljenju zbog briga i anksioznosti
3. stalno prisutna razdražljivost
4. teškoće pri usnivanju zbog stalne zabrinutosti

#### **VII.**

1. crvenjenje i drhtanje
2. strah od povraćanja,
3. nagon za mokrenjem ili strah od mogućnosti mokrenja ili defekacije

Anksiozni poremećaji dijagnosticiraju se tek kada su jasno prisutni subjektivno doživljeni osjećaji anksioznosti. Prema priručniku *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje)* (9) predlaže se šest temeljnih vrsta:

- Fobije
- Panični poremećaj
- Generalizirani anksiozni poremećaj
- Opsesivno-kompulzivni poremećaj
- Posttraumatski stresni poremećaj
- Akutni stresni poremećaj.

Kako bi se uspješno postavila dijagnoza generaliziranoga anksioznoga poremećaja, paničnoga poremećaja i socijalne fobije, osoba bi morala imati barem jedan od simptoma podražaja vegetativnoga sustava i minimalno još jedan simptom iz skupina navedenih u tablici 1 (vidi Tablica 1. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja) u slučaju agorafobije, za socijalnu fobiju minimalno dva simptoma, a za panični poremećaj i generalizirani anksiozni poremećaj ukupno četiri simptoma, od kojih minimalno jedan mora biti simptom podražaja vegetativnoga sustava.

Anksiozni se poremećaji vrlo često javljaju u komorbiditetu pa će često trebati utvrditi postoji li istovremeno više poremećaja. Uočava se da je vrlo čest komorbiditet paničnoga poremećaja i generaliziranoga anksioznog poremećaja te depresije (8).

U liječenju se anksioznih poremećaja primjenjuje kognitivno-bihevioralna terapija i farmakoterapija. Beta-blokatori i benzodiazepini se koriste kod vremenski ograničenih anksioznih poremećaja, dok se u terapiji kroničnih i rekurentnih anksioznih poremećaja koriste selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl., selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), triciklički antidepresivi, buspiron i inhibitori monoaminooksidaze (MAO-I) (10).

## **1.2. Depresija**

Istraživanja su pokazala da prema zadnjim dostupnim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl., World Health Organization, WHO) oko 280 milijuna (oko 3,8 % populacije) ljudi u svijetu boluje od depresije. Već je nekoliko godina depresija prepoznata kao jedna od najrasprostranjenijih bolesti, a od 2020. godine je postala prvi uzrok invaliditeta u razvijenijim društvima s tendencijom daljnjega porasta troškova i opterećenja zdravstvenih sustava. Procjenjuje se da će do 2030. godine upravo depresija od svih bolesti najviše teretiti zdravstvene i socijalne sustave. Depresivne poremećaje čini skupina simptoma koja zahvaća mentalno i fizičko zdravlje. Najizraženije su karakterizirani osjećajem tuge, gubitkom interesa i osjećaja zadovoljstva, manjkom samopouzdanja, poremećajima spavanja i apetita, te lošom koncentracijom. Uočava se da je depresija često povezana sa suicidalnošću, a suvremeni podaci u svijetu pokazuju da je suicidalni rizik najčešći kod depresivnih bolesnika i ustanovljen je trend porasta (11). Danas je prihvaćena hipoteza da je patofiziološki mehanizam nastanka depresije heterogen i da se usprkos brojnim istraživanjima, još uvijek precizno ne znaju svi etiološki procesi koji su u podlozi ovoga poremećaja. Biološke teorije objašnjavaju nastanak depresije poremećajem ravnoteže monoamina (serotonina, noradrenalina i dopamina), ali važnu ulogu u nastanku ima i dis-regulacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, kao i uključenost glutamatnoga sustava. Biološki, socijalni i psihološki faktori doprinose nastanku depresivnoga poremećaja, a nova istraživanja na području genetike i molekularne biologije objašnjavaju utjecaj stresa i životnih okolnosti na gene i neurobiološke procese mozga (12).

Pri dijagnosticiranju depresije potrebno razlikovati klinički jasno depresivno stanje od normalne tuge. Stoga depresivno stanje podrazumijeva jasan intenzitet i trajanje simptoma. Sukladno suvremenoj psihijatrijskoj dijagnostici, dijagnoza depresije postavlja se na temelju dogovorenih dijagnostičkih kriterija (vidi tablica 2), a razlikuju se četiri vrste depresivnih epizoda, ovisno o broju i vrsti prisutnih simptoma (vidi tablica 3) (13). U psihijatrijskoj se praksi koriste dvije klasifikacije bolesti: Međunarodna klasifikacija bolesti – MKB-10 i Klasifikacija američkoga udruženja psihijatara DSM 5. U hrvatskom sustavu zdravstva službeno je prihvaćena MKB-10 klasifikacija. Istraživanja su pokazala da simptomi bolesti trebaju trajati najmanje dva tjedna kako bi se postavila dijagnoza depresije (13).

Tablica 2. Simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze depresivne epizode (13)

<b>TIPIČNI SIMPTOMI</b>
1. Depresivno raspoloženje 2. Gubitak interesa i zadovoljstva 3. Smanjenje energije i povećana zamorljivost
<b>DRUGI ČESTI SIMPTOMI</b>
1. Poremećen san 2. Smanjen apetit 3. Smanjena koncentracija i pažnja 4. Smanjeno samopouzdanje 5. Ideje krivnje i bezvrijednosti 6. Samoranjavanje i pesimističan pogled na budućnost 7. Ideje o samoozljeđivanju ili suicidu
<b>TJELESNI SIMPTOMI KOJI ČINE TJELESNI SINDROM</b>
1. Anhedonija - gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima 2. Nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje 3. Rano buđenje - dva ili više sati ranije nego uobičajeno 4. Jutarnje pogoršanje depresije 5. Psihomotorna usporenost ili nemir 6. Gubitak apetita - u značajnoj mjeri 7. Gubitak na težini - min. 5% u zadnjih mjesec dana 8. Smanjenje libida

Tablica 3. Procjena težine depresivne epizode (13)

<b>Blaga depresivna epizoda</b> ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična, 2 druga i blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja
<b>Umjerena depresivna epizoda</b> ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična, 3 druga i umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja
<b>Teška depresivna epizoda</b> bez psihotičnih simptoma ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, somatski sindrom je nerijetko prisutan. Socijalne i radne aktivnosti su znatno ograničene.
<b>Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima</b> ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga uz prisutnost psihotičnih simptoma (sumanutosti, halucinacije ili depresivni stupor)

Brojne su studije pokazale da se najbolji rezultati liječenja postižu kombinacijom farmakoterapije i psihoterapije (individualna, kognitivno-bihevioralna). Prema kemijskoj skupini i mehanizmu djelovanja razlikuju se sljedeće skupine antidepresiva: inhibitori monoaminoooksidaze, MAO-I (moklobemid), triciklički antidepresivi, TCA (amitriptilin, maprotilin), selektivni inhibitori ponovnog povrata serotonina, SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin), noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi, NASSA (mirtazapin), selektivni inhibitori ponovnog povrata serotonina i noradrenalina, SNRI (duloksetin, venlafaksin), inhibitori ponovnoga povrata noradrenalina i dopamina, NDRI (bupropion), selektivni inhibitori ponovnoga povrata noradrenalina, NRI (reboksetin), modulatori unosa serotonina (tianeptin) i multimodalni antidepresivi (votioksetin). Kod liječenja depresije, izbor bi se antidepresiva trebao temeljiti na individualnom pristupu svakom bolesniku koji vodi računa o njegovu stanju, dobi, komorbiditetima i potencijalnim nuspojavama. Pacijent u prvoj depresivnoj epizodi trebao bi godinu dana u kontinuitetu uzimati antidepresive, odnosno 3 do 5 godina kod ponavljajućih epizoda (14).

Zaključno, dijagnoza i liječenje depresije zahtijevaju sveobuhvatan pristup koji uključuje rano prepoznavanje, dobru dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku procjenu, prepoznavanje vodećih simptoma kliničke slike, procjenu suicidalnog rizika, što raniji početak liječenja, individualno planiranje različitih postupaka liječenja, izbor terapijske sredine te plan prevencije ponovne epizode (13).

### 1.3. Gospina trava

#### 1.3.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti *Hypericum perforatum* L.

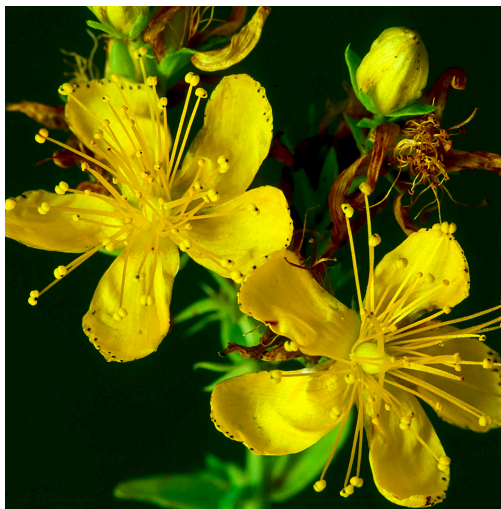
Gospina trava ili rupičasta pljuskavica *Hypericum perforatum* L., Clusiaceae (*Hypericaceae*) je aromatična, zeljasta biljka. Naziv je rupičasta pljuskavica dobila po duguljastim listovima koji gledani prema svjetlu izgledaju kao da su probušeni (*perforatum*). U narodu je poznata pod brojnim nazivima, a naziv trava sv. Ivana dobila je zbog razdoblja u kojem cvate. Naime, ova biljka cvate od lipnja do rujna, a dan sv. Ivana Krstitelja je 24. lipnja. Ova vrsta porijeklom je iz Europe, ali se proširila i na umjerena područja u Aziji, Africi, Australiji te Južnoj i Sjevernoj Americi.

Gospina je trava biljka s dvobridnom čvrstom stabljikom visine 60 – 100 cm koja raste najbolje na isušenom, grubom tlu. Cvjetovi su zlatnožute boje, a već spomenute rupice na listovima su žlijezde s eteričnim uljem. Gornji se listovi sužuju u peteljku, dok su donji sjedeći. Gornji dijelovi zrelih biljaka mogu proizvesti nekoliko desetaka petokrakih žutih cvjetova, koji su gusto skupljeni u cvatove na vrhovima stabljika. Cvijet promjera 2 – 3 cm ima čašku od pet lapova i vjenčić od 5 žutih latica. Rubovi latica obično su prekriveni crnim točkicama te protrljani među prstima ostavljaju krvavo crvenu boju koja potječe od biljnoga pigmenta hipericina. U ljekovite se svrhe koristi nadzemni dio biljke, cvjetovi i pricvjetni listovi koji se ubiru u doba cvatnje, ali prije zametnutih plodova (15).

