

# Biljne droge za ublažavanje nesаницe

---

Šurić, Daria

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:880636>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Daria Šurić**

**BILJNE DROGE ZA UBLAŽAVANJE NESANICE**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2024**

PSS studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: doc. dr. sc. Maja Bival Štefan

Specijalistički rad obranjen je dana 27.09.2024. na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević

2. doc.dr.sc. Maja Bival Štefan

3. prof.dr.sc. Renata Jurišić Grubešić

Rad ima 63 lista.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad studija Fitofarmacija s dijetoterapijom prijavljen je Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Bival Štefan.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Maji Bival Štefan na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Mojoj obitelji i prijateljima, hvala za podršku tijekom specijalističkog studija.

## SAŽETAK

### BILJNE DROGE ZA UBLAŽAVANJE NESANICE

#### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada je sveobuhvatan pregled dostupne znanstvene i stručne literature o biljnim drogama koje se primjenjuju za ublažavanje nesanice. Svrha je stjecanje znanja o njihovim učincima i mehanizmima djelovanja kod osoba s nesanicom.

#### **Materijali i metode**

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o kliničkim kao i nekliničkim istraživanjima vezanim uz predloženu temu. U pretraživanju su korištene dostupne bibliografske baze podataka Web of Science, PubMed (Medline), Scopus, Science Direct i Cochrane Library.

#### **Rezultati**

Biljni pripravci imaju značajnu ulogu u ublažavanju nesanice. Znanstvena literatura potvrđuje da biljne vrste poput odoljena (*Valeriana officinalis* L.), matičnjaka (*Melissa officinalis* L.), šafrana (*Crocus sativus* L.) i ašvagande (*Withania somnifera* (L.) Dunal) imaju značajan pozitivan učinak u ublažavanju simptoma nesanice. Kliničke studije rađene na odoljenu pokazuju poboljšanje kvalitete sna, posebno kod osoba s anksioznošću i nesanicom. Kliničke studije pripravaka matičnjaka potvrđuju njegovu učinkovitost u smanjenju anksioznosti i poboljšanju kvalitete sna. Klinička ispitivanja pripravaka koje sadrže ašvagandu ili šafran pokazuju obećavajuće rezultate, ali su potrebna daljnja ispitivanja za potvrdu optimalnih doza i potencijalnih nuspojava.

#### **Zaključak**

Ovi rezultati ukazuju da biljni pripravci mogu poboljšati kvalitetu sna i pomoći osobama s nesanicom. No, potrebno je više istraživanja kako bi se potvrdila njihova sigurnost i učinkovitost. Dostatni klinički dokazi omogućili bi opsežnije uvođenje biljnih pripravaka u terapiju nesanice, čime bi se posljedično smanjila upotreba sintetskih lijekova koji dugoročnim uzimanjem pokazuju negativne učinke na zdravlje i kvalitetu života.

## SUMMARY

### HERBAL DRUGS FOR ALLEVIATING INSOMNIA

#### Objectives

This research aims to provide a comprehensive review of the available scientific and professional literature on herbal drugs most used to alleviate insomnia. The purpose is to learn about their effects and mechanisms of action in individuals with insomnia.

#### Materials and methods

The research in this paper is theoretical and includes a review of the available scientific and professional literature on both clinical and non-clinical studies related to the proposed topic. The search utilized available bibliographic databases such as Web of Science, PubMed (Medline), Scopus, Science Direct, and Cochrane Library.

#### Results

Herbal preparations play a significant role in alleviating insomnia. Scientific literature confirms that plant species such as valerian (*Valeriana officinalis* L.), lemon balm (*Melissa officinalis* L.), saffron (*Crocus sativus* L.), and ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) have a notable positive effect on reducing insomnia symptoms. Clinical studies on valerian show an improvement in sleep quality, especially in individuals with anxiety and insomnia. Clinical studies of lemon balm preparations confirm its effectiveness in reducing anxiety and improving sleep quality. Clinical trials of preparations containing ashwagandha or saffron show promising results, but further research is needed to confirm optimal doses and potential side effects.

#### Conclusion

These results suggest that herbal drugs can be beneficial for improving sleep quality and supporting individuals with insomnia. However, more research is needed to confirm their safety and efficacy. This could contribute to directing insomnia therapy towards herbal preparations, thereby reducing the use of synthetic drugs, which have shown negative effects on health and quality of life when used long-term.

## SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
1.1	SAN .....	1
1.2	FIZIOLOGIJA SPAVANJA .....	1
1.2.1	NEUROFIZIOLOGIJA SPAVANJA.....	3
1.3	POREMEĆAJI SPAVANJA.....	4
1.3.1	NESANICA .....	4
1.3.2	PATOFIZIOLOGIJA NESANICE.....	6
1.3.3	FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE NESANICE.....	7
<b>2</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	11
<b>3</b>	<b>MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	12
<b>3.1</b>	<b>Odoljen (<i>Valeriana officinalis</i> L.)</b> .....	13
3.1.1	Uvodni podaci .....	13
3.1.2	Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste <i>V. officinalis</i> .....	16
3.1.3	Kliničke studije .....	20
3.1.4	Sigurnost primjene .....	23
<b>3.2</b>	<b>Matičnjak (<i>Melissa officinalis</i> L.)</b> .....	25
3.2.1	Uvodni podaci .....	25
3.2.2	Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste <i>M. officinalis</i> .....	26
3.2.3	Kliničke studije .....	28
3.2.4	Sigurnost primjene .....	32
<b>3.3</b>	<b>Ašvaganda (<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal)</b> .....	34
3.3.1	Uvodni podaci .....	34
3.3.2	Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste <i>W. somnifera</i> .....	36
3.3.3	Kliničke studije .....	37
3.3.4	Sigurnost primjene .....	39
<b>3.4</b>	<b>Šafran (<i>Crocus sativus</i> L.)</b> .....	41
3.4.1	Uvodni podaci .....	41
3.4.2	Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste <i>C. sativus</i> .....	42
3.4.3	Kliničke studije .....	44
3.4.4	Sigurnost primjene .....	46
<b>4</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	48

5	ZAKLJUČAK .....	51
6	LITERATURA .....	52
7	ŽIVOTOPIS .....	63



# 1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

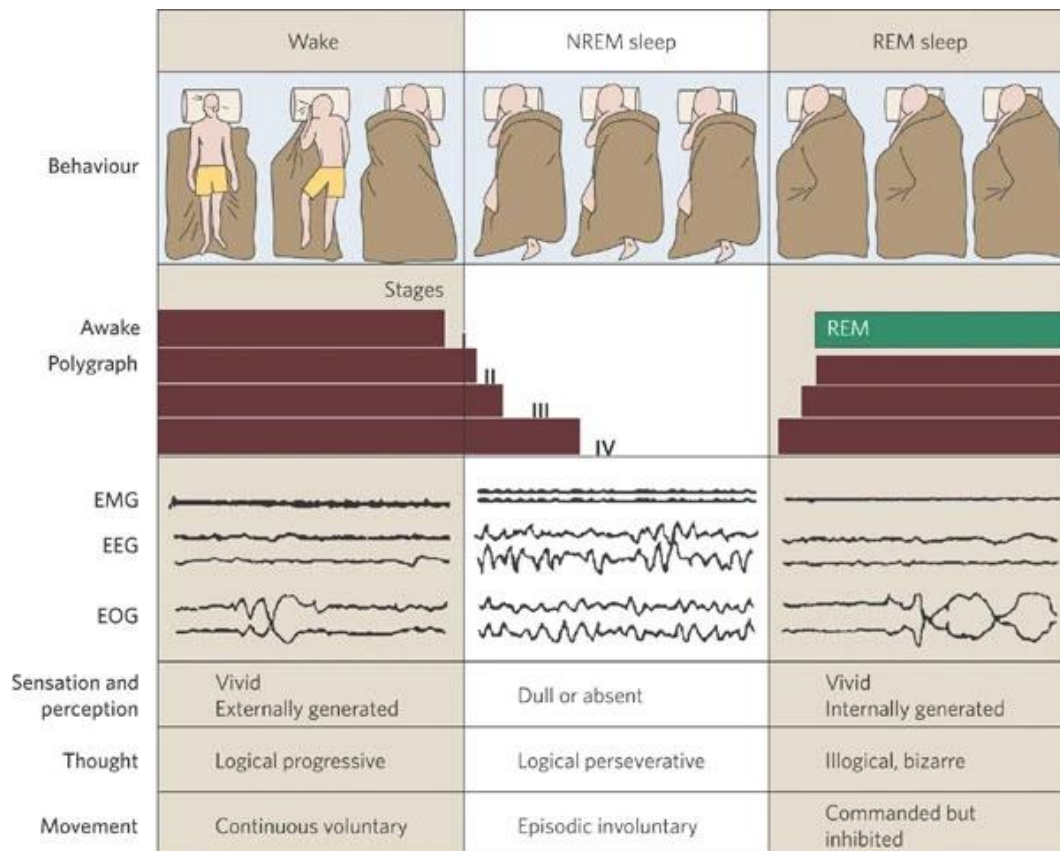
## 1.1 SAN

San je esencijalan za optimalno zdravlje. Dovoljno sna ključno je za održavanje zdravlja mozga, smanjenje rizika od neurodegenerativnih i kardiovaskularnih bolesti, jačanje imunskog sustava, održavanje mentalnog zdravlja i oporavak od dnevnog stresa. Američka akademija za medicinu spavanja i Društvo za istraživanje spavanja preporučuju da odrasli ljudi (18-60 godina) trebaju redovito po jednoj noći spavati najmanje 7 sati. Učestalo trajanje sna manje od 7 sati po jednoj noći povezano je s negativnim zdravstvenim ishodima, uključujući pretilost, dijabetes, hipertenziju, bolesti srca i moždani udar, depresiju i povećani rizik od smrti. Spavanje u trajanju manje od 7 sati po noći također je povezano s oslabljenom funkcijom imunskog sustava, pojačanim osjetom boli, povećanoj sklonosti pogreškama i većim rizikom od nesreća. Zdrav san podrazumijeva odgovarajuće trajanje, dobru kvalitetu, odgovarajuće vrijeme i redovitost te odsutnost remećenja sna. Trajanje sna je najčešće istraživana mjera sna u korelaciji sa zdravljem, pri čemu su najdostupniji dokazi o utjecaju trajanja sna na opće zdravlje, kardiovaskularno zdravlje, metaboličko zdravlje, mentalno zdravlje, imunski sustav, karcinom, bol i smrtnost (1).

## 1.2 FIZIOLOGIJA SPAVANJA

Spavanje je stanje reverzibilne nesvjesticice u kojem mozak slabije reagira na vanjske podražaje. Tijekom spavanja smo funkcionalno slijepi bez odgovora na vizualne podražaje i sa smanjenim pragom odgovora na slušne podražaje. San se razlikuje od nesvijesti i anestezije karakterističnim ciklusom faza spavanja s posebnim EEG (elektroencefalografskim) uzorcima i fiziološkim promjenama. Prirodni san je podijeljen na dva različita stanja: ne-REM (engl. rapid eye movement) spavanje bez brzog pokreta očiju i REM spavanje s brzim pokretom očiju. Ne-REM spavanje se zatim dalje dijeli na 4 faze, gdje je faza 1 najpovršnija, a faza 4 najdublja razina

spavanja. REM spavanje je podijeljeno na tonične i fazične karakteristike. Dva različita stanja slijede redoviti uzorak nazvan ciklus spavanja koji kod odrasle osobe traje oko 90 minuta i obuhvaća razdoblje ne-REM spavanja nakon kojeg slijedi REM spavanje (Slika 1.) (2). Ciklusi mogu biti odvojeni kratkim razdobljem buđenja. Razdoblje buđenja se ponavlja 3-6 puta svake noći i obično se prikazuje kao hipnogram. Većina dubokog (faza 4) ne-REM spavanja događa se u prvom i drugom ciklusu. Kako noć odmiče, udio REM spavanja u ciklusu se povećava, a ne-REM element je sačinjen od najpovršnijeg stadija 2 spavanja (3).



Slika 1. Bihevioralna stanja kod ljudi. U retku označenom kao ponašanje (behaviour) prati se promjena položaja. Varijable koje se koriste za razlikovanje stanja su: elektromiogram (EMG), a elektroencefalogram (EEG) i elektrookulogram (EOG). Tri donja retka opisuju druge subjektivne i objektivne varijable stanja. Preuzeto iz (2).

### 1.2.1 NEUROFIZIOLOGIJA SPAVANJA

Ciklusom spavanja se upravlja iz hipotalamusa i moždanog debla, a najvažnija jezgra hipotalamusa je suprahijazmatska jezgra koja upravlja svim biološkim ritmovima. Suprahijazmatska jezgra na temelju signala iz ventrolateralne preoptičke jezgre, tuberomamilarne jezgre i epifize određuje okvir spavanja. U moždanom deblu se nalaze noradrenalinski i serotoniniski neuroni koji su najaktivniji tijekom budnosti. Tijekom budnosti, u središnjem živčanom sustavu dominira aktivnost ascendentnog retikularnog aktivacijskog sustava moždanog debla. Ova formacija prima senzorne informacije od svih perifernih senzora i projicira ih na talamus i korteks. Njegovi glavni neurotransmiteri su acetilkolin, noradrenalin, dopamin i histamin. Smanjenje njegove aktivnosti omogućuje da se započne uspavlivanje potiskivanjem dolaznih vanjskih podražaja. Indukcija sporovalnog spavanja (engl. slow-wave sleep) povezana je s izlučivanjem gama-aminomaslačne kiseline (GABA) iz neurona bazalnog prednjeg dijela mozga. Stoga ne čudi da benzodiazepini i barbiturati, koji djeluju kroz stimulaciju GABA receptora u središnjem živčanom sustavu (engl. CNS), induciraju spavanje ili anesteziju. Kolinergički mehanizmi pokreću REM spavanje kroz stimulaciju neurona mosta u lateralnom dijelu tegmentuma mosta i oralne retikularne jezgre mosta (3).

U hipotalamusu su izolirani oreksini (hipokretin) koji vjerojatno imaju ulogu u kontroli REM spavanja i apetita. Koncentracije oreksina u CNS-u su se pokazale vrlo niskima kod pacijenata s narkolepsijom. Spavanje slijedi cirkadijalni (~1 dan) ciklus, čija se periodičnost regulira neovisnim genetski određenim 'unutarnjim satom' koji je usklađen s 24-satnim ciklusom putem vanjskih signala poput svjetlosti, noći, vremena na satu, radnih obrazaca i vremena obroka. Spavanje je obično aktivno pokrenut, a ne pasivan proces. Osim ako subjekt nije lišen sna, uspješno pokretanje sna ovisi i o fazi cirkadijalnog sata i vanjskim čimbenicima (ležeći položaj, noć, smanjenje senzornih podražaja) (4).

### 1.3 POREMEĆAJI SPAVANJA

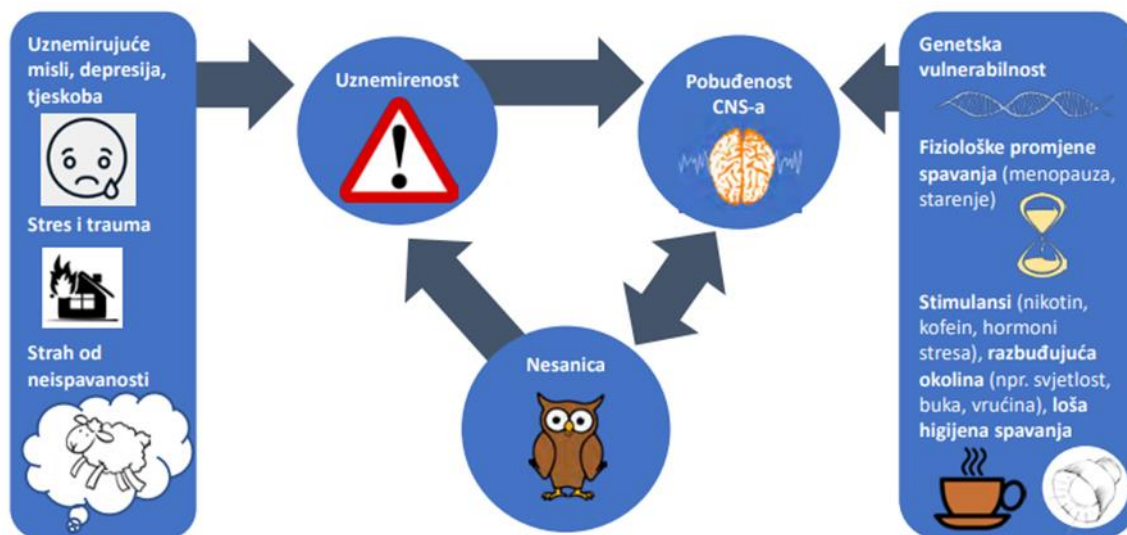
Temeljni poremećaji spavanja su nesanica (insomnija), hipersomnija (prekomjerno dugo spavanje) i parasomnije (poremećaj spavanja koji se manifestira abnormalnim ponašanjem tijekom sna) (3).

#### 1.3.1 NESANICA

Nesanica je subjektivna teškoća usnivanja, održavanja spavanja, doživljaj loše kvalitete spavanja ili nedovoljnog spavanja, ako su osigurani dobri uvjeti za spavanje.

Nesanica može biti kratkotrajna, prolaznog karaktera. Prolaznu nesanicu iskusi većina ljudi tijekom života, a obično traje do nekoliko tjedana i tipično je uzrokovana stresnim događajima kao što su gubitak drage osobe, gubitak posla, intervju za novi posao ili pak promjena mjesta stanovanja, spavanje u hotelu, promjena ležaja, buka, neprimjereno osvjetljenje spavaće sobe i sl. Također može biti povezana s tjelesnim bolovima, previsokom temperaturom spavaće sobe, uzimanjem alkohola i kofeina. Prolazna nesanica se obično rješava bez posebnog liječenja. Nažalost, kod velikog broja ljudi nesanica postaje kronična. Kronična nesanica definira se kao poteškoće u usnivanju i održavanju sna ili je karakterizirana ranim buđenjem, a povezana je s dnevnim posljedicama poput umora, deficita pažnje i nestabilnosti raspoloženja. Ti simptomi se pojavljuju najmanje 3 puta tjedno i traju najmanje 3 mjeseca, dok se akutna ili kratkotrajna nesanica definira prema istom dijagnostičkom kriteriju, ali u trajanju simptoma u periodu kraćem od 3 mjeseca (5).

Osobe koje pate od nesanice kao tegobe najčešće navode umor, sniženu energiju, poteškoće koncentracije i otežano svakodnevno funkcioniranje. Gotovo jedna trećina opće populacije žali se na nesanicu. Nažalost, unatoč visokoj prevalenciji, poremećaji spavanja ostaju nedovoljno identificirani; manje od 20 % osoba s nesanicom je pravilno dijagnosticirano i liječeno (6).



Slika 2. Shematski prikaz kronične nesanice, preuzeto iz (9).

### 1.3.1.1 UZROCI KRONIČNE NESANICE

Stres različitog porijekla (svjetska kriza, posao, obitelj, financije i dr., često više uzroka djeluju zajedno) jedan je od najčešćih razloga koji dovodi do kratkotrajne ili dugotrajne nesanice. Zbog izrazite razine uznemirenosti koja prati stres, ona se prenosi i na razdoblje noći te izaziva pojačanu pobuđenost mozga, što utječe na spavanje (Slika 2.). Nesanica je često povezana sa psihičkim poremećajima kao što su depresija, generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, demencija i drugi poremećaji. Također može biti izazvana brojnim medicinskim razlozima, npr. problemima sa sinusima, gastroezofagealnim refluksom, problemima sa štitnjačom, zglobovima, artritismom, kroničnim bolovima, Parkinsonovom bolesti, sindromom nemirnih nogu, prestankom disanja tijekom spavanja (apneja). U nekim slučajevima radi se o jasnim vanjskim uzrocima nesanice kao što su npr. previše buke ili svjetla, ometanje od kućnih ljubimaca tijekom spavanja i sl. Može biti uzrokovana nezdravim životnim navikama te upotrebom

stimulansa poput kofeina. Lijekovi koji se uzimaju zbog prehlade, alergije, visokoga krvnog tlaka, za kontracepciju i astmu također mogu uzrokovati nesanicu.

Kronična nesanica javlja se zbog više razloga kao što su promjena okoline, nezdrave navike spavanja, smjenski rad, psihičke i tjelesne bolesti, a jedan je od najčešćih uzroka dugotrajne nesanice prekomjerna izloženost stresu.

Kronična nesanica može biti simptom mnogih medicinskih, neuroloških i mentalnih poremećaja. Kao poremećaj, uzrokuje značajne troškove zdravstvene skrbi te predstavlja značajan rizik za razvoj kardiovaskularnih i mentalnih poremećaja, uključujući kognitivne deficite. Obiteljske i blizanačke studije potvrđuju da kronična nesanica može imati genetsku komponentu (koeficijenti nasljednosti između 42 % i 57 %), dok je istraživanje autonomnog i središnjeg živčanog sustava identificiralo pretjeranu ekscitaciju kao zajedničku patofiziološku podlogu, implicirajući neravnotežu regulacije spavanja-buđenja koja se sastoji od hiperreaktivnosti sustava uzbuđenja, hipoaktivnosti sustava koji induciraju san ili oboje (7).

### 1.3.2 PATOFIZIOLOGIJA NESANICE

Razni neurotransmiteri, uključujući noradrenalin, acetilkolin, histamin, dopamin, serotonin i neuropeptide oreksin A i B potiču budnost. Nasuprot tome, GABA i adenzin su neurotransmiteri koji potiču san. Nesanica nastaje zbog neravnoteže između GABA i adenzina prisutnih u ventrolateralnoj preoptičkoj jezgri u hipotalamusu te ekscitirajućih neurotransmitera (noradrenalin, serotonin, acetilkolin, oreksin i dopamin). Oreksin je neuropeptid koji oslobađa skupina neurona u lateralnom hipotalamusu. Pretpostavlja se da je uključen u kontrolu budnosti. Smatra se da negativan učinak kofeina na spavanje nastaje zbog blokade adenzinskih A<sub>2</sub>-receptora. Mnoge od molekula uključenih u regulaciju spavanja-buđenja proizvode specifične moždane strukture s raširenim utjecajem kroz cijeli mozak. Međutim, postoje dokazi da mnoge molekule regulatora spavanja utječu na neurone lokalizirano, u regijama u kojima se proizvode. Patofiziologija

nesanice uglavnom je istraživana iz perspektive modela hiperbudnosti. Ovaj pristup temelji se na dugogodišnjoj povijesti kliničkog promatranja i empirijskih nalaza koji ukazuju na činjenicu da pacijenti s nesanicom pokazuju znakove povećane budnosti, bilo na kognitivno-emocionalnoj, bihevioralnoj, autonomnoj ili razini središnjeg živčanog sustava. Proveden je značajan broj presječnih kontrolnih studija kako bi se istražila hipotalamičko-hipofizno-adrenalna os (s kortizolom kao glavnim hormonom stresnog odgovora) i aktivnost autonomnog živčanog sustava (brzina otkucaja srca, varijabilnost brzine otkucaja srca) kao pokazatelji povećane razine budnosti. Većina dokaza sugerira pretjeranu aktivnost ovih sustava kod nesanice, podržavajući pretpostavku da hiperbudnost pridonosi nesanici kod ovih pacijenata (8).

### 1.3.3 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE NESANICE

Liječnik koji prepisuje lijekove za nesanicu vodit će računa o uzroku nesanice, je li primarna ili sekundarna (povezana s nekom drugom bolesti, npr. depresijom), kratkotrajna ili dugotrajna.

Ako se radi o kratkotrajnoj, privremenoj i blažoj nesanici, može se uz higijenu spavanja uzeti neki blagi napitak poput mlijeka i meda, čaj od kamilice, matičnjaka, lavande, odoljena, mente ili neki od melatoninskih preparata u obliku tableta. Melatonin je tzv. hormon spavanja, koji se luči iz epifize (pinealne žlijezde) tijekom spavanja. Smatra se antioksidansom koji povoljno djeluje na kognitivne funkcije. Preporučena dnevna doza je 1-5 mg i trebao bi se koristiti povremeno kod blažih oblika poremećaja spavanja koji nisu povezani sa psihičkim poremećajima.

Za kratkotrajno i povremeno liječenje nesanice koriste se također benzodiazepinski lijekovi (BZD); liječnik može prepisati oksazepam, lorazepam, diazepam), a od nebenzodiazepinskih lijekova (ZD ili Z lijekova) najprihvaćeniji je zolpidem. Navedeni lijekovi ne bi se smjeli dugotrajno i kontinuirano koristiti, bez upute liječnika. Neki od benzodiazepina koji se koriste za liječenje nesanice imaju aktivne metabolite te se nakon spavanja dugo vremena zadržava osjećaj

pospanosti, što ograničava psihomotorne sposobnosti pacijenata i nepovoljno utječe na npr. upravljanje vozilom.

Pored benzodiazepinskih i nebenzodiazepinskih lijekova, za liječenje nesanice mogu se koristiti i drugi psihijatrijski lijekovi. U liječenju težih nesanica koje prate anksiozna stanja, depresivni poremećaji i psihotična stanja koriste se sedativni antidepressivi kao što su primjerice mirtazapin, agomelatin, trazodon, amitriptilin i antipsihotici, npr. kvetiapin, olanzapin i klopazapin. Ti lijekovi, primarno namijenjeni liječenju psihijatrijskih poremećaja, ujedno liječe i nesanicu kao simptom anksioznog, depresivnog ili psihotičnog stanja, a uzimaju se samo uz preporuku i nadzor liječnika. Kada je nesanica akutan, prolazan problem, lijekovi mogu značajno pomoći u olakšanju patnje. Međutim, kod dugotrajne nesanice s lijekovima treba biti vrlo oprezan.

Liječnici prije propisivanja farmakološke terapije trebaju identificirati nesanicu i utvrditi njen uzrok, trajanje i što je sve poduzeto kako bi se smanjila ili otklonila te izbjegavati kroničnu upotrebu lijekova za spavanje u tretiranju nesanice i podučiti pacijenta o postupnom smanjivanju lijekova kada ih dugotrajno koristi (9).

U suvremenom društvu opravdano postoji sve veća zabrinutost zbog rizika povezanih s nesanicom i nedostatkom sna. Kronična nesanica iziskuje znatne zdravstvene troškove te predstavlja rizik za razvoj kardiovaskularnih i mentalnih poremećaja.