U ekstraktima je do sada identificirano preko 150 sastavnica ili grupa sastavnica, koji čine približno 50 – 70 % ukupnih sastojaka. Glavne su aktivne sastavnice gospine trave naftodiantroni (hipericin, pseudohipericin), floroglucinski derivati (hiperforin, adhiperforin), flavonoidi, uključujući biflavone (biapigenin, amentoflavon) i procijanidini. Uz to, izolirane su i manje količine eteričnih ulja, aminokiselina, fenilpropana i kasntona (vidi tablica 4.) (16).

Klinički nedvosmisleno potvrđena terapijska djelotvornost ekstrakata ne može se pripisati ni jednom pojedinačnom izoliranu sastojku ili frakciji. Aktivnost ekstrakta rezultat je aditivnoga i sinergističkoga djelovanja većeg broja kemijski različitih sastavnica (17).





Slika 1. Gospina trava (*Hypericum perforatum* L., Hypericaceae) ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov))

Tablica 4. Biološki aktivne komponente gospine trave (16)

<u>Skupina spojeva</u>	<u>Primjer spoja</u>	<u>Djelovanje</u>
Naftodiantroni	hipericin pseudohipericin	antidepresivno, anivirusno, fotosenzitivnost
Floroglucinoli	hiperforin adhiperforin	antidepresivno, antibiotsko
Flavonoidi	kvercetin hiperozid kvercitrin izokvercitrin rutin	antidepresivno, protuupalno
Biflavonoidi	biapigenin	sedativno, protutupalno
Procijanidini	katehin epikatehin	protuupalno, antioksidativno
Eterična ulja	terpeni alkoholi	nije poznato
Aminokisline	GABA	antidepresivno
Fenilpropani	kofeinska kiselina klorogenična kiselina	nije poznato

Ksantoni	noratiriol	antidepresivno
----------	------------	----------------

### 1.3.2. Tradicionalna upotreba gospine trave

Uporaba gospine trave datira još iz antičke Grčke. Prema Hipokratu, vanjska primjena gospine trave značajno pomaže u zacjeljivanju opekline, pa se i danas macerat od gospine trave upotrebljava izvana – za liječenje rana, posjekotina, udaraca, ozljeda mišića, opekotina, hemoroida i čireva te iznutra – za liječenje melankolije. Iz starih se tekstova može iščitati da se čaj od gospine trave koristio za liječenje bolesti želuca, jetre, žučne vrećice, crijevnih parazita, glavobolje (naročito kod migrene), noćnoga mokrenja u krevet, proljeva, upale maternice, astme, bronhitisa i katara pluća (18,19).

## 1.4. Pasiflora

### 1.4.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti *Passiflora incarnata* L.

Pasiflora (*Passiflora incarnata* L., Passifloraceae) je višegodišnja, zeljasta zimzelena puzavica. Ime dolazi od latinskih riječi *passion*-patnja i *floris*-cvijet. Od 520 poznatih vrsta pasiflore, samo je *incarnata* ljekovita. Kod nas je poznata pod nazivom Isusova kruna zbog cvjetova čiji vjenčić podsjeća na krunu od trnja. Samonikla je u Sjevernoj i Južnoj Americi, jugoistočnoj Aziji te Australiji, a kao ukrasna biljka sadi se u cijelom svijetu (20). U Hrvatskoj raste u Primorju, Istri, Dalmaciji te na otocima (21).

Pasiflora je biljka slabo izbrazdane stabljike duge do 9 m. Stabljika je drvenasta, tanka, slabo izbrazdana i zelene boje. Listovi su izmjenično poredani, dugi 6 – 15 cm, trorežnjasti, blago dlakavi s donje strane i sitno zupčasti. Cvjetovi su joj veliki, distinktivnoga i egzotičnoga izgleda. Neobični cvijet svijetlo ljubičaste boje (boja lavande), rijetko bijele s pet latica sadrži pet čašičnih listića (sepala), pet peludnica, trodijelni tučak i krunu od mnogo resastih segmenata koji se ističu iznad latica. Biljka cvate od lipnja do listopada. Jestivi plod je bobica zeleno-žute boje, mesnata, ovalnoga do okruglastoga oblika, promjera 4 – 5 cm, a sadrže brojne smečkasto-žute sjemenke. Prema europskoj regulativi, ljekovit je nadzemni dio biljke, uključujući cvjetove i

listove koji se ubiru za vrijeme cvatnje. Biljka sadrži do 2,5 % flavonoida koji uz cijanoglikozide i eterična ulja čine glavne farmakološki aktivne sastojke. Od flavonoida prevladavaju izoviteksin-2-glukozid, šaftozid, izoorientin-2-glukozid. Biljka također sadrži jednostavne šećere glukoze, fruktoze, sukroze i rafinoze te polisaharid arabinoglukan, slobodne aminokiseline i glikoproteine. Eterična se ulja nalaze u manjim količinama, a uglavnom se sastoje od monoterpena limonena, alfa-pinena i kumena. Prisutan je i cijanoglikozid ginokardin, dok se harmanski alkaloid nalazi u tragovima (22).



Slika 2. Pasiflora (*Passiflora incarnata*, L. Passifloraceae) ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov))

#### 1.4.2. Tradicionalna primjena pasiflore

Poznato je da je još od davnih vremena pa sve do danas pasiflora korištena u Južnoj Americi kod najrazličitijih smetnji – kao sedativ, diuretik, antispazmatik, antihelmetik, kod paralize, delirium tremensa, neuroastenije, tetanusa, astme, bronhitisa, kašlja, dječjih grčeva, dijareje, gripe, histerije, neuralgije, simptoma menopauze, hipertenzije, blagih alergija i raznih upalnih stanja (23).

## 1.5. Odoljen

### 1.5.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti *Valeriana officinalis* L.

Odoljen (*Valeriana officinalis* L., Valerianaceae) je samonikla, zeljasta trajnica. Smatra se da je biljka dobila naziv u čast rimskog cara Valeriana (Publius Licinius Valerianus Augustus) za kojega se pretpostavlja da je prvi koristio ovu biljku u liječenju. Prema drugoj je teoriji naziv proizašao iz latinske riječi „*valere*” koja znači biti zdrav ili biti jak. Hrvatski je naziv odoljen najvjerojatnije proizašao iz riječi odoljeti, u smislu odolijevanju bolesti. Za ovu je biljku karakteristično da raste po vlažnim livadama i obalama rijeka diljem Sjeverne Amerike, Europe i Azije, a zbog svoje dekorativne prirode čest je stanovnik ukrasnih vrtova. U Hrvatskoj raste od nizinskoga do pretplaninskoga pojasa, najčešće na sjenovitim i vlažnim mjestima (24).

Odoljen je biljka čiji je podanak valjkastoga oblika i nerazgranjen te slabije drvenast, dug do 5 cm, a širok do 3 cm. Karakterizira ga brojno bočno korijenje, a mogu se naći i vriježe dvostruko deblje od korijenja. Stabljika je pojedinačna i visoka od 0,3 do 2,4 metra. Prizemni listovi i listovi stabljike su perasto rascijepljeni na 3 – 25 segmenata. Listovi stabljike su bez palistića, nasuprotni, s 11 – 23 segmenta, donji s peteljkom i većinom dlakavi, gornji sjedeći i goli. Cvjetovi su najčešće bijele ili ružičaste boje, rjeđe mogu biti ružičastoljubičasti, intenzivnoga mirisa. Biljka cvate od svibnja do kolovoza ili rujna. Plod je oraščić, dug od 2 do 5 mm, širok 1 do 3 mm, gol ili dlakav, na vrhu s čaškom izraslom u perasto dlakavu kundru. U fitoterapiji se upotrebljava podanak s tankim korjenčićima tamnosmeđe boje. Podanak sa korijenjem se vadi u jesen, obrađuje i suši na temperaturi ne većoj od 40 °C (24).

U ekstraktima je dosad identificirano preko 200 spojeva. U korijenu i rizomima prevladavaju dvije glavne skupine farmakološko aktivnih sastojaka seskviterpeni hlapljivoga ulja (valerenska kiselina i njeni derivati, valeranon, valeranal i kesil esteri) i valepotrijati (valtrat, didovalltrat, acevaltrat i izovaleroksihidroksivaltrat) uz flavonoide, triterepene, lignane i alkaloide. Valerenska kiselina se smatra glavnim sastojkom odgovornim za djelovanje (25). Sirov je materijal blagoga mirisa, koji se pojačava sušenjem i postaje izuzetno neugodan dugim stajanjem droge. Miris potiče od izovalerijanske kiseline. Smatra se da pozitivna svojstva odoljen duguje sinergiji sastojaka koje sadrži, a za sedativni učinak smatraju se odgovorni najviše valepotrijati (26, 27).



Slika 3. Odoljen (*Valeriana officinalis* L., Valerianaceae) ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov))

### 1.5.2. Tradicionalna upotreba odoljena

Upotreba odoljena datira iz antičke Grčke kao digestiva. Naime, Galen, cijenjeni grčki liječnik, u 2. stoljeću primjenjivao je odoljen za ublažavanje nesаницe. Poznato je da su i rimski te grčki liječnici primjenjivali odoljen i za ublažavanje tjeskobe, uznemirenosti i drhtavice, a sličnu je primjenu imala i u srednjem vijeku. Kao sredstvo smirenja, odoljen je bila iznimno popularna diljem Europe u 16. i 17. stoljeću (19).

## 1.6. Ružičasti žednjak

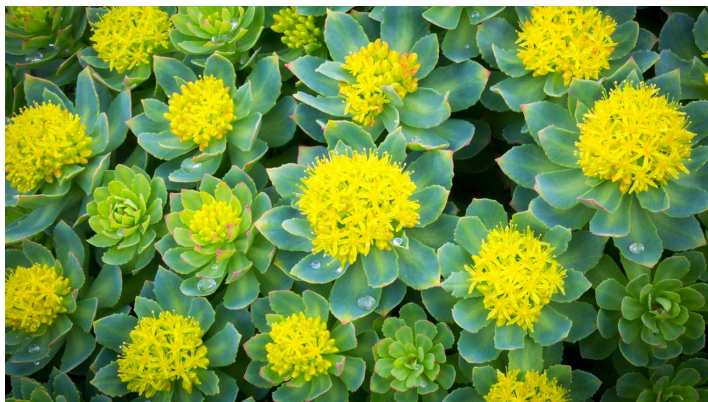
### 1.6.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti *Rhodiola rosea* L.

Ružičasti žednjak ili rodiola (*Rhodiola rosea* L., Crassulaceae) je višegodišnja, samonikla rijetka i zaštićena biljka visoka do 35cm. Latinski naziv *rhodiola* potječe od grčke riječi *rhodon* (ruža) zbog korijena čiji miris podsjeća na miris ruže. U narodu je još poznata kao zlatni korijen. Vrsta je prilagođena rastu u teškim uvjetima pa joj ne smetaju hranjivim tvarima siromašna tla, jako ultraljubičasto zračenje, niske koncentracije kisika niti niske temperature. Ružičasti žednjak je

biljka planinskih, hladnijih područja Europe, Azije, Sjeverne Amerike pa je ima i u Hrvatskoj u planinskim područjima (28).

Ružičasti je žednjak biljka čija je stabljika jednostavna, uspravna, glatka, debela. Listovi su naizmjenični, mnogobrojni, gusto spiralno poredani uzduž cijele stabljike, blijedozeleni, na samom vrhu mesnati, ljubičasti, goli, u gornjoj polovici rijetko i oštro nazubljeni. Cvjetovi su skupljeni u guste gronjaste cvatove na vrhu stabljike. Čine ih četiri listova čaške i četiri ružičaste latice koje su do 3 puta veće od lapova, prašnici su žuti. Cvate od lipnja do kolovoza. Plod je narančasto-crvena kapsula koja sadrži male smeđe sjemenke. Ljekoviti dio biljke je korijen koji se vadi u kasno ljeto ili ranu jesen (28).

Ružičasti žednjak sadrži vrlo kompleksnu smjesu kemijskih spojeva – eterično ulje, trigliceride, voskove, sterole, glikozide, organske kiseline, fenolske spojeve uključujući i tanine. Suhi korijen sadrži 0,05% eteričnoga ulja u kojem dominira alifatski alkohol n-dekanol, monoterpenski alkohol geraniol 1,4-p-mentadien-7-ol. Geraniol i brojni esteri geraniola daju karakterističan miris ruže. Smatra se kako je jedan od aktivnih spojeva derivat molekule eteričnih ulja. Rozidrol nastaje oksidacijom geraniola a njegovi glikozidi su rozidrin te rodiolozid B i C. To je skupina fenil-propanoida. Druga važna skupina spojeva su fenolski i cijanogeni glikozidi. To su fenil-etanoidi i fenil-propanoidi. Glavni su glikozidi tirozola: salidrozid odnosno rodiolozid kao fenolski spojevi. Rozin, rozavin, triandin i rozarin su fenil-propanoidi koji nisu fenolski spojevi. Salidrozid i rozavin su spojevi koji doprinose biološkom djelovanju i ekstrakti bi morali biti standardizirani na ova dva spoja. Rozavin je i karakterističan spoj biljke koju druge vrste roda *Rhodiola* ne stvaraju ili stvaraju u malim količinama. Treća skupina su proantocijanidini, prodelfinidin galat esteri. Biljka sadrži i flavolignane poput rodiolina te niz aril glikozida i flavonoida (29, 30).



Slika 4. Ružičasti žednjak (*Rhodiola rosea* L., Crassulaceae) ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov))

### 1.6.2. Tradicionalna upotreba ružičastoga žednjaka

U etnomedicinskoj se uporabi ružičasti žednjak koristio odavno, prema nekim je izvorima razvidno da se upotrebljavao prije više od 3000 godina. Prvi ju je opisao Dioskorid, a nalazila se u primjeni od kineske do europske herbalistike. Gotovo svi izvori upućuju na tradicionalnu uporabu kao adaptogena, biljke za osnaživanje organizma. Koristila se i za niz drugih bolesti, vjerojatno kroz svoj učinak osnaživanja organizma, od bubrežnih tegoba, proljeva, histerije, hernije diska kralježnice, te kožnih tegoba kao adstringens (29).

## 1.7. Šafran

### 1.7.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti *Crocus sativus* L.

Šafran (*Crocus sativus* L., *Iridaceae*) višegodišnja je biljka visine 20-30 cm. Riječ šafran vjerojatno potječe od perzijske riječi *sahafaran*, što znači žuto. Ova je vrsta autohtona u Grčkoj i Iranu, a uzgaja se u područjima umjerene do suhe klime na nadmorskim visinama do 1800 m u Španjolskoj, Francuskoj, Italiji, Grčkoj, Turskoj, Iranu, Indiji te na području oko zapadnoga dijela Crnog mora (30).

Šafran sadrži više od 150 hlapljivih i aromatičnih kemijskih spojeva, uglavnom terpena, terpenskih alkohola i njihovih estera. Ukupnoj aromi i okusu šafrana pridonosi složena smjesa hlapljivih i nehlapljivih spojeva (31). Šafran također sadrži i nehlapljive spojeve, među kojima

ugljikohidrate, polipeptide, proteine, lipide, vodu, minerale, vitamine (osobito tiamin i riboflavin), nehlapljiva ulja, gume, pektine, sluzi, pigmente (antocijane, karotenoide, likopene, zigzantin i flavonoide). Krocetin, krocini, pikrokrocini i safranal su najvažnije aktivne tvari šafrana (31, 32). Šafran je jedina biljna vrsta sa značajnim udjelima apokarotenoida kao što su krocini, pikrokrocini i safranal, koji su odgovorni za organoleptička i ljekovita svojstva (33). Krocini i njegovi derivati glavne su sastavnice odgovorne za boju, safranal za miris, a specifičan gorak okus potječe od pikrokrocina (34, 35). Iz stigmi šafrana izolirani su sljedeći spojevi: krocini-1, krocini-2, krocini-3, pikrokrocini, kiselobenzilidion, kiselobenzilidion, diglikozil-kemferol, trans-krocini-4, trans-krocini-3, trans-krocini-2, cis-krocini-3, safranal i krocetin. Iz vodenih i etanolnih ekstrakata stigmi šafrana izolirani su novi monoterpeni krocusatini i nova 4-dihidroksimaslačna kiselina (36). Stigme su jedini dio biljke koji je stoljećima korišten u tradicionalnoj medicini i kao začim, dok se ostali dijelovi cvijeta odbacuju (37). Stigme predstavljaju samo 7,4% ukupne mase svježega cvijeta od kojeg se odvajaju, a velike količine biljnog materijala se odbacuju. Istraživanja su pokazala da su odbačeni dijelovi šafrana bogati flavonoidima, fenolnim kiselinama, polisaharidima te da imaju neke farmakološke aktivnosti, kao što su antioksidacijsko, protuupalno, antifungalno, citotoksično i hepatoprotektivno djelovanje (38, 39).



Slika 5. Šafran (*Crocus sativus* L., Iridaceae) ([www.nccih.nih.gov](http://www.nccih.nih.gov))



### **1.7.2. Tradicionalna upotreba šafrana**

Šafran je biljka čije se njuške tučka koriste od antičkih vremena kao začin hrani, sredstvo za bojanje, dodatak parfemima i kozmetičkim proizvodima te u svrhu liječenja. Služi od davnina u tradicionalnoj medicini brojnih naroda kao relaksans i stimulans raspoloženja, ekspektorans, spazmolitik, zatim kao sredstvo protiv mikroorganizama, nadutosti i slabe probave, abortiv i emenagog. Istaknuli bismo da je šafran također korišten kod proljeva, vrućice, urinarnih infekcija, kožnih bolesti, kolere, hepatitisa, ospica, dijabetesa, bolesti jetre i slezene (40).

Na Bliskom istoku se smatralo da šafran djeluje kao karminativ, spazmolitik, antidepresiv, emenagog i afrodizijak te da poboljšava mentalne funkcije. Uočava se da je u tradicionalnoj kineskoj medicini korišten kod amenoreje, menoragije, dok je u Indiji je služio za liječenje bronhitisa, upale grla, vrućice, glavobolje, povraćanja, boli, raznih mentalnih poremećaja te kao kardioprotektiv (36).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Depresija i anksioznost su ozbiljni poremećaji mentalnoga zdravlja koji sačinjavaju čitav skup simptoma koji čine karakterističnu kliničku sliku na osnovu koje se postavlja dijagnoza te provodi liječenje prilagođeno potrebama pojedinca. Kod blažih do umjerenih simptoma anksioznosti i depresije, terapiju je moguće započeti dostupnim fitopreparatima, čija se primjena temelji na provedenim znanstvenim istraživanjima. Cilj je ovoga završnoga rada proučiti i sistematizirati najnoviju dostupnu znanstvenu literaturu te kliničke studije u svrhu procjene fitoterapijskoga potencijala i sigurnosti primjene sljedećih biljnih antidepresiva i/ili anksiolitika: gospine trave, pasiflore, odoljena, ružičastoga žednjaka i šafrana. Također, u radu se obrađuje i analizira pravilno doziranje, moguće nuspojave te interakcije.

### **3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

#### **3.1. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja gospine trave**

Gospina se trava smatra jednom od najispitivanijih ljekovitih biljaka. Za ekstrakte gospine trave do sada je provedeno više od 50 randomiziranih kontroliranih kliničkih studija i u većini je njih dokazano antidepresivno djelovanje ekstrakta. Povjerenstvo za biljne lijekove Europske agencije za lijekove (HMPC-Committee on Herbal Medicinal Products) je zaključilo da se suhi etanolni i metanolni ekstrakt nadzemnoga dijela gospine trave, temeljeno na njegovoj dugogodišnjoj sigurnoj primjeni i na kliničkim studijama, koristi za liječenje prema ICD-10 klasifikaciji za dijagnoze: F32.0 (blaga depresijska epizoda), F32.1 (umjerena depresijska epizoda), F33.0 (blag povratni depresijski poremećaj) i F33.1 (umjeren povratni depresijski poremećaj). Prema ESCOP-u indicirana je upotreba kod blage do umjerene depresije. S obzirom na navedeno, gospina je trava registrirana u zemljama EU-a, ne samo kao dodatak prehrani i tradicionalni biljni lijek, nego kao i biljni lijek s provjerenom medicinskom primjenom (41, 42).