Upravo zbog važnosti zdravog sna za normalno funkcioniranje organizma postoji potreba za istraživanjem biljnih droga koje imaju povoljan učinak na simptome nesanice, a pri tom ne uzrokuju značajnije nuspojave koje su karakteristične za navedene lijekove koji se propisuju za nesanicu. Kronična nesanica javlja se kod ~10 % opće populacije i ima brojne negativne učinke na zdravlje. Prvi preporučeni izbor za liječenje nesanice je kognitivno-bihevioralna terapija koja nije široko dostupan pacijentima u Europi, pa se često koristi farmakoterapijski pristup lijekovima poput benzodiazepina i Z-lijekova. Međutim, njihova se upotreba preporučuje samo za period kraći od četiri tjedna zbog nedokazane dugoročne učinkovitosti u liječenju kronične nesanice, rizika od tolerancije i potencijala za ovisnost i zloupotrebu. U Europi se preporuke koje



ograničavaju upotrebu benzodiazepina (najniža doza i najkraće trajanje) kod kronične nesanice ne slijede uvijek, vjerojatno zbog nedostatka odobrenih učinkovitih alternativnih terapija. Nedavno provedeno pilot istraživanje farmakološke terapije kronične nesanice u pet europskih zemalja (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo) i stava liječnika prema liječenju pokazalo je da su benzodiazepini i Z-lijekovi najčešće korišteni lijekovi kod kronične nesanice i koriste se duže od preporučenog trajanja. Primijećene su varijacije u stopama propisivanja po zemljama. Zbog poznate povezanosti između dugotrajne upotrebe benzodiazepina i potencijala za razvoj ovisnosti, provedena je dodatna analiza upotrebe i zloupotrebe benzodiazepina. Rezultati su pokazali da je dugotrajna upotreba benzodiazepina povezana s višestrukim nuspojavama liječenja, uključujući ovisnost, ali i da prethodna upotreba benzodiazepina može povećati rizik od upotrebe opioida (10).

Trenutne farmakološke terapije za kroničnu nesanicu mogu stvoriti paradoksalnu situaciju: s jedne strane, takvi lijekovi ne bi se trebali koristiti dugoročno, a s druge strane, koriste se za upravljanje kroničnom bolešću koja, po svojoj definiciji, traje najmanje 3 mjeseca (11,12).

Drugi izazov je da, iako se zloupotreba supstanci/ovisnost prepoznaju kao komorbiditeti kod kronične nesanice (13), benzodiazepini koji se koriste u liječenju nesanice nose rizik od tolerancije i ovisnosti (14).

Nadalje, iako je uporaba benzodiazepina i Z-lijekova podržana dokazima umjerene kvalitete za kratkoročno liječenje ( $\leq 4$  tjedna) nesanice, s izuzetkom eszopiklona (15), dugoročna učinkovitost ovih lijekova nije dokazana (16).

Zaključno, postoji potreba za prekidom začaranog kruga kronične nesanice: kronična nesanica je poremećaj čiji je komorbiditet ovisnost (17), a ipak se liječi lijekovima kao što su benzodiazepini i Z-lijekovi koji nose rizik tolerancije, ovisnosti i zluporabe (dulje od preporučenog, pri povišenim dozama tijekom vremena i/ili kod pacijenata kod kojih postoji rizik od nuspojava). Za pacijente s kroničnom nesanicom, benzodiazepini će vjerojatno ostati prikladna opcija za kratkotrajnu upotrebu; međutim, veća svijest o njihovim ograničenjima i rizicima kada se koriste dulje od

preporučenog trebala bi potaknuti zdravstvene djelatnike da se strogo pridržavaju preporuka o trajanju liječenja u kliničkim smjernicama. U konačnici, potrebno je pronaći prikladne alternativne terapije za dugotrajnu primjenu kod kronične nesаницe (18).

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ljekovite biljne droge od davnina se koriste u tradicionalnoj medicini, a danas su zastupljene kao biljni lijekovi, dodaci prehrani, čajevi i drugi pripravci. Cilj ovog specijalističkog rada je prikupiti i obraditi dostupnu znanstvenu i stručnu literaturu o biljnim drogama za ublažavanje nesаницe u svrhu stjecanja novih znanja o njihovim učincima i mehanizmima djelovanja kod osoba s nesanicom. Obradit će se biljne droge dostupne na hrvatskom tržištu s posebnim osvrtom na kliničke studije kao najrelevantniji dokaz njihove djelotvornosti.

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

Istraživanja u okviru ovog rada su teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predkliničkim i kliničkim istraživanjima vezanim uz biljne droge koje se koriste za olakšavanje simptoma nesanice. U pretraživanju su korištene dostupne elektronske bibliografske baze podataka kao što su Web of Science, Science Direct, Scopus, PubMed (Medline), Cochrane Library i dr., a prikupljeni podaci proučeni i sistematično prikazani. Pretragom su obuhvaćena predklinička i klinička istraživanja, pregledni radovi, sistematski pregledni radovi, meta analize, preporuke i smjernice te znanstvena i stručna mišljenja.

Prilikom pretrage koristile su se ključne riječi: *Crocus sativus*, *Melissa officinalis*, *Valeriana officinalis*, *Withania somnifera*, nesanica (insomnia), poremećaji spavanja (sleep disorders), san (sleep).

Pregledani su naslovi i sažeci filtriranih članaka. Radovi uključeni u istraživanje odabirani su na temelju relevantnosti naslova, sažetaka i konačno cjelokupnog rada te su zaključci i rezultati istih sistematizirani u ovom specijalističkom radu.

### 3.1 Odoljen (*Valeriana officinalis* L.)

#### 3.1.1 Uvodni podaci

Biljna vrsta *V. officinalis* pripada obitelji Caprifoliaceae, a njena primjena kao sredstva za smirenje datira od šestog stoljeća. Priznata je kao sredstvo za poboljšanje kvalitete sna, bez rizika od stvaranja ovisnosti, u cijeloj Europskoj uniji. Korijen i podanak različitih vrsta odoljena trenutno se koriste kao sredstvo za spavanje ili blagi sedativ. U Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.) nalazi se biljna droga Valerianae radix koja se dobiva iz usitnjenog podanka s pripadajućim korijenjem i vriježama vrste *V. officinalis* (19). Droga sadrži 0,3-0,7 % eteričnog ulja i 0,1-2% valepotrijata (najčešće valtrat i izovaltrat). U pripravcima koji sadrže drogu najčešće se nalazi baldrinal koji nastaje raspadanjem valepotrijata. Osim navedenih sastojaka, droga sadrži i karakteristične seskviterpenske kiseline (prema Ph. Eur., ne manje od 0,17 % izraženih kao valerenska kiselina) kao što su valerenska kiselina i acetoksivalerenska kiselina. Korijen odoljena još sadrži male količine lignana (0,2 %) i tragove alkaloida.(20).

Prema Europskoj agenciji za lijekove (EMA), dobro utvrđena medicinska primjena korijena vrste *V. officinalis* uključuje olakšanje blage psihičke napetosti kao i poremećaje spavanja. Za olakšanje psihičke napetosti, preporučene oralne doze su 400-600 mg suhog vodeno-alkoholnog ekstrakta ili 0,3-3 g usitnjenog biljnog materijala (podanak s korijenom) do 3 puta dnevno. Iako se korijen odoljena smatra relativno sigurnom i dobro podnošljivom biljnom drogom, zabilježeni su gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, bolovi u trbuhu) kao neželjeni učinci. Iako vodeno-alkoholni ekstrakti korijena odoljena u preporučenim dozama poboljšavaju latenciju i kvalitetu sna, nije sigurno koje sastavnice doprinose učinkovitosti (21).

Odoljen se i dalje opsežno istražuje u svrhu utvrđivanja fitokemijskog sastava i farmakološke osnove djelovanja, što je vidljivo kroz brojne *in vivo* studije na animalnim modelima te kliničke studije. Na tržištu u Republici Hrvatskoj u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama nalazi se

ekstrakt korijena u obliku tinkture, tableta i kapsula, kao monopripravak ili kao dio kombiniranih pripravaka (Tablica 1.).

Tablica 1. Dodaci prehrani u RH koji sadrže vrstu *V. officinalis*

KATEGORIJA PROIZVODA: Dodaci prehrani					
Monopripravci koji sadrže vrstu <i>V. officinalis</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (aktivnih sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1.	Phytobiane <b>valeriana</b> (22)	suhi ekstrakt korijena odoljena (CPSP-01) iz organskog uzgoja 340 mg standardiziran na 1,1 mg seskviterpenske kiseline	tablete	2x1	30 tableta
2.	Tinkture by Suban <b>VALERIJANA</b> (23)	tinktura korijena valerijane odgovara 500 mg korijena valerijane (standardiziran na seskviterpene) u dnevnoj dozi	tinktura	50 kapi	50ml
3.	<b>Valerijana</b> (24)	liofilizirani ekstrakt korijena odoljena 540 mg, od čega valerinska kiselina 0,84 mg; γ-ciklodekstrini 180 mg, α-ciklodekstrini 90 mg	glicerinske kapi	3x1 ml	50 ml
4.	<b>Valerian Root Extract</b> Solaray (25)	prah korijena odoljena 460 mg i ekstrakt korijena odoljena 100 mg (standardiziran na 0,8% valerenske kiseline)	kapsule	2x1	60 kapsula
Kombinirani pripravci koji sadrže vrstu <i>V. officinalis</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1.	Pampa Tea <b>Smirko čaj</b> (26)	menta, matičnjak, cvijet crne lipe, hibiskus, majčina dušica, kamilica, valerijana	čajna mješavina	–	30 filter vrećica
2.	Dietpharm <b>Magnezij Noć</b> (27)	u 2 kapsule: magnezij 300 mg, melatonin 1 mg, suhi ekstrakt korijena odoljena (s najmanje 0,8% valerenske kiseline) 50 mg, hidrolizat mliječnih bjelančevina 150 mg, vitamin B6 (piridoksin hidroklorid) 2,8 mg	kapsule	2x1	20 kapsula
3.	PharmaS <b>Dormirin Forte</b> (28)	u 1 kapsuli: suhi ekstrakt lista matičnjaka 50 mg, suhi ekstrakt korijena odoljena 50 mg, cink 10 mg, melatonin 1 mg	kapsule	1x1	10 kapsula
4.	Spring <b>Relax and Sleep</b> (29)	u 1 tableti: suhi ekstrakt pasiflore 100 mg (ukupni flavonoidi 2 mg) 100 mg, suhi ekstrakt odoljena 25 mg (valerenska kiselina 0,2 mg), koncentrirani ekstrakt njemačke kamilice 7,5 mg, melatonin 1 mg	orosolubilne tablete	1-2x1	30 tableta
5.	PiLeJe Phytostandard <b>Kalifornijski žuti mak – Valerijana</b> (30)	u 2 tablete: suhi ekstrakt cvjetnih izdanaka nadzemnog dijela kalifornijskog zlatnog maka ( <i>Eschscholzia californica</i> L.) 160 mg, suhi ekstrakt korijena odoljena 64 mg	tablete	2x1 do 2x2	30 tableta
6.	Herba Croatica <b>Herbasan MF</b> (31)	u 1 kapsuli: list paprene metvice 100 mg, mediteranski faktor MF® (zaštićena biljna mješavina koja sadrži: ekstrakt sjemenki grožđa, ekstrakt pokožice grožđa, ekstrakt lista masline, ekstrakt ploda nara, liofilizirani plod kivija), korijen odoljena 45 mg, list pasiflore 30 mg, ekstrakt cvijeta prave kamilice 25 mg, vitamin B6 10 mg, melatonin 1 mg, folna kiselina 200 µg	kapsule	1x1	30 kapsula

Osim u dodacima prehrani, odoljen se nalazi na tržištu Republike Hrvatske i kao biljni lijek. Monokomponentni proizvod dolazi u obliku obloženih tableta koje sadrže 445 mg suhog ekstrakta iz korijena odoljena (3-6 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V. Maksimalna dnevna doza je 4 tablete (ekvivalent 1780 mg ekstrakta korijena odoljena). Indiciran je za ublažavanje poremećaja spavanja i blagih simptoma psihičke napetosti (32).

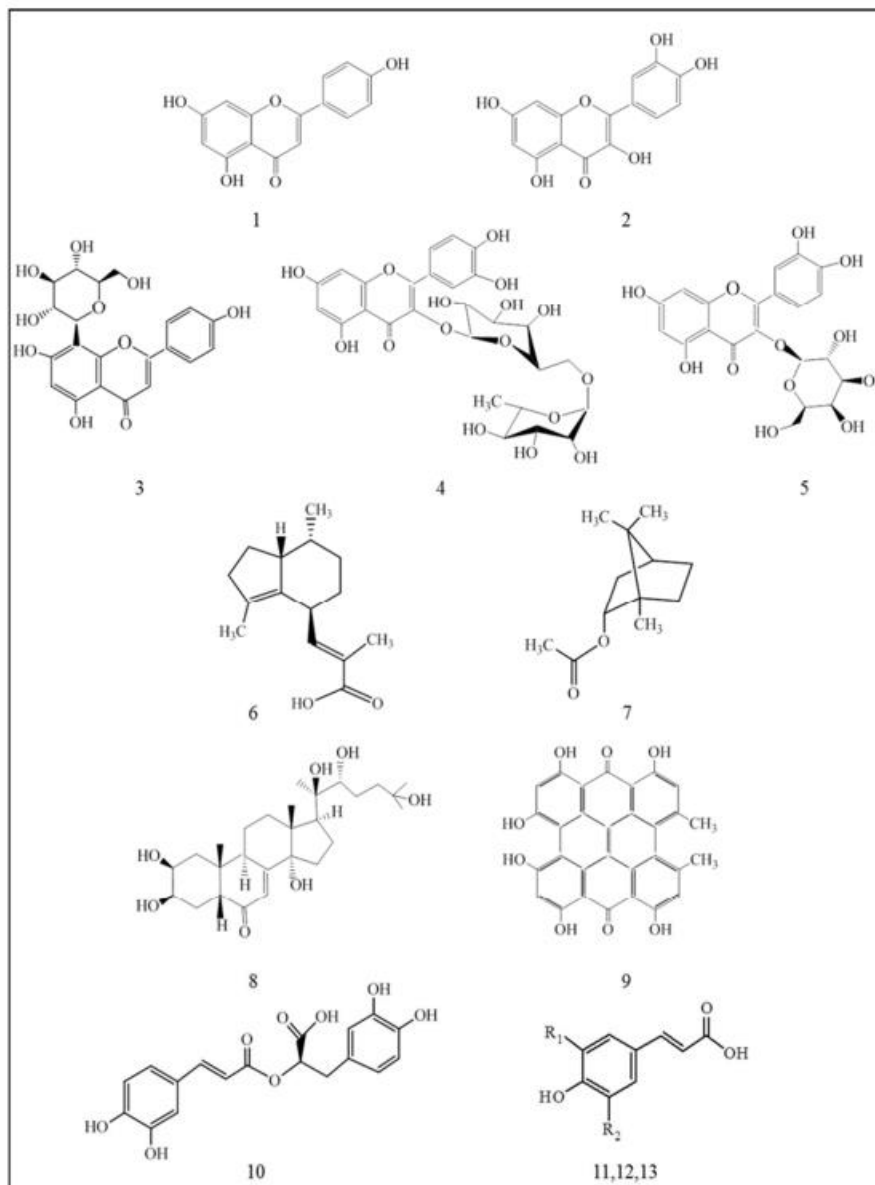
Također, odoljen nalazimo u biljnim lijekovima u kombinaciji s drugim biljnim vrstama. Biljni lijek dostupan je u obliku kapsula koje sadrže 87,5 mg vodeno-alkoholnog ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *V. officinalis*, radix (korijen odoljena) (4-7 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V; 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *M. officinalis*, folium (list matičnjaka) (3-6 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V; 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *Mentha x piperita* L., folium (list paprene metvice) (3-6 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 40 % V/V. Spada u kategoriju tradicionalnog biljnog lijeka, a koristi za ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa (kao što su psihička napetost, nemir), te kao pomoć kod nesanice. Primjenjuje se za navedene indikacije temeljem iskustva iz dugotrajne primjene. Maksimalna dnevna doza je 2 puta po dvije kapsule (ukupno 4 kapsule dnevno) (33). Biljni lijek dostupan u obliku tableta sadrži 35 mg vodeno-alkoholnog ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *V. officinalis*, radix (korijen odoljena) (4-7 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V; 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz lista matičnjaka (3-6:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V; 17,5 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *Mentha x piperita* L., folium (list paprene metvice) (3-6:1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 40 % V/V. Preporučena dnevna doza je 3 puta 3 obložene tablete (maksimalno 9 tableta dnevno). Također spada u tradicionalne biljne lijekove za istu indikaciju kao i prethodno navedeni lijek (34).

### 3.1.2 Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste *V. officinalis*

U preglednoj studiji koju je proveo Houghton (35) objedinjena su i analizirana postojeća istraživanja o kemijskim i farmakološkim svojstvima vrsta roda *Valeriana*, posebno vrste *V. officinalis*. Korijen odoljena sadrži eterično ulje, valepotrijate (biciklički monoterpeni koji pripadaju skupini iridoida), seskviterpenske kiseline (valerenska kiselina) i malu količinu lignana. Valepotrijati su po prvi puta izolirani 1966. god. i doprinose općem djelovanju posjedujući sedativno djelovanje na središnji živčani sustav, iako način djelovanja nije u potpunosti poznat. Valepotrijati su nestabilni spojevi koji razgradnjom daju izovalerijansku kiselinu i nezasićene aldehide baldrinal i izopropil-baldrinal. Djeluju kao pro-lijekovi, što je dokazala smanjena spontana pokretljivost miševa u navedenoj studiji. Istraživanja su pokazala da vodeni ekstrakti korijena odoljena sadrže značajne količine GABA-e, što može izravno uzrokovati sedaciju, Još jedno važno otkriće jest prisutnost lignana, l-hidroksipinorezinola, i njegova sposobnost vezanja za benzodiazepinske receptore. Zaključak studije ističe kako varijabilnost u sastavu i sadržaju aktivnih sastojaka odoljena predstavlja izazov za standardizaciju biljnih pripravaka. S druge strane, raznovrsnost komponenti doprinosi ukupnoj djelotvornosti biljke (35).

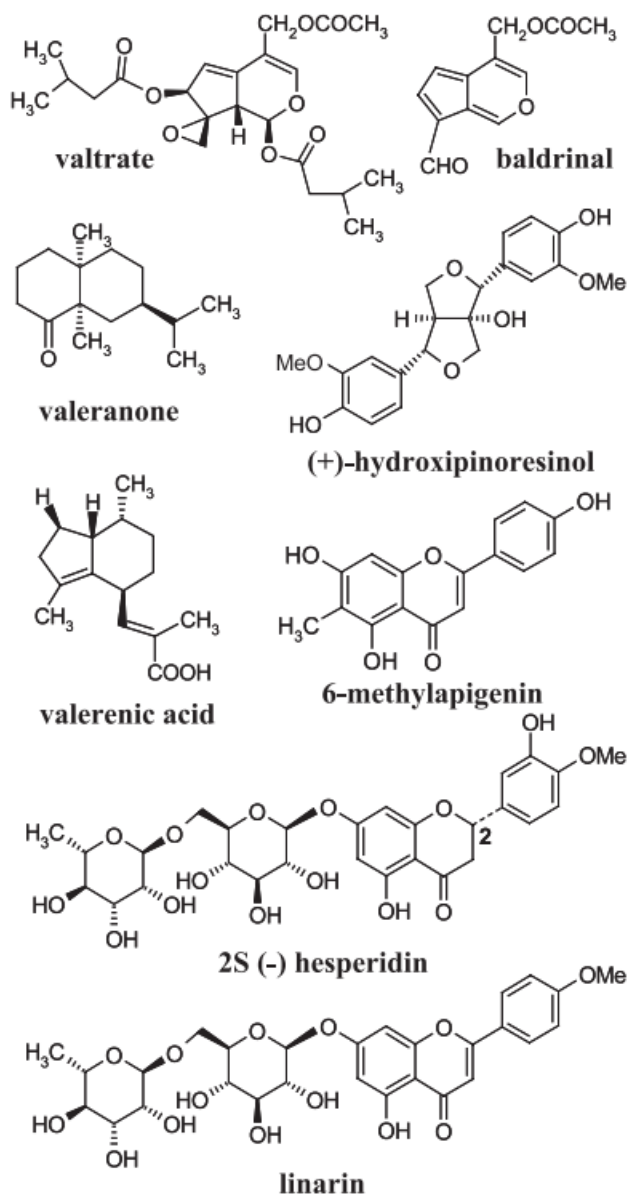
U studiji iz 2023. god. kromatografska analiza ekstrakta odoljena pokazala je prisutnost flavonoida (rutin) i terpena (valerenska kiselina i bornil acetat), kao i fenolnih kiselina - ružmarinske, kavene, p-kumarinske, ferulične (36) (Slika 3).





Slika 3. Biološki aktivne tvari vrste *V. officinalis* - flavonoidni aglikoni (apigenin-1, kvercetin-2); flavonoidni glikozidi (viteksin-3, rutin-4, hiperozid-5); terpeni (valerenska kiselina-6, bornil acetat-7); fitosteroid 20-hidroksiekdizon-8; antrakinonski derivat hipericin-9; fenolne kiseline (ružmarinska kiselina-10, p-kumarinska kiselina-11 R<sub>1</sub>=H R<sub>2</sub>=H, kavena kiselina-12 R<sub>1</sub>=OH R<sub>2</sub>=H, ferulična kiselina-13 R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=H) (36)

Fernández i suradnici (37) ispitali su manje poznate aktivne tvari u odoljenu. Identificirali su flavonski glikozid linarin (Slika 4.), te otkrili da ima, poput hesperidina, sedativna svojstva i svojstva poboljšanja kvalitete sna kod miševa, koja su pojačana istovremenom primjenom valerenske kiseline.



Slika 4. Molekulske strukture aktivnih sastojaka odoljena: valtrat (kao primjer valepotrijata); baldrinal; valeranon; (+) hidroksipinoresol; valerenska kiselina, 6-metilapigein, hesperidin i linarin (37)

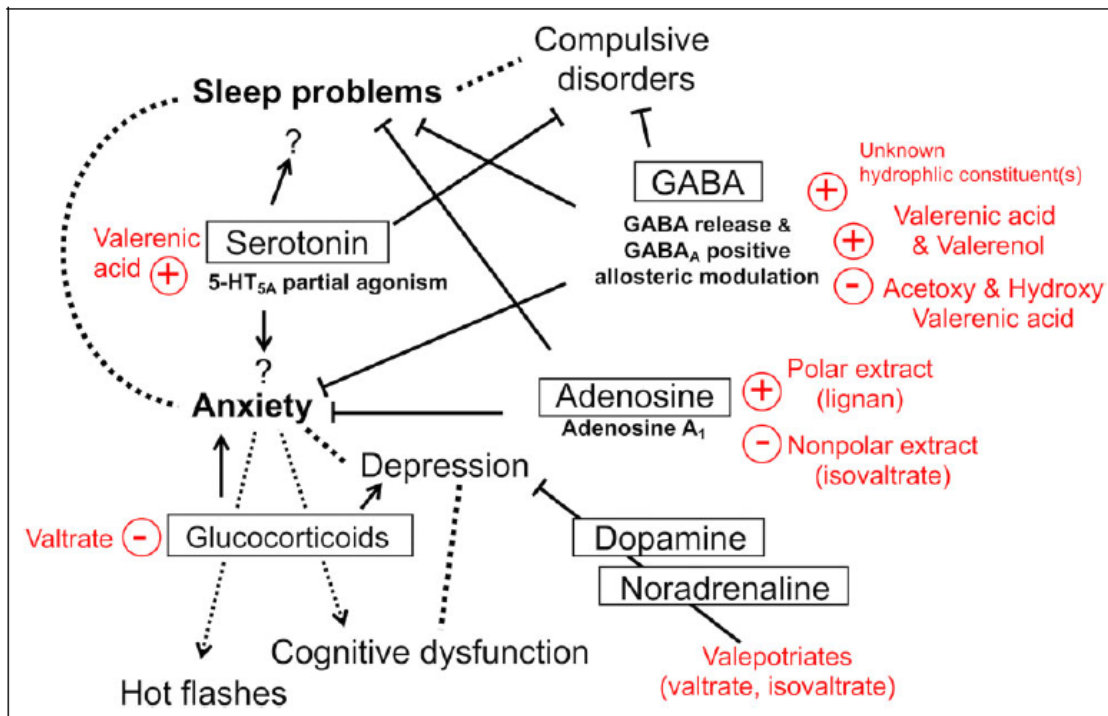
Međutim, linarin i njegov aglikon akacetin nisu ligandi za benzodiazepinske receptore u mozgu, stoga je mehanizam depresornog djelovanja linarina još uvijek nejasan. Prethodna istraživanja otkrila su nespecifične depresivne učinke valerenske kiseline na centralni živčani sustav nakon intraperitonealne primjene kod miševa. Valerenska kiselina također smanjuje spontanu lokomotornu aktivnost kod miševa u dozi od 50 mg/kg, a primijećeno je i produženje testa spavanja induciranog barbituratima. Unatoč tome što se valerenska kiselina smatra najvažnijim aktivnim sastojkom u odoljenu, ispituje se točnost te tvrdnje obzirom da nije prisutna u drugim vrstama kao što su *V. wallichii* i *V. edulis* koje pokazuju slični učinak. Ovo istraživanje pokazuje da valerenska kiselina sama po sebi ima minimalne *in vivo* učinke kod miševa pri niskim dozama (do 15 mg/kg). Sadržaj valerenske kiseline u podzemnim dijelovima različitih podvrsta *V. officinalis* kreće se između 0,3 i 3 mg/g. Potvrđena je prisutnost hesperidina i 6-metil-apigenina u *V. wallichii* i *V. officinalis* te je dokazano da 6-metil-apigenin pojačava djelovanje hesperidina na poboljšavanju sna. Autori predlažu da se sedativni i hipnotički učinci ekstrakata *V. officinalis* mogu pripisati linarinu, hesperidinu, 6-metil-apigeninu i valerenskoj kiselini. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju sinergijski učinak sastavnica korijena odoljena na nesanicu (37).

Novije sustavno pregledno istraživanje *in vitro* i *in vivo* studija o identificiranju anksiolitičkih molekularnih mehanizama iz 2021. god. potvrđuje rezultate prethodnih studija. Odoljen ima složen fitokemijski sastav koji uključuje esterificirane iridoidne derivate poznate kao valepotrijati (valtrat, didrovaltrat, izovalerenska kiselina), seskviterpene (valerenska kiselina), flavonoide (linarin, apigenin), lignane (pinorezinol, hidroksipinorezinol), alkaloidne (aktinidin, valerin), triterpene (ursolna kiselina), monoterpene (borneol, bornil acetat). Među njima, valerenska kiselina je glavna sastavnica za standardizaciju ekstrakata korijena biljke i u mnogim *in vitro* i *in vivo* studijama je utvrđeno da je odgovorna za anksiolitičko djelovanje biljke. Iako je modulacija GABA receptora otkrivena kao glavni mehanizam djelovanja biljke zahvaljujući prisutnosti valerenske kiseline, nekoliko studija opisuje interakciju valerenske kiseline s glutamatergičnim

receptorima. Osim valerenske kiseline, izovalerenska kiselina, didrovaltrat, borneol i neki lignani također doprinose anksiolitičkom učinku biljke (38).