Studije pokazuju da je najznačajniji mehanizam antidepresivnoga djelovanja gospine trave upravo sprječavanje povrata serotonina i kateholamina (noradrenalina i dopamina) u presinaptičke živčane završetke, čime se potenciraju serotoninergička i adrenergička aktivnost u velikom mozgu. Za ovakvo je djelovanje odgovoran hiperforin. Dodatno, vodeno-alkoholni ekstrakt i čisti hipericin inhibiraju dopamin- $\beta$ -hidroksilazu, dok flavonoidi inhibiraju katehol-O-metil-transferazu (COMT). Dugotrajna primjena ekstrakata dovodi do značajne prilagodbe na niže centralnih  $\beta$ -adrenoreceptora, što je karakteristično i za mnoge sintetske antidepresive (19).

##### **3.1.1. Kliničke studije i učinkovitost gospine trave**

Brojne randomizirane, placebo kontrolirane studije su ocijenile sigurnost i učinkovitost gospine trave u liječenju blage do umjerene depresije. Većina je studija pokazala da je standardizirani ekstrakt gospine trave u dnevnoj dozi od 900 mg ( $3 \times$  dnevno 300 mg) učinkovit u liječenju blage do umjerene depresije. Standardizirani pripravci sadrže 0,2 – 0,3 % hipericina i/ili 1 – 6 % hiperforina (43).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom kliničkom istraživanju uspoređen je antidepresivni učinak standardiziranoga ekstrakta gospine trave Ze 117 u usporedbi sa sintetskim antidepresivom imipraminom. U ispitivanju je sudjelovalo 324 sudionika s dijagnozom blage do umjerene depresije tijekom 6 tjedana. Dva puta dnevno ekstrakt gospine trave je primalo 157 ispitanika, a 167 ispitanika je primalo dva puta dnevno 75 mg imipramina. Za procjenu simptoma je korištena Hamiltonova skala anksioznosti (engl., *Hamilton Rating Scale for Anxiety*; HAM-A). Analizom je učinka uočeno značajno veće smanjenje vrijednosti prema Hamiltonovoj skali anksioznosti u odnosu na početne vrijednosti u grupi koja je dobivala ekstrakt gospine trave (manji rezultat podrazumijeva i manji intenzitet anksioznosti). Nuspojave su se pojavile kod 62/157 (39 %) u grupi koja je dobivala gospinu travu, a 105/167 (63 %) u grupi koja je dobivala imipramin. Četvoro (3 %) sudionika odustalo od istraživanja u grupi gospine trave, a u grupi imipramina odustalo je 26 (16 %). Rezultati su ispitivanja pokazali da je gospina trava jednako učinkovita u liječenju blage do umjerene depresije (44).

Klinička je djelotvornost ekstrakata potvrđena i kroz meta-analize. Godine 2008. Linde i suradnici proveli su meta-analizu koja je uključivala 29 randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih studija (18 u odnosu na placebo i 17 u odnosu na neki sintetski antidepresiv), na 5 489 pacijenata s uglavnom blagom do umjerenom depresijom. Studije su trajale od 4 do 12 tjedana. Pacijenti su dobivali ekstrakte u dnevnoj dozi 500 – 1200 mg. Rezultati su ove meta-analize pokazali da su ekstrakti u tretmanu blage do umjerene depresije pokazali kliničku djelotvornost značajno bolju od placeba i usporedivu sa sintetskim antidepresivima (tricikličnim antidepresivima amitriptilinom i imipraminom, tetracikličnim antidepresivom maprotilinom, selektivnim inhibitorima ponovnoga pohrane serotonina fluoksetinom, sertralinom, paroksetinom i citalopramom), uz manje neželjenih nuspojava (45). Godine 2017. još je jedna meta-analiza provedena s 27 kliničkih studija i 3 808 pacijenata. Uočila se i potvrdila učinkovitost primjene gospine trave kod blage do umjerene depresije usporediva sa SSRI uz manje neželjenih nuspojava (43).

Iako su provedena opsežna istraživanja, smatra se da su potrebna daljnja klinička istraživanja kako bi se utvrdilo je li kliničko poboljšanje primjenom gospine trave dugoročno stabilno.

### 3.1.2. Tipovi ekstrakata i doziranje gospine trave

- Ekstrakt LI 160 (standardizacija na 0,12-0,28 % hipericina; ekstrakcijsko sredstvo metanol 80 % m/m odnos droga-ekstrakt 4-7:1): dnevna doza 900 mg – 3 × dnevno 300 mg
- Ekstrakt WS 5570 (standardizacija na 0,12-0,28 % hipericina i 3-6 % hiperforina; odnos droga ekstrakt 3-7:1): dnevna doza 900mg – 3x dnevno 300 mg
- Ekstrakt WS 5572 (standardizacija na 5% hiperforina): dnevna doza 900mg- 3x dnevno 300mg
- Ekstrakt ZE 117 (standardizacija na 0,2 ili 0,5 % hipericina; ekstrakcijsko sredstvo etanol 50 % m/m; odnos droga ekstrakt 4-7:1): dnevna doza 500mg – 2x dnevno 250mg (46).

### 3.1.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja gospine trave

Nuspojave su u terapijskim dozama rijetke i obično blage, a uglavnom se navode blagi gastrointestinalni poremećaji (nadimanje ili opstipacija), suhoća usta, umor, nemir, vrtoglavica te blage alergijske reakcije. Ako se pojavi mučnina i gastrointestinalna nelagoda, onda se preporučuje uzimati lijek uz jelo. Također, zbog moguće reverzibilne fotosenzitivnosti (crvenilo kože, osjetljivost), preporučuje se pažljivo izlaganje suncu (umjereno se izlagati suncu, zaštititi kožu odjećom). Ozbiljne se fototoksične reakcije (plikovi, opekotine) mogu javiti samo pri dozama koje su 10 puta i više vrijednosti od terapijskih doza (19). Postoje izvještaji o mogućoj povezanosti između primjene različitih ekstrakata gospine trave te pojave psihotičnih reakcija ili epizoda manije, ali to se ponajprije odnosi na pacijente s predisponirajućim faktorima. Predisponirajući faktori uključuju već postavljenu dijagnozu bipolarnoga poremećaja ili shizofrenije u anamnezi pacijenta (47). Također, kao mjera opreza, savjetuje se prekinuti uzimanje pripravaka gospine trave najmanje tjedan dana prije planiranoga kirurškog zahvata zbog moguće interakcije s anestheticima (48). Ujedno i zbog nedostatnoga kliničkog iskustva, ne preporučuje se uporaba tijekom trudnoće i dojenja. Osim toga, smatra se zbog vrlo malog broja studija, kako gospina trava nije primjerena za djecu ispod 12 godina (42).

### 3.1.4. Interakcije gospine trave

Poznato je da gospina trava stupa u klinički značajne interakcije s velikim brojem lijekova. Interakcije su farmakodinamskoga ili farmakokinetskoga karaktera. Hiperforin je sastojak odgovoran za farmakokinetske interakcije putem indukcije metaboličkih enzima porodice citokrom P450 (CYP), ponajviše CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9 te indukcije ekspresije membranskog P-glikoproteina, odgovornog za transport lijekova kroz crijevni epitel (tablica 5.). Posljedica je ubrzana eliminacija ili smanjena apsorpcija drugih lijekova, a time i njihova smanjena terapijska koncentracija u plazmi. Stoga je kontraindicirana primjena gospine trave s imunosupresivima (ciklosporin, takrolimus), antiviruscima – inhibitorima HIV-proteaze (aprenavir, indinavir), citostaticima (irinotekan, imatinib) i varfarinom (antikoagulans), dok je kod istodobne primjene s ostalim lijekovima, supstratima CYP-izoenzima ili P-glikoproteina (npr. oralni kontraceptivi, amitriptilin, teofilin, feksofenadin, benzodiazepin, metadon, simvastatin, digoksin, finasterid), potreban liječnički nadzor. Farmakodinamske interakcije pojavljuju se kod istodobne primjene gospine trave s antidepresivima iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin, paroksetin, nefazodon) te s agonistima serotoninskih receptora (anksiolitik buspiron, antimigrenici iz skupine triptana). Zabilježeno je i stanje zvano serotoninski sindrom, zbog previsoke razine serotonina u središnjem živčanom sustavu, koje može ugroziti život. Pretjerana aktivnost serotonina uzrokuje simptome kognitivne (nemir, hipomanija, halucinacije, glavobolja, koma), autonomne (ubrzani srčani ritam, brze promjene krvnog tlaka, povišena tjelesna temperatura, mučnina, proljev) i somatske prirode (nevoljni trzaji mišića, gubitak koordinacije, pojačani refleksi) (48).

S obzirom na navedeno, pacijente koji uzimaju spomenutu kombinaciju, liječnik mora pomno pratiti i procijeniti mogući rizik u odnosu na očekivanu korist.

Tablica 5. Neke klinički značajne interakcije gospine trave (49).

enzim	supstrat	rezultat interakcije
P450 3A4	antiaritmici (npr. amiodaron, lidokain, kinidin) antibiotici (npr. makrolidi, klindamicin) antidepresivi atipični (npr. mirtazapin, venlafaksin)	u plazmi smanjeni terapijski odgovor

	<p>anitemetici (npr. ondasetron, dolasetron)  anfungicidi (npr. ketotokanzol)  benzodiazepini  kemoterapeutici (npr. ciklofosamid, docetaksel, vinblastin, vinkristin)  karbamazepin  blokatori kalcijevega kanala  kortikosteroidi  inhibitori HIV proteaze (npr. aprenavir, indinavir)  inhibitori HmG CoA reduktaze (statini)  inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol)  hormoni (npr. estrogen, progesteron, testosteron)  imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus)  opioidi (npr. fentanil, kodein, metadon)  inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol)  selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina  tamoksifen  tretinoin  triciklički antidepresivi  zolpidem</p>
P450 1A2	<p>acetaminofen  klozapin  diazepam  haloperidol  izotretinoin  metadon  propanolol  teofilin  varfarin  zolpidem</p>
P450 2C9	<p>barbiturati  fenitoin  glimepirid  karvedilol  losartan  selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina  varfarin</p>
P-glikoprotein	<p>amiodaron  anifungicidi  kemoterapeutici (npr. daunorubicin, paklitaksel, topotekan, vinblastin, vinkristin)  digoksin  inhibitori proteaze  spironolakton</p>

### **3.2. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja pasiflore**

Prema HMPC-u pasiflora je indicirana kod stanja nervoze, a prema ESCOP-u kod napetosti, nemira, iritabilnosti i nesаницe (50). Ispitivan je hidroetanolni i vodeni ekstrakt pasiflore na mišjim modelima. Hidroetanolni ekstrakt smanjivao je tjeskobu u modelima nepoznatog okoliša, dok je vodeni ekstrakt djelovao sedativno u istim modelima. Vodeni ekstrakt je djelovao i hipnotički. Ispitivani su pročišćeni spojevi apigenin i krizin koji se nalaze u sastavu pasiflore na štakorskim modelima. Oba su spoja u najmanjoj dozi pokazivali smanjenje lokomotorne aktivnosti, ali je samo krizin pokazivao anksiolitički učinak. Aktivnost krizina, za razliku od apigenina, bila je posredovana GABA-A receptorima (51, 52). U ispitivanju metanolnoga ekstrakta pasiflore utvrđeno je kako su benzoflavoni grupa spojeva koji pokazuju najbolji anksiolitički učinak u modelu tjeskobe u miševa. To je u skladu s objavljenim podacima. Ipak, sama studija je već dizajnirana s ekstraktom koji je metanolni i moguće je i da drugi spojevi, koji se optimalno ne ekstrahiraju u metanol, također imaju farmakološko djelovanje (53).