### 3.1.3 Kliničke studije

Pregledno istraživanje i meta-analiza koje su proveli Shinjyo i suradnici (39) imali su za cilj ažurirati dostupne podatke, procijeniti učinkovitost odoljena u liječenju problema sa snom. U ovom pregledu bilo je uključeno 60 studija, te su provedene meta-analize kako bi se procijenila učinkovitost poboljšanja subjektivne kvalitete sna i smanjenja anksioznosti. Rezultati sugeriraju da su neujednačeni ishodi možda posljedica varijabilne kvalitete biljnih ekstrakata i da se pouzdaniji učinci mogu očekivati od cijelog korijena/podanka odoljena. Nadalje, terapijske koristi mogle bi se optimizirati kada se kombinira s odgovarajućim biljnim vrstama koje bi imale sinergijski učinak. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom odoljena u osoba u dobi od 7 do 80 godina. Zaključno, odoljen bi mogao biti sigurna i učinkovita biljka za poticanje sna i sprječavanje povezanih poremećaja. Međutim, zbog prisutnosti više aktivnih sastojaka i relativno nestabilne prirode nekih od tih aktivnih sastojaka, potrebno je obratiti pažnju na kontrolu kvalitete, uključujući metode standardizacije i rok trajanja. Različite doze korijena/podanka odoljena su korištene u rasponu od 300 mg do 1800 mg ekstrakta, obično uzetih 30 minuta do 2 sata prije spavanja. Ekstrakcijska sredstva korištena u ekstraktima za studije na monopreparatima odoljena su 60-70 % etanol, metanol ili voda. Standardizacija većine ekstrakata je bila na 0,8 % valerenske kiseline. Šest studija mjerilo je trenutne reakcije nakon jednokratne primjene, dok je većina studija procjenjivala učinkovitost ponovljenih doza. Razdoblja intervencije kretala su se od 5 dana do 8 tjedana (39). Slika 5 prikazuje aktivne sastojke i moguće terapijske učinke ispitivanih pripravaka.



Slika 5. Aktivne tvari u odoljenu i mogući terapijski učinci (39)

Rezultati su pokazali da su poticanje sna i anksiolitički učinci glavni terapijski benefiti očekivani od odoljena. Međutim, ishodi studija značajno su se razlikovali, posebno kada su se koristili biljni ekstrakti. Zbog mnogobrojnih bioaktivnih sastavnica i složenih mehanizama djelovanja (Slika 5), nužno je koristiti dobro karakterizirane biljne ekstrakte u budućim kliničkim ispitivanjima kako bi se mogla procijeniti stvarna učinkovitost odoljena. Ova studija je pokazala da odoljen može biti sigurna i korisna ljekovita biljna vrsta, sama ili u kombinaciji, u liječenju problema sa spavanjem, anksioznosti i povezanih komorbiditeta. Odoljen može utjecati na kvalitetu života u svim dobnim skupinama poboljšavajući kvalitetu sna, čime se sprječava niz psihičkih i kognitivnih disfunkcija. Primjena korijena/podanka odoljena u dozama od 450-1410 mg dnevno tijekom 4-8 tjedana poboljšavala je kvalitetu sna, dok su ekstrakti odoljena u dozama od 300-600 mg dnevno tijekom pet dana do četiri tjedna rezultirali neujednačenim ishodima na san (39).

Klinička studija tipa retrospektivne kohortne analize iz 2022. god. uključivala je svih 21168 uroloških, ginekoloških i općih kirurških pacijenata na Sveučilišnom medicinskom centru u Freiburgu, Njemačka, koji su operirani između 2015. i 2020. god. Ispitana je uporaba lijekova za poticanje spavanja kako bi se procijenila pojava postoperativnih poremećaja spavanja. Također su ispitane korištene vrste lijekova za spavanje s posebnim fokusom na biljne lijekove poput onih s odoljenom. Rezultati su pokazali da su lijekovi za poremećaje spavanja primijenjeni kod 15 % (n = 3083) pacijenata. Odoljen je bio drugi najčešće korišten lijek (n = 814, 26,4%) nakon benzodiazepina (n = 1138, 36,9 %). Većina pacijenata dobivala je odoljen kao monoterapiju. Dob, duljina boravka i komorbiditeti bili su povezani s potrebom za lijekovima za spavanje ( $p < .001$ ). Pokazalo se da je odoljen drugi najčešće korišteni lijek u svim odjelima. Osim konvencionalnih lijekova za spavanje poput benzodiazepina, odoljen je klinički relevantan u liječenju postoperativnih poremećaja spavanja. U studiji nisu navedene doze niti detaljno opisani preparati odoljena koji su korišteni (40).

Shekhar i suradnici (41) su proveli dvostruko slijepu, placebo kontroliranu, paralelnu kliničku studiju u kojoj je primarni ishod uključivao Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (PSQI) i latenciju spavanja korištenjem aktigrafije (WA), kao i niz sekundarnih ishoda, uključujući parametre spavanja kao što su stvarno vrijeme spavanja i učinkovitost spavanja korištenjem WA, „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS), „Beck Anxiety Inventory“ (BAI), vizualno-analogne ljestvice (VAS) za osjećaj svježine nakon buđenja, te tercijarni ishod - mjerenje parametara spavanja korištenjem polisomnografije (PSG) na podskupini od 20 ispitanika po grupi. Osamdeset odraslih ispitanika s pritužbama na kvalitetu spavanja randomizirano je u omjeru 1:1 kako bi primali ili ekstrakt odoljena ili placebo tijekom 8 tjedana. Pripravak (pod komercijalnim nazivom Sleeproot®) korišten u studiji sadržavao je 200 mg vodeno-alkoholnog ekstrakt korijena odoljena standardiziranog na ukupno 2% valerenske kiseline (utvrđeno HPLC analizom). Rezultati su pokazali značajno poboljšanje ukupne kvalitete spavanja, latencije, učinkovitosti, ukupnog vremena spavanja,

smanjenu anksioznost i dnevnu pospanost te povećan osjećaj osvježnosti nakon buđenja kod mladih ispitanika s blagim simptomima nesanice i bez komorbiditeta. Za razliku od drugih studija, ovi rezultati su pokazali značajna poboljšanja kako iz subjektivnih tako i iz objektivnih procjena. Također, sigurnost i podnošljivost ekstrakta odoljena potvrđena je sigurnosnim procjenama kod ispitanika u studiji.

#### 3.1.4 Sigurnost primjene

U 60 obuhvaćenih studija u prijašnjem spomenutom preglednom istraživanju i meta-analizi (39) nije bilo prijavljenih ozbiljnih nuspojava. Paradoksalna stimulacija, poput nemira i nemirnosti javljali su se rijetko. Kod starijih žena s nesanicom, ekstrakt odoljena povećao je vrijeme budnosti u krevetu, sugerirajući da bi mogao imati stimulativne učinke. Međutim, jedno istraživanje je pokazalo da je ista formulacija u većoj dozi povećala anksioznost dok je niža doza imala anksiolitički učinak, što sugerira da bi se paradoksalna stimulacija mogla izbjeći pažljivim doziranjem. Šest studija istraživalo je moguće nuspojave na kognitivne sposobnosti nakon uzimanja ekstrakta odoljena (jedna doza) kod zdravih odraslih i starijih dobrovoljaca. Standardizirani ekstrakti odoljena u dozama od 100-1600 mg nisu utjecali na kognitivne ili psihomotorne sposobnosti i pokazali su se sigurnijima u usporedbi s triazolamom, temazepamom (benzodiazepini) i difenhidraminom (antihistaminici). Ekstrakt odoljena nije uzrokovao nikakve nuspojave kod postmenopauzalnih žena s nesanicom, starijih žena s nesanicom, djece s intelektualnim poteškoćama i osnovnim problemima sa spavanjem te pacijenata sa psiho-fiziološkom nesanicom. Blage nuspojave prijavljene su kod pacijenata sa sindromom nemirnih nogu (živopisni snovi i umor), pacijenata s artritisom koji imaju poteškoće sa spavanjem (vrtoglavica i pospanost), pacijenata s poremećajima spavanja (pospanost), pacijenata s nesanicom (gastrointestinalni simptomi) i pacijenata s nesanicom izazvanom stresom (živopisni snovi, pospanost, teški snovi i depresija), no nije bilo jasne povezanosti s terapijom. Potencijalna

interakcija odoljena i lijekova obrađena je ispitivanjem utjecaja na enzime citokroma P450 (CYP), pri čemu nije utvrđen značajni učinak.

Odoljen se obično dobro podnosi kada se koristi kratkoročno. Neke od čestih nuspojava uključuju vrtoglavicu, pospanost, glavobolju, želučane tegobe, mentalnu tupost i živopisne snove. Može izazvati simptome ustezanja kada se prestane koristiti nakon dugotrajne upotrebe. Sigurnost dugotrajne upotrebe odoljena nije poznata (42).

Nema dovoljno pouzdanih informacija o sigurnosti upotrebe odoljena tijekom trudnoće ili dojenja. Također, odoljen može usporiti rad središnjeg živčanog sustava, stoga se preporučuje prestati s upotrebom odoljena najmanje dva tjedna prije planirane operacije (43).



## 3.2 Matičnjak (*Melissa officinalis* L.)

### 3.2.1 Uvodni podaci

*M. officinalis* je višegodišnja biljka iz obitelji Lamiaceae. Prirodno stanište ove biljke je Mediteran i Zapadna Azija. Nadalje, široko se uzgaja u Europi i Sjevernoj Americi. U tradicionalnoj medicini koriste se list, zelen i eterično ulje matičnjaka. Zbog svojih brojnih pozitivnih učinaka na zdravlje, sve više se koristi i kao sastojak dodataka prehrani (44). U Ph. Eur. kao droga navodi se suhi list *Melissae folium* sa sadržajem od minimalno 1,0 % ružmarinske kiseline u suhoj drogi (45). Glavna sastavnica je ružmarinska kiselina, zatim manje količine klorogenske kiseline, kavene kiseline i drugih. Droga također sadrži flavonoide i triterpene, te 0,05-0,3 % eteričnog ulja (46).

Na tržištu u Republici Hrvatskoj u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima se nalaze proizvodi koji sadrže matičnjak u tabletama i kapsulama, u obliku kapi, čaja, kao monopripravak ili kao dio kombiniranih pripravaka (Tablica 2.). Kao biljni lijek, matičnjak se nalazi u kombinaciji s odoljenom (vidi 3.1.1)

Tablica 2. Dodaci prehrani u RH koji sadrže vrstu *M. officinalis* kao monopripravak ili kao kombinirani pripravak

KATEGORIJA PROIZVODA: Dodaci prehrani					
Monopripravci koji sadrže vrstu <i>M. officinalis</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (aktivnih sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	Soria natural <b>Melisa</b> (47)	glicerinske kapi sadrže koncentrirani ekstrakt lista matičnjaka u dozi od 1680 mg, od čega 0,12 mg eteričnih ulja	glicerinske kapi	3x1ml (25 kapi)	50 ml
2	Biofarm <b>Matičnjak</b> (48)	list matičnjaka	čaj	1x2 žličice čaja	30 g
3	Ostrovit <b>Matičnjak</b> (49)	u 1 kapsuli: 400 mg suhog ekstrakta lista <i>M. officinalis</i> (DER 4:1) ekvivalent 1,6 grama lista matičnjaka	kapsule	1x1	90
3	Phytostandrad <b>Matičnjak</b> (50)	kapsule koje sadrže suhi ekstrakt listova matičnjaka u dozi od 233 mg (1 kapsula) ili 466 mg (2 kapsule)	kapsule	1-2x1	20
4	Ekoherbalia <b>Melissa</b> biljne kapi (51)	alkoholno-vodene ekstrakt lista matičnjaka	kapi	3 puta dnevno uzeti po 20 kapi u malo vode ili čaja	50 ml
Kombinirani pripravci koji sadrže vrstu <i>M. officinalis</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	PharmaS <b>Dormirin Forte</b> (52)	u 1 kapsuli: suhi ekstrakt lista matičnjaka 50 mg, suhi ekstrakt korijena odoljena 50 mg, cink 10 mg i melatonin 1 mg	kapsule	1x1	10 kapsula
2	Vitae <b>CalmTu Night</b> (53)	u 1 kapsuli: magnezijev citrat, ekstrakt zeleni pasiflore ( <i>Passiflora incarnata</i> ) 30 mg, ekstrakt korijena <i>V. officinalis</i> 15 mg, ekstrakt zeleni kalifornijskog maka ( <i>Eschscholzia californica</i> ) 15 mg, ekstrakt lista <i>M. officinalis</i> 12 mg, melatonin 1 mg	kapsule	1x1	15 kapsula
3	META-CARE <b>Miran san</b> (54)	u 1 kapsuli: cink 10 mg, ekstrakt korijena ašvagande 100 mg, ekstrakt cvijeta pasiflore 100 mg, ekstrakt lista matičnjaka 100 mg, ekstrakt cvijeta hmelja 50 mg, ekstrakt šafrana 5 mg i melatonin 1 mg	kapsule	1x1	30 kapsula

### 3.2.2 Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste *M. officinalis*

Pregledna studija iz 2017. god. donosi spoznaje o kemijskim spojevima u vrsti *M. officinalis* i njihovom antioksidativnom djelovanju. *M. officinalis* posjeduje visoku razinu antioksidativne aktivnosti zbog visokog udjela flavonoida, ružmarinske kiseline, galne kiseline i fenolnih spojeva. List matičnjaka sadrži flavonoide (kvercitrin, ramnocitrin, luteolin), fenolne kiseline (ružmarinsku kiselinu, kavenu kiselinu i protokatehničnu kiselinu), monoterenske aldehide, triterpene (ursolnu i oleanolnu kiselinu), seskviterpene, tanine i eterično ulje (55).

*In vitro* ispitivanje dokazalo je metanolni ekstrakt matičnjaka potentan inhibitor GABA transaminaze u mozgu štakora, ciljnog enzima u terapiji anksioznosti, epilepsije i srodnih neuroloških poremećaja. Bioesejima-vođenim frakcioniranjem izolirana je i identificirana ružmarinska kiselina i triterpeni, ursolna i oleanolna kiselina (56).

Cilj studije na štakorima pod stresom (57) bio je ispitati ulogu opioidnih receptora u mehanizmu djelovanja matičnjaka kod anksioznosti i opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Muški štakori su oralnim putem primali matičnjak (50, 100 i 200 mg/kg), s ili bez intraperitonealne injekcije naloksona (1 mg/kg), i bili su izloženi stresu od 30 minuta, nakon čega su procijenjeni anksiozno ponašanje i ponašanje slično opsesivno-kompulzivnom poremećaju koristeći test svjetlo/tama i test zakopavanja kuglica. Rezultati su pokazali da oralna primjena matičnjaka ima anksiolitičke učinke i smanjenje ponašanja sličnog opsesivno-kompulzivnom ponašanju kod štakora pod stresom. Studija je pokazala i da sastavnice matičnjaka imaju mogući afinitet za opioidne receptore te da bi opioidni receptori mogli biti uključeni u anksiolitički učinak matičnjaka kod štakora pod stresom.

Ispitan je antioksidativni učinak etanolnog ekstrakta lista matičnjaka i potencijalni genotoksični i citotoksični učinci na ljudske leukocite izolirane iz pune krvi zdravih volontera. Za ispitivanje antioksidativne aktivnosti korišten je test inhibicije radikala 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH). Rezultati su pokazali da je matičnjak hvatao DPPH radikal na način ovisan o koncentraciji s  $IC_{50}$  vrijednostima od  $48,76 \pm 1,94 \mu\text{g/mL}$ . Matičnjak je pokazao snažnu sposobnost redukcije i značajnu inhibiciju degradacije deoksiriboze. Studija sugerira da je matičnjak izvor prirodnih antioksidansa s potencijalnim učinkom na smanjenje oksidativnog stresa (58).

### 3.2.3 Kliničke studije

Skupina istraživača iz Irana izvijestila je o učincima lista matičnjaka na anksioznost i kvalitetu sna kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji koronarnih arterija. Kliničko ispitivanje provedeno je na 80 pacijenata, pri čemu su pacijenti u ispitivanoj skupini primali kapsule s 500 mg praha suhog lista matičnjaka, dok je kontrolna skupina primala 500 mg pšeničnog škroba tri puta dnevno. Glavni cilj je bilo mjerenje kvalitete sna i stupnja anksioznosti, a koristili su se „St Mary’s Hospital Sleep Quality“ i „Hospital Anxiety Depression Scale“ upitnici.

Rezultati sedmodnevne terapije kapsulama s matičnjakom ukazali su na smanjenu razinu anksioznosti (49 %) i poboljšanu kvalitetu sna (54 %) kod pacijenata nakon operacije. Na početku nije bilo značajnih razlika u rezultatima intenziteta anksioznosti između dviju skupina. Nakon intervencije, rezultati anksioznosti bili su  $7,15 \pm 1,2$  i  $10,18 \pm 3,1$  u skupini koja je koristila matičnjak i placebo. Nadalje, prosječne promjene kvalitete sna u skupini koja je koristila matičnjak bile su značajno veće nego u placebo grupi:  $14,40 \pm 5,1$  prema  $7,52 \pm 4,4$  ( $P < 0,001$ ).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da sedmodnevno liječenje s 1,5 g/dan praha suhog lista matičnjaka smanjuje razine anksioznosti za 49 % i poboljšava kvalitetu sna za 54 % kod pacijenata nakon operacije koronarnih arterija (59).

Koronarna bolest srca (KBS) je glavni uzrok smrtnosti uzrokovane nezaraznim bolestima u svijetu. Oko polovice pacijenata s KBS-om ima simptome miokardijalne ishemije. Prevalencija poremećaja spavanja je 31 do 51 % kod pacijenata s KBS-om, što je više nego kod zdravih ispitanika. Randomizirana dvostruko slijepa kontrolirana klinička studija (60) uključivala je 80 pacijenata s KBS-om. Kriteriji uključenja bili su muški i ženski pacijenti s KBS-om, od 40 do 75 godina starosti, i indeks tjelesne mase (BMI) između 18,5 i 40. Pacijenti su uzimali kapsule koje sadrže 1 g matičnjaka. Rezultati su pokazali da dnevna konzumacija 3 g matičnjaka tijekom dva mjeseca može poboljšati simptome depresije, anksioznosti, stresa i ublažiti poremećaje spavanja

kod pacijenata s KBS-om. Upotreba matičnjaka poboljšala je ukupni rezultat spavanja kod pacijenata s KBS-om u ovom istraživanju. Matičnjak je imao pozitivan utjecaj na tri područja poremećaja spavanja - kvalitetu sna, trajanje sna i učinkovitost spavanja. Matičnjak je inhibitor GABA-T, a glavni sastojak odgovoran za tu aktivnost je ružmarinska kiselina budući da je prisutna u vrlo visokim količinama. Ostali spojevi koji također doprinose djelotvornosti matičnjaka su ursolna i oleanolna kiselina.

U drugom istraživanju, dnevni unos suhog ekstrakta matičnjaka od 500 mg tijekom mjesec dana poboljšao je ukupni rezultat kvalitete spavanja kod žena u postmenopauzi. U ovom trostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 100 žena u dobi menopauze u rasponu od 50-60 godina. Sudionice su dobivale kapsule koje su sadržavale 250 mg kombinacije matičnjaka i odoljena (160 mg ekstrakta odoljena i 80 mg ekstrakta matičnjaka) ili placebo u kapsulama istog oblika, dva puta dnevno tijekom jednog mjeseca. Rezultati pokazuju da je 20% sudionica u intervencijskoj skupini i 8 % u placebo skupini pokazalo poboljšanje kvalitete sna. Postojala je značajna razlika između prosjeka rezultata „Pittsburgh Sleep Quality Index“ upitnika u intervencijskoj i placebo skupini ( $P < 0,05$ ). Rezultati pokazuju da kombinacija odoljena i matičnjaka ima veći učinak na poboljšanje kvalitete sna od placeba. Studija pokazuje da kombinacija odoljen/matičnjak može pomoći u poticanju sna i poboljšanju kvalitete sna kod žena koje prolaze kroz menopauzu i koje imaju poremećaje spavanja. Sudionice nisu prijavile nuspojave koje su učestale kod hipnotika propisanih za liječenje nesanice (61).

Tijekom sljedeće studije istražena je učinkovitost preparata Cyracos® u dozi od 600 mg dnevno (vodeno-alkoholni ekstrakta lista matičnjaka standardiziranog najmanje 7 % ružmarinske kiseline i na više od 15 % derivata hidroksicimetnih kiselina) na osobama koje su bile izloženi stresu te su patile od blagih do umjerenih poremećaja anksioznosti i poremećaja spavanja. Metoda istraživanja je bila prospektivna, otvorena studija trajanja 15 dana. Primarni cilj bio je procijeniti utjecaj ekstrakta lista matičnjaka na simptome anksioznosti i nesanice putem kliničke procjene.

Doza ekstrakta lista matičnjaka uključivala je dnevno uzimanje 600 mg, podijeljeno u dvije doze: jedna tableta ujutro i druga navečer prije spavanja. Primjena Cyracos®-a dovela je do značajnog poboljšanja u svih ispitivanih parametara: manifestacije anksioznosti, simptoma povezanih s anksioznošću i nesanice. Uočeno je da se ekstrakt lista matičnjaka dobro podnosi od strane proučavane populacije, pri čemu nisu zabilježene nuspojave, a svi volonteri su se pridržavali terapije do završetka studije. Ovo otvoreno prospektivno istraživanje pokazalo je značajno poboljšanje nesanice nakon 15 dana liječenja, smanjenjem od 42 % u usporedbi s početnim rezultatima. Značajan broj ispitanika (95 %) reagirao je na tretman, pri čemu je većina postigla potpunu remisiju anksioznosti (70 %) i nesanice (85 %). Uočeno je poboljšanje početne, srednje i odgođene nesanice, pri čemu su volonteri pokazali napredak od umjerenih poteškoća pri usnivanju i nemirnih noći do razine gdje nisu imali poteškoća s nesanicom, odnosno noći bez poteškoća sa snom i potpunog odmora. Iako nije bio značajan prije istraživanja, postotak buđenja također se smanjio nakon 15 dana liječenja. Ovi nalazi također su u skladu s preporukama njemačke Komisije E u vezi s odobrenjem upotrebe ekstrakta matičnjaka za nesanicu. Međutim, iako je Cyracos® doveo do poboljšanja simptoma, trajanje od 15 dana i mali uzorak nisu potvrdili dugoročnu učinkovitost. Testiranje na većem uzorku koristeći dizajn s placeboom i dužim razdobljem nužno je za dokazivanje učinkovitosti (62).

Buduća istraživanja trebaju uključiti placebo skupinu, proširiti broj ispitanika i ispitati fiziološke pokazatelje stresa osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kako bi se potvrdio predloženi mehanizam regulacije sna putem GABA-ergičkog puta. Još uvijek nije poznato u kojoj mjeri terapijski učinci ovise o dostupnosti i količini različitih sastavnica u ekstraktu; ipak, mnoga istraživanja su potvrdila da ružmarinska kiselina i pentaciklične triterpenske kiseline posreduju u tim učincima putem metabolizma GABA-e.

Odsutnost sedativnih i značajnih nuspojava čini ekstrakt lista matičnjaka prihvatljivom opcijom za pacijente s blagim do umjerenim poremećajem anksioznosti. Stoga, oni mogu izbjeći lijekove

poput benzodiazepina, barbiturata i antidepresiva, čija se dugotrajna upotreba ne preporučuje zbog njihovih sedativnih učinaka i drugih ozbiljnih nuspojava, uključujući stečenu toleranciju (63).

Cilj istraživanja iz 2023. god. (63) bio je procijeniti farmakološke učinke subkronične suplementacije vodenim ekstraktom matičnjaka u kombinaciji sa standardiziranim fosfolipidnim nosačem na emocionalnu tjeskobu i lošu kvalitetu spavanja. Provedeno je trotjedno prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, paralelno istraživanje na 100 zdravih odraslih osoba koje su se žalile na umjereni stupanj depresije, anksioznosti, stresa i nekvalitetan san, što je naznačeno rezultatom >5 na ljestvici „Pittsburgh Sleep Quality Index“. Osim toga, utjecaj emocionalne tjeskobe i/ili lošeg sna na mentalno blagostanje i kvalitetu života sudionika također je procijenjen korištenjem samo-prijavljenih Skala mentalnog blagostanja „Warwick–Edinburgh“, skala pozitivnih i negativnih afekata i ljestvica kvalitete života. Oralna suplementacija 200 mg vodenog ekstrakta matičnjaka (Relissa™) u obliku tableta dva puta dnevno (tj. 400 mg/dan) tijekom 3 tjedna rezultirala je značajnim poboljšanjima u depresivnom raspoloženju, anksioznosti, stresu, pozitivnim i negativnim afektima, općem mentalnom blagostanju i ocjenama kvalitete života (svi p-vrijednosti <0,001). Suplementacija ekstraktom matičnjaka dobro je podnošena i nisu prijavljeni nuspojave ili ozbiljni neželjeni događaji.

Prema rezultatima ovog istraživanja, vodeni ekstrakt matičnjaka posjeduje značajna neurofarmakološka svojstva, te bi njegova suplementacija mogla pružiti obećavajuću terapijsku opciju za umjerenu emocionalnu tjeskobu i/ili lošu kvalitetu spavanja (63).

### 3.2.4 Sigurnost primjene

Cilj randomizirane, placebo kontrolirane studije bio je primarno ispitati farmakokinetiku (uključivo i utjecaj hrane nakon obroka), a sekundarno podnošljivost i sigurnost primjene ekstrakta matičnjaka sa sadržajem 500 mg, 250 mg i 100 mg ružmarinske kiseline u zdravih dobrovoljaca. Listovi matičnjaka ekstrahirani su vrućom vodom i pročišćeni etanolom kako bi se dobio ekstrakt bogat ružmarinskom kiselinom. Svaka kapsula sadržavala je 185 mg ekstrakta matičnjaka s 50 mg ružmarinske kiseline. Sudionici u placebo skupini primali su placebo kapsule. Ukupno jedanaest zdravih pojedinaca nasumično je podijeljeno u dvije skupine - skupina 1 (natašte) i skupina 2 (nakon obroka). Laboratorijski parametri krvi, uključujući hematološke i biokemijski parametre analizirani su u uzorcima krvi dobivenim na početku i 48 sati nakon unosa ekstrakta matičnjaka koji sadrži ružmarinsku kiselinu ili placebo.

Ova studija pokazala je da suplementacija jednom dozom ekstrakta matičnjaka koji sadrži ružmarinsku kiselinu (100 mg, 250 mg ili 500 mg) nije izazvala nikakve neželjene učinke. Jedna dnevna doza ekstrakta matičnjaka koji sadrži 500 mg ružmarinske kiseline (određeno tekućinskom kromatografijom) čini se sigurnom i podnošljivom kod zdravih pojedinaca. Unos hrane povećao odgodio je apsorpciju ružmarinske kiseline kod zdravih pojedinaca (64).

Provedeno je randomizirano, placebo kontrolirano dvostruko slijepo ispitivanje ekstrakta vrste *M. officinalis* s visokim udjelom ružmarinske kiseline u trajanju od 24 tjedna, na pacijentima s blagom demencijom zbog Alzheimerove bolesti s ciljem ispitivanja sigurnosti i podnošljivosti (primarni ishod) ružmarinske kiseline (500 mg dnevno) i njegovih kliničkih učinaka i promjena biomarkera povezanih s bolešću (sekundarni ishod). Pacijenti (n = 23) kojima je dijagnosticirana blaga demencija zbog vjerojatne Alzheimerove bolesti podijeljeni su u dvije skupine. Nisu otkrivene razlike u vitalnim znakovima ili rezultatima fizičkog i neurološkog pregleda između skupine koja je uzimala ekstrakt matičnjaka i placebo skupine. Nije bilo ozbiljnih nuspojava. Nisu bile vidljive značajne razlike u biomarkerima povezanim s bolešću između skupina. Istraživanje



je potvrdilo da je ekstrakt matičnjaka koji sadrži 500 mg ružmarinske kiseline siguran i da ga pacijenti s blagom demencijom uzrokovanom Alzheimerovom bolešću dobro podnose (65).