#### **3.2.1. Kliničke studije i učinkovitost pasiflore**

Studije su pokazale učinkovitost pasiflore u liječenju anksioznih poremećaja i blagog poremećaja spavanja. Primjerice, u dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji korišten je, osim placeba, oksazepam u dozi od 30 mg na dan i 45 kapi pasiflore (tinktura) na dan tijekom 28 dana. Broj je sudionika bio mali (36 sudionika), a kriterij je uključivanja bio generalizirani anksiozni poremećaj. Oksazepam je pokazivao brže djelovanje, ali i značajniji profil nuspojava praćen smanjenom učinkovitošću na radnom mjestu. Rezultati su pokazali da je pasiflora učinkovita kao oksazepam u liječenju generaliziranoga anksioznoga poremećaja. Premda je ta pilot studija mala, njezina je vrijednost u opaženom različitom profilu nuspojava kod pasiflore i sintetskih lijekova (54).

U jednoj se dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji tijekom četiri tjedna na uzorku od 30 ispitanika s dijagnozom generaliziranoga anksioznoga poremećaja, ispitivao utjecaj ekstrakta pasiflore koji se primjenjivao uz terapiju sa sertralinom u testu mjerenja vremena reakcije. Vrijeme reakcije (engl., *reaction time*, RT) mjera je izvedbe, a definira se kao minimalni vremenski interval koji prođe između prezentacije podražaja i pojedinčeva odgovora na taj



podražaj. Svi su sudionici primali sertralin 50 mg/dnevno te nakon dva tjedna doza je povećana na 100 mg/dnevno. Od 30 ispitanika, 14 je uz sertralin dobivalo i hidroalkoholni ekstrakt pasiflore i to 3 ×15 kapi dnevno, a 16 ispitanika sertralin i placebo. Rezultati su pokazali da grupa koja je uzimala uz setralin ekstrakt pasiflore nije imala razliku u vremenu reakcije u odnosu na grupu s placebom. HAM-A je pokazala veće smanjenje vrijednosti u grupi koja je dobivala ekstrakt pasiflore (55). Učinak pasiflore na nesanicu evaluiran je u jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji. U studiji je sudjelovao 41 ispitanik koji je bolovao od primarne nesаницe. Svi su ispitanici dobivali pasifloru i placebo, s razdobljem „ispiranja“ od jednoga tjedna. Uzimali su jednu šalicu čaja od suhih dijelova pasiflore koji se pripremao od 2 g suhih listova, stabljike, sjemenki i cvjetova. Placebo čaj je bio pripremljen od 2 g peršina. Ispitanici su kroz sedam dana vodili dnevnik spavanja, gdje su pomoću ocjenskih skala procjenjivali kvalitetu spavanja, dok su sedmi dan ispunili samoprocjenski Spielbergov upitnik anksioznosti. Zadnji je dan svakoga tretmana deset ispitanika podvrgnuto i polisomnografiji, kojom se dijagnosticiraju poremećaji spavanja. Nije bilo značajnijega utjecaja na ispitane parametre. No, analizirajući šest vođenih dnevnika, ustanovljena je značajno bolja kvaliteta spavanja u odnosu na placebo (56).

Zaključno, na temelju dobivenih rezultata, može se zaključiti da pasiflora kao pomoćna terapija može dovesti do ublažavanja simptoma općega anksioznoga poremećaja te da uzimanje pasiflore u obliku čajnoga napitka može ublažiti blage poremećaje spavanja.

### **3.2.2. Tipovi ekstrakata i doziranje pasiflore**

- Anksioznost:

4-8 g droge na dan kao infuz

tinktura 1-4 ml (1:8 50 % etanol w/v) 3-4x na dan

suhi ekstrakti: 400mg 2 × dnevno

- Nesanica:

tinktura (1:8 50 % etanol w/v) 4 ml navečer

suhi ekstrakt: 400-800 mg prije spavanja (57).

### **3.2.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja pasiflore**

Pasiflora je sigurna, netoksična biljka. Uočava se da, prije vožnje automobila ili upravljanja strojeva, treba biti oprezniji pri konzumaciji jer katkad može izazvati blaži osjećaj pospanosti, no sama biljka nema oznaku da se obavezno izbjegava prije vožnje ili upravljanja strojevima. Iznimno se rijetko može javiti bradikardija, preosjetljivost ili alergijske reakcije. Također, nema podataka za primjenu u trudnoći i dojenju te se zbog toga ne preporučuje korištenje bez prethodnoga savjetovanja s liječnikom (50).

### **3.2.4. Interakcije pasiflore**

Zbog mogućega aditivnoga i sinergističkoga učinka pasiflore, ne preporučuje se istovremena primjena s benzodiazepinima. Također, treba izbjegavati istovremeno konzumiranje alkohola, koji može povećavati sedativno djelovanje pasiflore (58).

## **3.3. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja odoljena**

Povjerenstvo je za biljne medicinske proizvode Europske agencije za lijekove zaključilo da se suhi etanolni ekstrakt korijena odoljena može koristiti za ublažavanje blagih simptoma nerveze i poremećaja spavanja, temeljeno na njegovoj dugogodišnjoj sigurnoj primjeni i na kliničkim studijama. Prema ESCOP-u indicirana je upotreba kod ublažavanja blage živčane napetosti i kod poteškoća usnivanja. Stoga je odoljen registriran u zemljama EU-a, ne samo kao dodatak prehrani i tradicionalni biljni lijek, nego kao i biljni lijek s provjerenom medicinskom primjenom (59). Farmaceutski preparati odoljena imaju višestruku ulogu u liječenju poremećaja na nivou centralnoga živčanoga sustava. Mnogobrojne su studije opravdale tradicionalnu upotrebu u cilju postizanja anksiolitičkoga, sedativnoga i hipnotičkoga učinka. Potencijalni mehanizam farmakološke aktivnosti odoljena temelji se na povećanju razine neurotransmitora GABA-e (60). Inhibitorno djelovanje korijena odoljena na centralni živčani sustav u najvećoj je mjeri posljedica povećanja GABA-ergične aktivnosti. Ekstrakt povećava razinu  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA) u sinapsama, na način da se inhibira preuzimanje ovoga neurotransmitera u

presinaptičke nervne završetke i stimulira njegovo oslobađanje. Ekstrakt sadrži GABA, ali i druge sastojke za koje je dokazano da se vezuju za GABA-A (valerenska kiselina i aminokiseline). Glutamin iz ekstrakta prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i u živčanim se završecima prevodi u GABA. Valerenska, hidroksi- i acetoksi-valerenska kiselina inhibiraju enzime koji razgrađuju GABA (61).

### **3.3.1. Kliničke studije i učinkovitost odoljena**

Provedena je otvorena, randomizirana studija u kojoj se ispitivao učinak korijena odoljena na ispitanike u stresnoj situaciji. Sudjelovalo je 54 zdravih ispitanika koji su riješili testove boja i riječi za mentalni stres prije i nakon tretmana. Ispitivana je skupina primala tjedan dana po 600 mg vodeno-etanolnoga ekstrakta korijena odoljena dnevno (DER 3-6:1; otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %; V/V), što odgovara dnevnoj dozi od 2,7 g biljne droge, dok je kontrolna skupina bila bez intervencije. Krvni tlak i brzina otkucaja srca zabilježeni su prije, tijekom i nakon ispitivanja. Na skali od 7 bodova dokumentirane su subjektivne ocjene tlaka prije i za vrijeme ispitivanja. Porast sistoličkoga krvnoga tlaka i porast otkucaja srca tijekom testa značajno je smanjen u skupini koja je primala ekstrakt korijena odoljena, za razliku od neintervencijske skupine. Subjektivna ocjena tlaka neposredno prije i za vrijeme testa značajno je smanjena u skupini koja je dobivala biljni ekstrakt (62).

Provedena je randomizirana, dvostruka slijepa, placebom kontrolirana studija s ciljem ispitivanja utjecaja ekstrakta odoljenova korijena na znakove anksioznosti u pacijenata tijekom operacije umnjaka. U studiji je sudjelovalo 20 ispitanika u dobi između 17 i 31 godinu. Sat vremena prije operacije pacijenti su primili pojedinačnu dozu od 100 mg ekstrakta odoljena ili placebo. Razina je anksioznosti mjerena fiziološkim parametrima kao što su krvni tlak i puls te promatranjem znakova nervoze (ubrzano disanje, nemir, nekontrolirani pokreti). Studija je pokazala da su pacijenti koji su primili ekstrakt odoljena sat vremena prije operacije, pokazali manje znakova anksioznosti nego li pacijenti iz kontrolne skupine (63). Također, u randomiziranoj je dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji na 16 ispitanika s dijagnosticiranom nesanicom praćen akutni učinak (nakon jedne doze) te kronični učinak (14 dana višestrukih doza) ekstrakta korijena odoljena i to na objektivne i subjektivne parametre sna. Uočeno je da poboljšanje objektivnih i subjektivnih parametara nije zamijećeno nakon primjene jedne doze, ali nakon

dulje primjene kod ispitanika, koji su uzimali odoljen, došlo je do skraćivanja vremena potrebnoga za nastupanje sna (64). Dodatne dokaze pruža i najnovija meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih studija objavljena 2020. godine. Analizirano je 8 studija u kojima je sudjelovalo ukupno 535 ispitanika za procjenu učinkovitosti odoljena kod anksioznosti te 10 studija s 1065 ispitanika za procjenu učinkovitosti odoljena kod nesanice. Rezultati su ove meta-analize pokazali da je podanak odoljena u tretmanu nesanice povezane s anksioznosti, pokazao kliničku djelotvornost. Zaključeno je da su doze 450-1410 mg tijekom dana u razdoblju od 4 do 8 tjedana podanka odoljena učinkovite u tretmanu nesanice (65).

### **3.3.2. Tipovi ekstrakata i doziranje odoljena**

- Anksioznost:

suha droga: 3-9 g ukupno dnevno

Vodeno-alkoholna tinktura: 2-4 ml dnevno (ekstrakcijsko sredstvo 70 % etanol; odnos droga-ekstrakt 1:1)

Suhi ekstrakt: 400-600 mg 3 × dnevno

Ekstrakti standardizirani na valepotrijate: 150 mg dnevno valepotrijata 3× dnevno

- Nesanica:

400-600 mg dnevno 1h prije spavanja, po potrebi dodati još jednu dozu ranije navečer (19).

### **3.3.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja odoljena**

Nuspojave zabilježene u provedenim kliničkim studijama su blage i nisu učestale, a najčešće uključuju glavobolju i gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje i proljev (64). Osim glavobolje, u pojedinih su pacijenata zabilježeni živopisni snovi i noćne more tijekom primjene odoljena. Takve se nuspojave pripisuju činjenici da nekim ljudima nedostaje probavni enzim koji je potreban za učinkovitu razgradnju biljne droge (65, 66). Studije su pokazale da odoljen nije primjeren za trudnice, dojilje i djecu mlađu od 3 godine. Kod djece ispod 12 godine potreban je stalan medicinski nadzor tijekom uzimanja odoljena (67). Govoreći o mjerama opreza i nuspojavama, uočeno je da su zabilježeni pojedinačni slučajevi hepatotoksičnosti, stoga se bolesnicima s oštećenjem jetre ne savjetuje primjena korijena odoljena (68).

### 3.3.4. Interakcije odoljena

Studije su pokazale da se zbog mogućega aditivnoga djelovanja, ne preporučuje istovremena primjena s anestheticima, antikonvulzivima, barbituratima i drugim sedativima. Treba izbjegavati istovremeno konzumiranje alkohola, koji može povećavati sedativno djelovanje korijena odoljena. Također, korištenje bi trebalo prekinuti i prije operativnoga zahvata zbog već spomenutih interakcija sa sedativima i anestheticima što bi uzrokovalo smetnje disanja. Zbog uočenoga negativnoga djelovanja na motoričke sposobnosti i usporavanja živčanoga sustava ne preporučuje se upravljanje motornim vozilima nakon primjene pripravaka odoljena (19).

### 3.4. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja ružičastoga žednjaka

Povjerenstvo je za biljne medicinske proizvode Europske agencije za lijekove zaključilo da se suhi etanolni ekstrakt ružičastoga žednjaka može koristiti pri olakšavanju simptoma stresa, umora i osjećaja slabosti (69).

Dosadašnja su istraživanja ustanovila da se učinak ružičastoga žednjaka temelji na nekoliko mehanizama. Bioaktivne sastavnice potiču oslobađanje neurotransmitora  $\gamma$ , moždanoga neurotrofnoga čimbenika (BDNF) i  $\beta$ -endorfina te stimuliraju noradrenalinske, serotoninске, dopaminske i acetilkolinске receptore na animalnim modelima. Nadalje, inhibiraju proteine toplinskoga stresa HSP-70, MAO-A i MAO-B enzim te smanjuju razine protein kinaza SAPK/JNK. Ružičasti žednjak djeluje na os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda smanjujući pretjerano povišenje kortizola. Povećanje *heat shock proteina* 70 (Hsp70) i djelovanje na SAPK/JNK kinazni put opažen u ljudima i animalnim modelima, jedan je od kontrolnih mehanizama mehanizma povratne sprege kortizola na nivou receptora za kortizol (glukokortikoidni receptor) u mozgu. Opaženo povećanje neuropeptida  $\gamma$  vjerojatno je relevantno za mehanizam djelovanja i u ljudi (70).

### 3.4.1. Kliničke studije i učinkovitost ružičastoga žednjaka

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji cilj je bio ispitati sigurnost i učinkovitost ružičastoga žednjaka u terapiji umjerene depresije, u usporedbi sa sertralinom. Korištena je HAM-D (*Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju*) te još dvije skale za procjenu odgovora na terapiju CGI/C (engl., *Clinical Global Impression Change*) i Beckova samoprocjenska ljestvica BDI (engl. *Beck Depression Inventory*). Studija je trajala 12 tjedana, a u njoj je sudjelovalo 57 ispitanika starijih od 18 godina koji su patili od blage do umjerene depresije. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine koje su dobivale kapsule laktoze (placebo), kapsule sertralina (50 mg aktivne tvari po kapsuli) ili ekstrakta ružičastoga žednjaka (340 mg ekstrakta standardiziranog na 3,07 % rozavina i 1,95 % salirozida po kapsuli). Mjerenja su napravljena nakon 2, 4, 6, 8 i 12 tjedana. Ispitanici su tijekom 2 tjedna dobivali po 2 kapsule, a postupno su mogli povećavati ili smanjivati broj kapsula ovisno o poboljšanju simptoma i podnošljivosti. Nakon 8 tjedana, 13 je osoba isključeno iz ispitivanja, od čega 2 osobe zbog nuspojava sertralina; palpitacije, glavobolja, nesаница i seksualne disfunkcije. Za ružičasti žednjak i placebo nisu prijavljene nuspojave. Ni u jednoj skupini nije zabilježeno statistički značajno smanjenje HAM-D, CGI/C i BDI vrijednosti. Pad HAM-D vrijednosti bio je veći za sertralin nego za ružičasti žednjak. U ispitanika na sertralinu zabilježeno je više nuspojava (63,2 %) nego pri uzimanju ružičastog žednjaka (30 %) i placeba (16,7 %). Rezultati upućuju na to da bi ružičasti žednjak mogao imati povoljniji omjer rizika i koristi od konvencionalne terapije kod pacijenata s blagom ili umjerenom depresijom (71). U randomiziranoj studiji otvorenoga tipa, cilj je bio ispitati učinak ekstrakta ružičastoga žednjaka na anksioznost i stres kod studenata. Zdravi, blago anksiozni studenti nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Kontrolnu je skupinu činio 41 student koji nije dobio nikakav lijek, a njih je 40 činilo ispitivanu skupinu. Ispitivana je skupina tijekom 2 tjedna dobivala dva puta po 200 mg lijeka koji sadrži ekstrakt ružičastoga žednjaka, prije doručka i prije ručka po jednu tabletu. Ekstrakt je pokazao dobru podnošljivost. Primarni ishodi, koji su praćeni pomoću odgovarajućih skala, bili su anksioznost i stres. Dodatno su se pratili raspoloženje, pospanost, kvaliteta sna, vrijeme reagiranja, pažnja te brzina razmišljanja. Tijekom trajanja ispitivanja napravljena su četiri mjerenja i to na početku, 4 sata nakon uzimanja prve doze lijeka, te sedmoga i četrnaestoga dana. U skupini, koja je primala ružičasti žednjak, uočeno je značajno smanjenje anksioznosti i stresa, ljutnje, zbunjenosti i

ukupnoga lošega raspoloženja. Nije bilo razlike u umoru, napetosti, energičnosti, spavanju i kognitivnim funkcijama između skupina. Studija je pokazala da ekstrakt ružičastoga žednjaka može biti učinkovit kod blage anksioznosti i stresa (72). Konstantinus i Heun (2020) proveli su sustavni pregled randomiziranih kontroliranih ispitivanja ispitujući utjecaj ružičastoga žednjaka kod depresije, anksioznosti i raspoloženja. Od 39 studija identificiranih u pretraživanju, 22 studije su ispunile kriterije za uključivanje u ovaj pregled. Zaključeno je da ružičasti žednjak može biti koristan u poboljšanju simptoma blage do umjerene depresije i anksioznosti te popraviti raspoloženje. Potrebna su daljnja istraživanja koja će potvrditi učinak ružičastoga žednjaka u navedenim indikacijama (70).

### **3.4.2. Tipovi ekstrakata i doziranje ružičastog žednjaka**

- Ekstrakt WS® 1375 (*Vitango*®) (standardizacija na 3 % rozavina i 1 % salidrozida): dnevna doza 200-400 mg - dnevna doza se uzima jednom ujutro ili razdijeljeno jednom ujutro i jednom u sredini dana
- Ekstrakt SH3-5 (standardizacija na 3,07 % rozavina i 1,95 % salidrozida): dnevna doza 340-680 mg razdijeljeno u dvije doze (73).

### **3.4.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja ružičastoga žednjaka**

U kliničkim studijama nuspojave najčešće nisu prijavljene. Od mogućih nuspojava najčešće se navode vrtoglavica i suha usta pri primjeni ružičastoga žednjaka. Primjena se ne preporučuje u oboljelih od bipolarnoga poremećaja kako bi se prevenirala potencijalna pojava manije. Također, nema podataka za primjenu u trudnoći i dojenju, pa se zbog toga ne preporučuje korištenje bez prethodnoga savjetovanja s liječnikom (74).

### **3.4.4. Interakcije ružičastoga žednjaka**

Za ružičasti žednjak nisu zabilježene interakcije (75).

### **3.5. Terapijska primjena i mehanizam djelovanja šafrana**

Šafran se na europskom tržištu nalazi isključivo kao dodatak prehrani. Šafran doprinosi opuštanju i održavanju dobrog raspoloženja. Slično antidepresivima, uočava se da šafran može iskazivati antidepresivni učinak moduliranjem razina određenih neurotransmitora u mozgu, uključujući serotonin. Iako se pretpostavlja da šafran povećava razinu serotonina u mozgu, točan mehanizam djelovanja nije poznat. Točnije, ekstrakt šafrana može inhibirati ponovnu pohranu serotonina u sinapsama. Navedeni mehanizam podupiru studije na životinjama, koje su pokazale antidepresivna svojstva u ekstraktima dobivenim iz više dijelova biljke šafrana. Ova se ljekovita svojstva šafrana mogu pripisati nizu njegovih spojeva kao što su krocetin, krocini i safranal, koji imaju jaka antioksidativna svojstva i svojstva hvatanja radikala za zaštitu od raznih reaktivnih kisikovih specija i protupalnih citokina. Međutim, specifične komponente šafrana koje utječu na raspoloženje i poboljšavaju simptome depresije nisu identificirane (76).