Nuspojave uočene prilikom uzimanja proizvoda koji sadrže matičnjak su općenito blage i mogu uključivati povećan apetit, mučninu, vrtoglavicu i teško disanje. Proizvodi koji sadrže matičnjak su vjerojatno su sigurni kada se koriste u dozi do 500 mg dnevno do šest mjeseci (66).

Nema dovoljno pouzdanih informacija o primjeni matičnjaka tijekom trudnoće ili dojenja. Matičnjak može uzrokovati prekomjernu pospanost ako se kombinira s alkoholom ili lijekovima koji induciraju san kao što su antidepresivi ili lorazepam. Zbog svojih učinaka na indukciju sna matičnjak može pojačati učinak anestetika i drugih lijekova koji se koriste tijekom i nakon operacije. Iz tog razloga matičnjak treba prestati koristiti najmanje 2 tjedna prije zakazane operacije.

Matičnjak može utjecati na funkciju štitnjače, smanjiti razinu hormona štitnjače i ometati nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače (66,67). Potreban je oprez kod korištenja uz lijekove za glaukom (npr. travoprost) (68).

### 3.3 Ašvaganda (*Withania somnifera* (L.) Dunal)

#### 3.3.1 Uvodni podaci

*Withania somnifera*, ašvaganda ili indijski ginseng, iz obitelji Solanaceae predstavlja jednu od mogućih terapija za nesanicu. Ova ljekovita biljka pokazuje potencijalne terapijske učinke na obrasce spavanja.

*W. somnifera* ljekovita je biljka koja se već stoljećima koristi u ayurvedskoj medicini. Biljka ima male zeleno-žute cvjetove i narančasto-crvene plodove. To je višegodišnji grm koji je autohton u suhim regijama Indije, Pakistana i Šri Lanke. Ašvaganda je poznata po svojim adaptogenim svojstvima, što znači da pomaže tijelu da se prilagodi stresu i potiče opće blagostanje. Korijenje i listovi ašvagande najčešće se koriste u medicinske svrhe (69).

Droga se najčešće dobiva od korijena vrste *W. somnifera*. Glavni biokemijski sastojci korijena ašvagande su steroidni alkaloidi i steroidni laktoni poznati kao vitanolidi. Do sada je izolirano i proučeno 12 alkaloida, 35 vitanolida i nekoliko sitoindozida iz ove biljke. Većina farmakoloških aktivnosti ašvagande pripisuje se dvama glavnim vitanolidima, vitaferinu A i vitanolidu D. Uobičajena doza ašvagande je 3-6 grama osušenog korijena, 300-500 mg ekstrakta standardiziranog na 1,5 posto vitanolida ili 6-12 ml tekućeg ekstrakta u omjeru 1:2 dnevno (70).

Na tržištu u Republici Hrvatskoj u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama se nalazi prah korijena, ekstrakt korijena ili korijena i lista u tabletama i kapsulama, kao monopripravak ili u kombiniranim pripravcima (Tablica 3.).

Tablica 3. Dodaci prehrani u RH koji sadrže vrstu *W. somnifera* kao monopripravak ili kao kombinirani pripravci

KATEGORIJA PROIZVODA: Dodaci prehrani					
Monopripravci koji sadrže vrstu <i>W. somnifera</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (aktivnih sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	Nautres Finest <b>ASHWAGANDHA u prahu BIO</b> (71)	u 1 žličici: sadrži 3 g praha ašvagande	prah	1 čajna žličica	125 g
2	Terra Nova <b>Fermentirana ašvaganda</b> (72)	u 1 kapsuli: 150 mg fermentirani korijen ašvagande standardiziran na >3,2 %, prah korijena ašvagande 100 mg	kapsule	1x1	50 kapsula
3	Sanct Bernhard <b>Ašvaganda</b> (73)	u 1 kapsuli: ekstrakt ašvagande 500 mg (7 % vitanolidi = 35 mg)	kapsule	1x1	60 kapsula
4	Weight World <b>BIO Ašvaganda s crnim paprom</b> (74)	u 1 kapsuli: prah korijena ašvagande 600 mg, prah crnog papra 5 mg	kapsule	1x1	180 kapsula
5	Sensilab Essentials <b>BIO Ashwagandha KSM-66 Royal 500 mg</b> (75)	KSM-66® Ekstrakt korijena ašvagande 500 mg (vitanolidi 25 mg)	kapsule	1x1	100 kapsula
Kombinirani pripravci koji sadrže vrstu <i>W. somnifera</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	Bioherba <b>Ashwagandha</b> (76)	u 35 kapi: ekstrakt korijena ašvagande 140 mg od čega alkaloidi 2,8 mg, vitamin B6 1,4 mg	tinktura	2 x 1,4 ml (35 kapi)	50 ml
2	All Nutrition <b>Ašvaganda KSM-66</b> (77)	organski ekstrakt korijena ašvagande 200 mg od kojih vitanolidi 10 mg, ekstrakt crnog papra 0,53 mg	tablete	pola tablete	100 tableta
3	Solaray <b>SharpMind Stress</b> (78)	prah korijena ašvagande 600 mg, prah crnog papra 5 mg, ekstrakt korijena i lista ašvagande 42 mg standardiziran na 35 % vitanolida, L-teanin, fermentirana organska shiitake gljiva ( <i>Letinus edodes</i> ), GABA	tablete	1x1	30 kapsula
4	META-CARE <b>Miran san</b> (79)	cink 10 mg, ekstrakt korijena i lista ašvagande 100 mg, ekstrakt cvijeta pasiflore 100 mg, ekstrakt lista matičnjaka 100 mg, ekstrakt cvijeta hmelja 50 mg, ekstrakt šafrana 5 mg i melatonin 1 mg	kapsule	1x1	30 kapsula

### 3.3.2 Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste *W. somnifera*

Ašvaganda sadrži različite sastavnice za koje se smatra da doprinose njenim potencijalnim terapijskim učincima na obrasce spavanja i simptome nesanice. Sastavnice uključuju alkaloidne spojeve (poput somniferina, somniferinina, anferina i drugih), vitanolide (posebno vitaferin A i vitanolid D) te različite vrste steroidnih laktona.

Studija na štakorima (80) je istražila učinak vodenog ekstrakta korijena vrste *W. somnifera* i njegovih glavnih komponenata, vitaferina A i vitanolida A, na glavne inhibicijske receptore u središnjem živčanom sustavu, odnosno ionotropne GABA-A receptore. Korištenjem mikrotransplantiranih oocita štakora i heterologno izraženih GABA- $\rho$ 1 receptora, istraživači su utvrdili da ekstrakt korijena ašvagande aktivira GABA-A i GABA- $\rho$ 1 receptore, ali s nižom učinkovitošću u usporedbi s endogenim agonistom GABA-om. Nadalje, vodeni ekstrakt ašvagande je pokazao veću aktivnost na GABA- $\rho$ 1 receptorima u usporedbi s GABA-A receptorima. Glavne aktivne sastavnice ašvagande, vitaferin A i vitanolid A, nisu pokazale aktivaciju GABA-A niti GABA- $\rho$ 1 receptora, što sugerira da su druge sastavnice u ašvagandi odgovorne za GABA-ergične učinke. Ovi rezultati sugeriraju da sastavnice ašvagande imaju potencijal primjene kod neuroloških poremećaja povezanih s GABA-ergičkom signalizacijom, poput anksioznosti i poremećaja spavanja.

Brojne studije istražile su učinkovitost biljke *W. somnifera* u poboljšanju kvalitete sna i smanjenju simptoma nesanice. Ti radovi su pokazali obećavajuće rezultate, sugerirajući da bi ašvaganda mogla biti učinkovit prirodni lijek za nesanicu. Primjerice, istraživanje provedeno na štakorima (81) izloženima nedostatku sna otkrilo je da primjena ekstrakta ašvagande *u dozi* 100 mg/kg dovodi do smanjenje vremena potrebnog miševima da zaspu. Osim toga, ekstrakt je povećao trajanje faze sporih valova sna i faze brzih pokreta očiju (REM faza). Nadalje, ašvaganda je pokazala sposobnost smanjenja ukupnog vremena budnosti i povećanja ukupnog vremena spavanja kod miševa s poremećenim snom.

### 3.3.3 Kliničke studije

Osim istraživanja na životinjama, postoje i sve veći dokazi kliničkih studija koji podupiru upotrebu ekstrakta ašvagande za liječenje nesanice. Kliničke studije ukazuju na poboljšanja u kvaliteti sna, smanjenje vremena potrebnog za usnivanje i smanjenje učestalosti buđenja tijekom noći kod osoba koje su uzimale proizvode koji sadržavaju ekstrakt ašvagande.

Osim toga, ašvaganda je poznata i po svojim antioksidativnim i protuupalnim svojstvima, što također može doprinijeti njenoj potencijalnoj učinkovitosti u poboljšanju sna smanjenjem oksidativnog stresa i upale u tijelu.

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija, koja je istražila učinkovitost i sigurnost 300 mg ekstrakta korijena ašvagande u liječenju nesanice i anksioznosti. Uključivala je 60 sudionika podijeljenih u dvije skupine: jedna je primala kapsule ekstrakta korijena ašvagande, a druga je primala placebo. Ekstrakt je bio primijenjen dva puta dnevno tijekom 10 tjedana. Različiti parametri, uključujući latenciju pojave sna, ukupno vrijeme spavanja, efikasnost spavanja, buđenje nakon pojave sna, mentalnu budnost, kvalitetu sna i razine anksioznosti, procijenjeni su s pomoću aktigrafije spavanja i standardiziranih skala.

Rezultati su pokazali značajna poboljšanja nekoliko parametara sna, uključujući latenciju pojave sna i efikasnost spavanja, u skupini koja je primala ašvagandu u usporedbi s placebo. Kvaliteta sna također se primjetno poboljšala uz tretman ašvagandom. Dodatno, razine anksioznosti, mjerene Hamiltonovom ljestvicom anksioznosti, značajno su se smanjile u skupini koja je uzimala ašvagandu.

Zaključak studije je da ekstrakt korijena ašvagande, primijenjen u dozi od 300 mg dva puta dnevno, pokazuje svojstva induciranja sna, dobro se podnosi i poboljšava kvalitetu sna i latenciju pojave sna kod pacijenata s nesanicom. Međutim, potrebne su daljnje studije većeg opsega kako bi se potvrdili ovi nalazi i istražio njen potencijal u upravljanju nesanicom i anksioznošću (82).

Još jedno značajno istraživanje imalo je za cilj procijeniti adaptogene i anksiolitičke učinke ekstrakta korijena ašvagande u zdravih odraslih osoba kroz randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu kliničku studiju. Šezdeset sudionika s početnim razinama stresa nasumično su dodijeljeni u skupine koje se uzimale ekstrakt ašvagande (u dozama od 125 mg ili 300 mg) ili u placebo skupinu kroz period od osam tjedana. Razine stresa sudionika procijenjene su upotrebom Skale percepcije stresa (PSS), anksioznost je ocijenjena korištenjem Hamiltonove ljestvice anksioznosti, a mjeren je i serumski nivo kortizola. Također je procijenjena kvaliteta sna. Rezultati su pokazali značajno smanjenje rezultata PSS-a kod oba doziranja ekstrakta ašvagande (250 mg/dan i 600 mg/dan). Razina serumskog kortizola značajno se smanjila u skupinama koje su primale ašvagandu u usporedbi s placebo. Dodatno, sudionici koji su uzimali ašvagandu imali su poboljšanu kvalitetu sna u usporedbi s onima u placebo skupini.

Zaključno, studija sugerira da ekstrakt korijena ašvagande, posebno u dozama od 250 mg/dan i 600 mg/dan, može učinkovito smanjiti razine stresa, sniziti razine kortizola i poboljšati kvalitetu sna kod zdravih odraslih osoba (83).

Napravljena je sustavna meta-analiza kako bi se istražio učinak ekstrakta ašvagande na san. Analizirano je ukupno pet randomiziranih kontroliranih studija s 400 sudionika. Četiri studije s 250 sudionika ispitale su ekstrakt iz korijena biljke, a jedna studija sa 150 sudionika ispitala je ekstrakt iz korijena i listova biljke. Doziranje ašvagande je variralo od 120 do 600 mg/dan.

Ekstrakt ašvagande pokazao je malen, ali značajan učinak na kvalitetu sna. Učinci na san bili su izraženiji u podskupini odraslih osoba s dijagnosticiranom nesanicom, uz dozu liječenja 600 mg/dan i trajanje liječenja 8 tjedana. Također je utvrđeno da ekstrakt ašvagande poboljšava mentalnu budnost pri buđenju i smanjuje razinu anksioznosti, ali nema značajan utjecaj na kvalitetu života. Nisu prijavljene ozbiljne nuspojave. Ekstrakt ašvagande poboljšao je kvalitetu sna kod odraslih osoba, međutim, podaci o ozbiljnim nuspojavama ekstrakta ašvagande su

ograničeni, i potrebno je više podataka kako bi se procijenila sigurnost kod dugotrajne upotrebe (84).

Sljedeća studija je imala za cilj procijeniti sigurnost, učinkovitost i podnošljivost ekstrakta korijena ašvagande u poboljšanju općeg zdravlja i sna kod starijih osoba. Provedeno je 12-tjedno, prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem su sudjelovali ispitanici u dobi od 65 do 80 godina. Nasumično su podijeljeni u skupine koje su primale 600 mg/dan ekstrakta korijena ašvagande ili placebo. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u skupini koja je primala ašvagandu u usporedbi s placebo u različitim parametrima, uključujući kvalitetu sna i mentalnu budnost. Skupina koja je primala ašvagandu pokazala je primjetno poboljšanje ispitivanih parametara, uz dobru podnošljivost terapije. Sveukupno, studija je zaključila da ekstrakt korijena ašvagande učinkovito poboljšava kvalitetu života, kvalitetu sna i mentalnu budnost kod starijih osoba, sugerirajući njegove potencijalne koristi pri preporučenoj dozi za ovu populaciju (85).