#### **3.5.1. Kliničke studije i učinkovitost šafrana**

Godine 2017. provedena je studija standardiziranoga ekstrakta stigmi šafrana Affron® i to na poboljšanje raspoloženja, na kvalitetu spavanja te na stres i anksioznost u zdravih odraslih osoba. U studiji je bilo 128 sudionika koji nisu imali dijagnosticiranu depresiju, nego su se sami izjasnili da im je raspoloženje slabo. Sudionici su nasumično podijeljeni u tri skupine. Jedna je skupina primala Affron® u dozi 28 mg dnevno, druga 22 mg dnevno, dok je treća primala placebo. Studija je trajala 4 tjedna. U ovoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, paralelnoj i placebo kontroliranoj studiji raspoloženje je vrednovano na početku i na kraju studije pomoću POMS-a (engl., *Profile of Mood States*), što je bilo primarna mjera ishoda, PANAS-a (engl., *Positive and Negative Affect Schedule*), te ljestvice DASS-21 (engl., *Depression, Anxiety and Stress Scales*), a PSQI (engl., *Pittsburgh sleep quality index*) je korišten za praćenje spavanja. Skupina koja je primala Affron® u dozi 28 mg dnevno, imala je značajno smanjenje negativnoga raspoloženja i simptoma povezanih sa stresom i anksioznošću, bez nuspojava. Nadalje, zabilježena je značajna razlika na skali ukupnoga poremećaja raspoloženja (POMS) u odnosu na skupinu koja je primala placebo, dok doza od 22 mg dnevno nije pokazala učinak. Glavno se ograničenje ove studije temelji na velikom utjecaju samoprocjene na rezultate (77).



Lopresti i sur. (2018) istraživali su učinak standardiziranoga ekstrakta šafrana (Affron®) za liječenje anksioznosti i depresivnih simptoma u mladim osoba. U randomiziranoj, dvostrukoj slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovali su mladi u dobi od 12 do 16 godina koji su patili od blagih do umjerenih simptoma anksioznosti ili depresije. To je bila prva studija koja je ispitala učinke šafrana vezane uz raspoloženje tinejdžera. Sudionici su primali tablete s placebo ili standardiziranim ekstraktom šafrana (Affron®, 14 mg dva puta dnevno). Kao mjere ishoda korištena je revidirana skala za anksioznost i depresiju u djece (engl., *Revised Children's Anxiety and Depression Scale*, RCADS). Studija je trajala 8 tjedana. Sudjelovalo je 80 sudionika, a 68 ih je završilo studiju. Na temelju samoprocjene pokazalo se da je šafran ublažio ukupne internalizirajuće simptome, socijalnu fobiju, anksioznost odvajanja i depresiju. Ukupni rezultati internalizacije smanjili su se u prosjeku za 33 %, dok su u placebo skupini iznosili 17 %. No, roditeljska izvješća o poboljšanjima nisu bila dosljedna. Uočeno je da je skupina dobro podnosila šafran kao i da je postojao trend smanjenja glavobolje. Istraživanje ima ograničenja koja se očituju u trajanju studije, upotrebljenim alatima za samoprocjenu te dozama liječenja. Zaključno, rezultati studije pokazuju da je standardizirani ekstrakt šafrana (Affron®) ublažio anksioznost i depresivne simptome kod mladih osoba s blagim do umjerenim simptomima, temeljem samoprocjene, i to je glavno ograničenje ove studije (78).

### **3.5.2. Tipovi ekstrakata i doziranje šafrana**

Ekstrakt Affron® (standardizacija na 3,5 % Lepticrosalides- 3,5 % krocini i 0,03 % safranal) – dnevna doza 28 mg razdijeljeno u dvije doze (79).

### **3.5.3. Nuspojave i mjere opreza kod uzimanja šafrana**

Moguće nuspojave, prilikom uzimanja šafrana, prijavljene u kliničkim studijama su glavobolja, anksioznost, mučnina, povraćanje, bol u želucu, tremor, znojenje, lupanje srca, promjenu apetita, hipomaniju, suha usta, zatvor te retencija urina. Osobe koje su alergične na vrste iz roda *Lolium*, *Olea* i *Salsola* također mogu biti alergične na šafran. Postoji zabrinutost da bi šafran kod osoba s bipolarnim poremećajem mogao potaknuti podražljivost i impulzivno ponašanje pa se ne preporučuje korištenje šafrana u takvu stanju. Također, šafran može utjecati i na brzinu te snagu

otkucaja srca, stoga uzimanje velikih količina šafrana može pogoršati neke bolesti srca. Osim navedenoga, uzimanje šafrana može sniziti krvni tlak u osoba s hipotenzijom. U djece i adolescenata mlađih od 18 godina nema dokazane sigurne ili učinkovite doze šafrana. Zbog nedostatnih i nedostupnih znanstvenih dokaza šafran se ne preporučuje trudnicama ili dojiljama (80).

#### **3.5.4. Interakcije šafrana**

Za šafran nisu zabilježene interakcije (80).

#### 4. RASPRAVA

Analizom se studija u području ljekovitih biljaka uočava da se gospina trava smatra jednom od najbolje ispitanih ljekovitih biljaka. Brojne su randomizirane, placebo kontrolirane studije ocijenile sigurnost i učinkovitost gospine trave u liječenju blage do umjerene depresije. Studije pokazuju da je najznačajniji mehanizam antidepresivnoga djelovanja gospine trave upravo sprječavanje unosa serotonina i kateholamina (noradrenalina i dopamina) u živčane završetke, čime se potenciraju serotonergička i adrenergička aktivnost u velikom mozgu. Za ovakvo je djelovanje odgovoran hiperforin (19). Bitno je istaknuti da se navedeni antidepresivni učinak postiže samo primjenom standardiziranih ekstrakata gospine trave. Također, sva nedavna klinička ispitivanja koja se spominju sugeriraju kako je gospina trava podnošljivija od sintetskih antidepresiva jer uzrokuje manje nuspojave, a prikazuje slične nuspojave kao kod placebo skupina (45,43).

Pokazalo se da je pasiflora učinkovita kod generaliziranog anksioznoga poremećaja, usporedivo s oksazepamom, a njezina prednost je niska učestalost pogoršanja radne sposobnosti u odnosu na oksazepam. Dobiveni su također obećavajući rezultati kod nesаницe (54). Iako se odgovornost za navedene učinke uglavnom pripisuje flavonoidima i u tragovima prisutnim alkaloidima te njihovoj sposobnosti interakcije s GABA sustavom, još uvijek nema dostatnih dokaza o mehanizmu djelovanja. Zbog nedostataka i ograničenja studija, ne može se govoriti o zadovoljavajućoj razini dokaza. Studije su rađene na nedovoljnom broju ispitanika, često izostaju opisi randomizacijskih i slijepih protokola te nema dostatnih podataka o biljnom pripravku. Naime, biljni pripravak nije standardiziran na udio terapijski aktivnih tvari, nema podataka o otapalu za ekstrakciju i odnosu droge i otapala. Predlaže se, također, da se u nastavak istraživanja uključe populacije različitih etničkih skupina. Zbog velike heterogenosti nije bilo moguće provesti meta-analizu, što dodatno upućuje na nastavak istraživanja u ovom području. Dosadašnje spoznaje su dobra podloga za daljnja, dobro dizajnirana i dugotrajnija klinička istraživanja, s većim brojem ispitanika (81).

Odoljen je među najprimjenjivijim i najistraženijim biljnim sedativima i anksioliticima. Mnogobrojne su studije opravdale tradicionalnu upotrebu u cilju postizanja anksiolitičkoga, sedativnoga i hipnotičkoga učinka. Potencijalni mehanizam farmakološke aktivnosti odoljena temelji se na povećanju razine neurotransmitora GABA-e. Ustanovljeno je da pripravci s

odoljenom ili kombinirani pripravci povoljno djeluju kod nesanicе, stresa i generaliziranoga anksioznoga poremećaja. Istraživanja su također pokazala da nema utjecaja na kognitivne i psihomotoričke funkcije zdravih osoba (60). Brojni su klinički dokazi o učinkovitosti i sigurnoj primjeni odoljena, a prisutnu nekonzistentnost rezultata neki autori pripisuju zbog prisutnosti višestrukih aktivnih sastojaka i relativno nestabilne prirode nekih od aktivnih sastojaka. Stoga su potrebna daljnja istraživanja u kojima je potrebno revidirati procese kontrole kvalitete, uključujući metode standardizacije i rok trajanja (65).

Pokazalo se da je ružičasti žednjak učinkovit pri olakšavanju simptoma blage do umjerene depresije i anksioznosti te da može popraviti raspoloženje. Salidrozyd i rozavin su spojevi koji doprinose biološkom djelovanju. Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja uključuju moduliranje ključnih medijatora odgovora na stres i os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Iako su dosadašnje studije pokazale da je ružičasti žednjak sigurna biljka, potrebno je ispitati mogućnost nastanka nuspojava tijekom dugoročnoga uzimanja. Stoga su potrebne daljnje randomizirane kontrolirane studije standardiziranih ekstrakata ružičastog žednjaka u različitim dozama i kroz duže razdoblje, u usporedbi s konvencionalnim lijekovima (70).

Pokazalo se da je šafran učinkovit kod poboljšanja raspoloženja, poboljšava spavanje te povoljno utječe na stres i anksioznost. Iako se pretpostavlja da šafran povećava razinu serotonina u mozgu, točan mehanizam djelovanja nije poznat. Antidepresivna svojstva šafrana se mogu pripisati nizu njegovih spojeva kao što su krocetin, krocini i safranal, koji imaju jaka antioksidativna svojstva. Međutim, specifične komponente šafrana koje utječu na raspoloženje i poboljšavaju simptome depresije nisu identificirane. Zbog nedostataka i ograničenja studija, ne može se govoriti o zadovoljavajućoj razini dokaza. Dosadašnje spoznaje su dobra podloga za daljnja, dobro dizajnirana i dugotrajnija klinička istraživanja, s većim brojem ispitanika (82).

## 5. ZAKLJUČAK

Rezultati mnogobrojnih kliničkih ispitivanja podupiru primjenu gospine trave kod blage do umjerene depresije. Također, kliničke studije su pokazale opravdanu upotrebu odoljena kao blagoga sedativa u liječenju nesаницe i anksioznosti kada primjena sintetskih lijekova nije opravdana. Nadalje, pokazalo se da je pasiflora učinkovita kod generaliziranoga anksioznoga poremećaja, usporedivo s oksazepamom, te da može smanjiti preoperativnu anksioznost bez izazivanja sedacije ili utjecaja na psihomotorne funkcije. Zahvaljujući rezultatima kliničkih ispitivanja ukazuje se na potencijal ružičastoga žednjaka za ublažavanje tegoba blage tjeskobe i blage do umjerene depresije te za poboljšanje cjelokupnoga raspoloženja u odnosu na konvencionalnu terapiju. Osim navedenoga, postoje i klinički dokazi da šafran ublažava simptome blage do umjerene anksioznosti i depresije.

Iako klinička istraživanja podupiru primjenu gospine trave, pasiflore, odoljena, ružičastoga žednjaka i šafrana u suvremenoj fitoterapiji, potrebna su daljnja klinička ispitivanja koja će pružiti veću razinu dokaza o njihovom terapijskom potencijalu u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja.

## 6. LITERATURA

1. World Health Organization (WHO). Depression, 2021. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1), pristupljeno 02.03.2022.
2. Casteleijn D, Steel A, Bowman D, Lauche R, Wardle J. A naturalistic study of herbal medicine for self-reported depression and/or anxiety a protocol. *Integr Med Res* 2019;8(2):123-8.
3. Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P. Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety?. *Depress Anxiety* 2011;28(7):560-7.
4. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85(6):538-50.
5. Thelingwani R, Masimirembwa C. Evaluation of Herbal Medicines: Value Addition to Traditional Medicines Through Metabolism, Pharmacokinetic and Safety Studies. *Curr Drug Metab* 2014;15(10):942-52.
6. Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4):481-493.
7. European Medicines Agency (EMA) Committee on Herbal Medicinal Products. European Union monographs and list entries. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en> - pristupljeno 04.03.2022.
8. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N. Dijagnostiranje anksioznih poremećaja. *Medix* 2007;13(71):56-8.
9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, DSM IV, International Version with ICD-10 codes. Washington DC: American Psychiatric Association 1995.
10. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* 2010;9:2
11. World Health Organisation (WHO): Depression, key facts 2021., 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> - pristupljeno: 02.01.2022.
12. Beevers, CG. Editorial overview: The assessment, etiology, and treatment of unipolar depression. *Curr Opin Psychol.* 2015;4:v:viii
13. Bukmir L, Fišić M, Popović B, Ljubotina A, Zavidović T. Smjernice za dijagnostiku i liječenje depresivnih poremećaja. *Medix* 2019;135:152-157.
14. Šagud M, Mihaljević Peleš A. Mehanizam djelovanja antidepresiva. *PLIVAMED.net* 2011. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9297/Mehanizam-djelovanja-antidepresiva.html> pristupljeno 03.03.2022.
15. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects. *CRC Press* 2011;2(11):211-28.
16. Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed* 2009;16(3):146-55.

17. Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update. *Wien Med Wochenschr.* 2015;165(11):229-35.
18. National Center for Complementary and Integrative Health. St John's Wort and depression in-depth., 2017. Dostupno na: <https://www.nccih.nih.gov/> - pristupljeno 27.02.2022.
19. Mitchell Bebel Stargrove ND, Treasure J, McKee DL. Herb, nutrient, and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. Elsevier Health Sciences; 2007.
20. Ulmer T, MacDougal JM. *Passiflora: passionflowers of the world.* Timber Press (OR); 2004.
21. Palihnić S. *Pasiflora-ukrasna, ljekovita i jestiva svojstva, sveučilišni prediplomski završni rad.* Agronomski fakultet, Zagreb 2013.
22. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials.* *J Ethnopharmacol.* 2013;150(3):791-804.
23. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia.* 2001;72(6):698-702.
24. Kuštrak D. *Farmakognozija: fitofarmacija.* Golden marketing-Tehnička knjiga; 2005.
25. Nandhini S, Narayanan KB, Ilango K. *Valeriana officinalis: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology.* *Asian J Pharm Clin Res* 2018;11(1):36-41.
26. Jiang X, Zhang JC, Liu YW, Fang Y. Studies on chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese Med Materials* 2007;30(11):1391-3.
27. Kooperation Phytopharmaka. *Valerian.* Dostupno na: <https://arzneipflanzenlexikon.info/en/valerian.php> - pristupljeno 04.04.2022.
28. Nicotra G. *Rhodiola rosea.* *Nutrafoods.* 2010;9(1):29-33; Panossian A, Wikman G, Sarris J. *Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy.* *Phytomedicine* 2010;17(7):481-93.
29. Panossian A, Wikman G, Sarris J. *Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy.* *Phytomedicine* 2010;17(7):481-93.
30. Van de Walle G, Lamoreux K. 7 Science-Backed health benefits of *Rhodiola rosea*, 2021. Dostupno na: [www.healthline.com](http://www.healthline.com) - pristupljeno 10.05.2022.
31. Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, Dharamveer, Saraf SA. *Crocus sativus L.: A comprehensive review.* *Pharmacogn Rev* 2010;4(8):200-8.
32. Samarghandian S, Borji A. Anticarcinogenic effect of saffron (*Crocus sativus L.*) and its ingredients. *Pharmacognosy Res* 2014;6(2):99-107.
33. Winterhalter P, Straubinger M. Saffron—renewed interest in an ancient spice. *Food Reviews International.* 2000;16(1):39-59.
34. Husaini AM, Ashraf N. Understanding Saffron biology using bioinformatics tools. *Saffron. Functional Plant Science and Biotechnology* 2010;4:31

35. Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA, Jamshidi AH, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2006;13(9-10):607
36. Al-Snafi AE. The pharmacology of *Crocus sativus*-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2016;6(6):8-38.
37. Zeka K, Ruparelia KC, Continenza MA, Stagos D, Vegliò F, Arroo RRJ. Petals of *Crocus sativus* L. as a potential source of the antioxidants crocin and kaempferol. *Fitoterapia*. 2015;107:128-134.
38. Chen N, Yang B. [Research progress of chemical components and pharmacological effects of non-medicinal parts of *Crocus sativus*]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2018;43(14):2884-2891.
39. Royal botanic gardens. *Crocus sativus*.  
Dostupno na: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:436688-1> – pristupljeno 06.06.2022.
40. Bhargava V. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn (Saffron). *Int J Pharm Pharm Sci* 2011;3(3).
41. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP): ESCOP monograph of St. John's Wort 2018. Dostupno na: <https://escop.com/> - pristupljeno 08.02.2022.
42. European Medicines Agency (EMA), Committee On Herbal Medicinal Products: Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en> - pristupljeno 28.02.2022.
43. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:211-221.
44. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *Bmj* 2000; 321: 536-9.
45. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008(4):CD000448.
46. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20(11):747-65.
47. Joshi KG, Faubion MD. Mania and Psychosis Associated with St. John's Wort and Ginseng. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2(9):56-61.
48. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009;69(13):1777-98.
49. Assemi M. Herbs affecting the central nervous system: ginkgo, kava, St. John's wort, and valerian. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(4):824-35.
50. European Medicines Agency (EMA), Committee On Herbal Medicinal Products: Assessment Report on *Passiflora incarnata* L., herba. <https://www.ema.europa.eu/en> - pristupljeno 17.03.2022.



51. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol.* 1997;57(1):11-20.
52. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* 2000;71:117-23.
53. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *J Ethnopharmacol* 2001;78(2-3):165-70.
54. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):363-7.
55. Nojourni M, Ghaeli P, Salimi S, Sharifi A, Raisi F. Effects of Passion Flower Extract, as an Add-On Treatment to Sertraline, on Reaction Time in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Iran J Psychiatry* 2016;11(3):191-7.
56. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res* 2011;25:1153-9.
57. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L.) on sleep. *Sleep Sci.* 2017;10(3):96-100.
58. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res* 2009;23(12):1795-6.
59. European Medicines Agency (EMA), Committee On Herbal Medicinal Products: Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. <https://www.ema.europa.eu/en-pristupljeno> 04.04.2022.
60. Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002;71(16):1939-49.
61. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, Vogt KE, Rudolph U, Möhler H. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):174-81.
62. Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 2002;16(1):23-7.
63. Pinheiro ML, Alcântara CE, de Moraes M, de Andrade ED. *Valeriana officinalis* L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(2):109-14.

64. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.
65. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med* 2020; 25:22-6.
66. Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomniasgin. *Phytother Res* 2001;15(6):549-51.
67. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(12):1005-12.
68. Calitz C, du Plessis L, Gouws C, Steyn D, Steenekamp J, Muller C, Hamman S. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(10):1551-65.
69. European Medicines Agency (EMA), Committee On Herbal Medicinal Products: Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en-](https://www.ema.europa.eu/en- pristupljeno 28.03.2022) pristupljeno 28.03.2022.
70. Konstantinos F, Heun R. The effects of *Rhodiola rosea* supplementation on depression, anxiety and mood – A systematic review. *Glob Psychiatr* 2020;3:72-82.
71. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, Amsterdam JD. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2015;22(3):394-9.
72. Croy M, Banks AP, Boyle J. The Effects of *Rhodiola rosea* L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. *Phytother Res* 2015;29(12):1934-9.
73. Marković S. *Plantagea: Ružičasti žednjak*. Dostupno na: [www.plantagea.hr](http://www.plantagea.hr). - pristupljeno 01.05.2022.
74. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):175-80.
75. Li Y, Pham V, Bui M, Song L, Wu C, Walia A, Uchio E, Smith-Liu F, Zi X. *Rhodiola rosea* L.: an herb with anti-stress, anti-aging, and immunostimulating properties for cancer chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep* 2017;3(6):384-95.
76. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 2013 Nov;11(6):377-83.
77. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. Affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2017;33:58-64.
78. Lopresti AL, Drummond PD. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(6):517-27.

79. Almodóvar P, Briskey D, Rao A, Prodanov M, Inarejos-García AM. Bioaccessibility and pharmacokinetics of a commercial saffron (*Crocus sativus* L.) extract. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:1575730
80. WebMD: Saffron-Uses, Side Effects, and More. Dostępno na: <https://www.webmd.com>-pristupljeno 05.06.2022.
81. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(12):3894.
82. Lu C, Ke L, Li J, Zhao H, Lu T, Mentis AFA, Wang Y, Wang Z, Polissiou MG, Tang L, Tang H, Yang K. Saffron (*Crocus sativus* L.) and health outcomes: a meta-research review of meta-analyses and an evidence mapping study. *Phytomedicine.* 2021;91:153699.