#### 3.3.4 Sigurnost primjene

Sustavna pregledna studija (86) provedena je za sigurnost primjene vrste *W. somnifera* na CNS, opću toksičnost, mutagenost, genotoksičnost, reproduktivnu sigurnost i interakcije s lijekovima.

Pronađeno je ukupno 69 (39 pretkliničkih i 30 kliničkih) studija koje su dokumentirale aspekte učinkovitosti i sigurnosti. U ispitivanjima na ljudima nisu zabilježeni ozbiljni neželjeni učinci ili promjene hematoloških, biokemijskih ili vitalnih parametara. Najčešći zabilježeni neželjeni učinci su blagi i uglavnom prolazni štetni događaji somnolencije, epigastrične boli / nelagode i rijetke stolice (>5%). Kao rjeđi štetni događaji zabilježeni su: vrtoglavica, pospanost, halucinogenost, vrtoglavica, nazalna kongestija (rinitis), kašalj, prehlada, smanjen apetit, mučnina, zatvor, suha usta, hiperaktivnost, noćni grčevi, zamućenje vida, hiperacidnost, osip na koži i debljanje. Pretkliničke studije kronične toksičnosti provedene do 8 mjeseci također su otkrile da su ekstrakti

korijena sigurni. Za korijen nije zabilježena mutagenost ili genotoksičnost; samo blaga depresija CNS-a i povećanje razine tiroksina (T4) zabilježeni su u pojedinim studijama. Nadalje, nije bilo *in vitro* i *in vivo* inhibicije za CYP3A4 i CYP2D6, dva jetrena enzima uključena u metabolizam lijekova.

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj i paralelnoj skupini, 80 zdravih sudionika (40 muškaraca, 40 žena) uzimali su ekstrakt korijena ašvagande 300 mg ili placebo, dva puta dnevno, oralno tijekom 8 tjedana. Analizirani su hematološki i biokemijski parametri u serumu uključujući procjenu hepatotoksičnosti i parametara funkcije štitnjače. također su evaluirani klinički štetni događaji i vitalni parametri. Detaljna procjena vitalnih znakova kao što su tjelesna težina, tjelesna temperatura, puls, brzina disanja, sistolički i dijastolički krvni tlak i indeks tjelesne mase (BMI) provedeni su za svakog sudionika na početku i na kraju studije. Hematološki i biokemijski parametri također su procijenjeni na početku i na kraju istraživanja. Ishod nije ukazivao na neželjene učinke ni kod jednog od sudionika. U razmatranim parametrima nije uočena statistički značajna promjena ili abnormalnost, uključujući hormonski profil štitnjače u obje skupine. Nitko od sudionika u ovoj studiji nije prijavio neželjene učinke

Studija je ukazala da je primjena ekstrakta korijena ašvagande tijekom 8 tjedana bila sigurna i kod muškaraca i kod žena. Međutim, u budućnosti treba istražiti dugoročnu studiju i različite raspone doziranja (87).

Nekoliko studija pokazuje da ašvaganda može utjecati na rad štitnjače. Stoga, ašvaganda potencijalno može interferirati s lijekovima za štitnjaču. Ašvaganda također može interferirati s lijekovima za dijabetes i krvni tlak, sedativima i lijekovima koji potiskuju imunski sustav. Ne postoji dovoljno dokaza za sigurnu primjenu ašvagande za osobe s rakom prostate ili one koje su trudne ili doje (88).



### 3.4 Šafran (*Crocus sativus* L.)

#### 3.4.1 Uvodni podaci

Šafran ili *Crocus sativus* L. iz obitelji Iridaceae koristi se kao ljekovita biljka za promicanje ljudskog zdravlja, posebno u Aziji. Šafran, začín dobiven iz cvijeta šafrana, vrijedan je začín koji se stoljećima koristi zbog svojih ljekovitih svojstava. Droga koja se koristi je *Croci stigma*, osušene njuške tučka. Droga sadrži 0,4-1,3 % eteričnog ulja u kojem je glavna komponenta safranal. Safranal nastaje tijekom postupka sušenja hidrolizom terpenkog glukozida pikrokrocina. Šafran sadrži do 2 % karotenoida (računatih na suhu tvar) sa žuto-crvenim krocín pigmentima odgovornim za karakterističnu intenzivnu boju. Aglikon krocetin, vitamin B2, heteropolisaharidi i škrob također se mogu naći u drogi (89).

Šafran je najskuplji začín na svijetu i poznat je po svojoj jedinstvenoj aromi, okusu i svojstvima bojanja (90). Prvenstveno se uzgaja u Iranu, Maroku, Španjolskoj i Grčkoj (91).

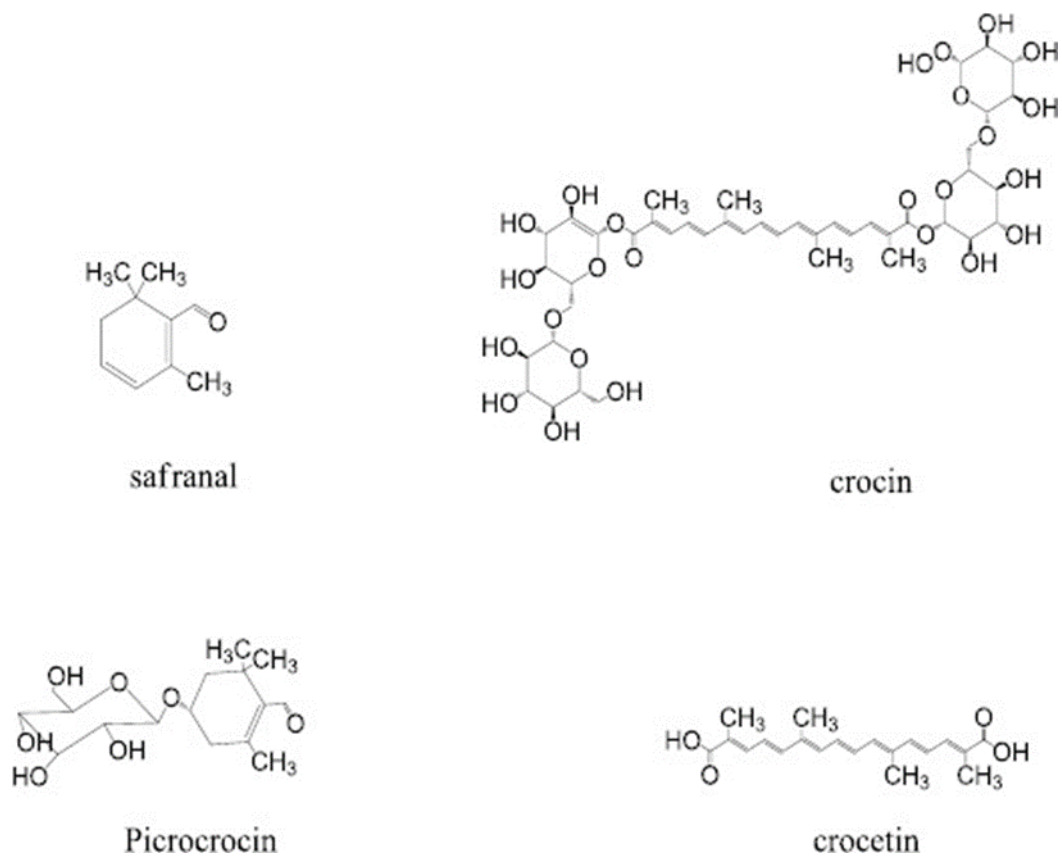
Na hrvatskom tržištu se kao dodatak prehrani nalazi rijetko u monokomponentnim proizvodima, češće dolazi u sastavu kombiniranih pripravaka (Tablica 4.).

Tablica 4. Dodaci prehrani u RH koji sadrže vrstu *C. sativus* kao monopripravak ili kao kombinirani pripravak

KATEGORIJA PROIZVODA: Dodaci prehrani					
Monopripravci koji sadrže vrstu <i>C. sativus</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (aktivnih sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	BIO <b>Safran PLUS</b> (92)	30 mg ekstrakta šafrana standardiziran na 600 µg safranala i 600 µg krocina	tablete	1x1	15 tableta
Kombinirani pripravci koji sadrže vrstu <i>C. sativus</i> u RH					
Br.	Naziv	Sastav (aktivnih sastojci u preporučenoj dnevnoj dozi)	Farmaceutski oblik	Doziranje	Pakiranje
1	Relaxeadoc <b>Safran plus</b> kapsule (93)	u 1 tableti: ekstrakt cvijeta lavande 80 mg, ekstrakt stigme šafrana (2% safranala) 30 mg, vitamin B3 16 mg, vitamin B5 11,6 mg, vitamin B6 1,85 mg, vitamin B2 1,65 mg, vitamin B1 1,6 mg, folna kiselina 400 mcg, biotin 51 mcg, vitamin B12 3 mcg	kapsula	1x1	30 kapsula
2	PiLeJe Phytostandard <b>Rodiola - Šafran</b> tablete (94)	u 1 tableti: suhi ekstrakt korijena rodirole ( <i>Rhodiola rosea</i> L.) 154 mg i suhi ekstrakt stigme tučka šafrana 15 mg	tablete	1-2x1	30 tableta
3	Meta-Care <b>Miransan</b> kapsule (95)	u 1 tableti: cink 10 mg, ekstrakt korijena ašvagande 100,0 mg, ekstrakt cvijeta pasiflore 100 mg, ekstrakt lista matičnjaka 100 mg, ekstrakt cvijeta hmelja 50 mg, ekstrakt vrtnog šafrana 5 mg, melatonin 1 mg	kapsule	1x1	30 kapsula
4	Medex <b>Beeharmony</b> kapsule (96)	u 2 kapsule: matična mliječ s 14 mg 10 HAD, ekstrakt šafrana sa 0,6 mg safranala, Vitamin E 15 mg, Vitamin B6 2 mg, Vitamin D3 10 µg, Vitamin K2 75 µg	kapsule	2x1	60 kapsula
5	Bios Line <b>VitaCalm Serenita</b> tablete (97)	u 2 tablete: suhi ekstrakt vrtnog šafrana ( <i>Crocus sativus</i> ) standardiziran na 2 % safranala 30 mg; Folna kiselina 200 µg	tablete	2x1	30 tableta

### 3.4.2 Fitokemijski sastav i mehanizmi djelovanja vrste *C. sativus*

Glavni sastojci šafrana su krocetin i krocina, pikrokrocina i safranala (Slika 6.). Primjena šafrana i njegovih sastojaka povećava razine glutamata i dopamina u mozgu na način ovisan o dozi. Također interferira s opioidnim sustavom i može utjecati na smanjenje apstinencijskog sindroma. Šafran i njegove sastavnice mogu se smatrati obećavajućim sredstvima u liječenju poremećaja živčanog sustava zbog svojih antioksidativnih, protuupalnih i neuroprotektivnih svojstava (98).



Slika 6. Kemijske strukture safranala, krocina, pikrokrocina i krocetina (98)

Djelovanje šafrana uglavnom potječe od krocina, karotenoida koji ima snažno antioksidativno i protuupalno djelovanje u organizmu, a mnoge studije su pokazale da su najučinkovitiji ekstrakti za farmakološku primjenu alkoholni ekstrakti (99, 100).

Istraživanje je pokazalo da ekstrakt šafrana ili krocina mogu spriječiti oštećenja sposobnosti učenja i pamćenja te oksidacijski stres u hipokampusu uzrokovan kroničnim stresom. Štakori su bili tretirani sa šafranom, krocinom ili placeboom tijekom 21 dana dok su bili izloženi kroničnom stresu (6 sati/dan). Čisti crveni prah šafrana i krocina su otopljeni u fiziološkoj otopini i ubrizgani potkožno u volumenu od 1 ml/kg. Ekstrakt šafrana u dozi od 30 mg/kg i krocina u dozama od 15 i 30 mg/kg ubrizgavani su tijekom 21 dana skupini kojoj je uzrokovan stres i kontrolnoj skupini. Aplicirane doze blokirale su sposobnost kroničnog stresa da ošteti prostorno učenje i zadržavanje pamćenja

te smanjili razinu kortikosterona u plazmi nakon stresa. Ovi rezultati sugeriraju da bi korištenje šafrana i krocina moglo biti korisno u farmakološkom olakšavanju kognitivnih poteškoća, a potencijalno i poboljšanju kvalitete sna (101).

Šafran te njegovi sastojci krocin i safranal inducirali su hipnotičke učinke povećanjem trajanja ne-REM sna i smanjenjem latencije ne-REM sna u životinjskim modelima. U studiji na miševima su proučavani anksiolitički i hipnotički učinci vodenog ekstrakta šafrana i njegovih sastojaka, krocina i safranala. Vodeni ekstrakt šafrana smanjio je lokomotornu aktivnost ovisno o dozi. U hipnotičkom testu već je doza od 0,56 g/kg šafrana povećala ukupni san. Krocin nije pokazao anksiolitičke, hipnotičke ili miorelaksirajuće učinke. Safranal, u većim dozama, 0,15 i 0,35 mL/kg, pokazao je anksiolitičke učinke i produljio ukupno vrijeme spavanja. Safranal nije pokazao učinke na motoričku koordinaciju. Rezultati su pokazali da vodeni ekstrakt šafrana i safranal imaju anksiolitičke i hipnotičke učinke (102).

### 3.4.3 Kliničke studije

Istraživanje šafrana i njegovog utjecaja na kvalitetu sna pokazalo je da šafran može imati pozitivan utjecaj na kvalitetu sna i upravljanje nesanicom.

U 28-dnevnom, paralelnom, dvostruko slijepom, randomiziranom kontroliranom ispitivanju (103), 120 odraslih osoba s nezadovoljavajućom kvalitetom sna primilo je placebo, 14 mg ili 28 mg standardiziranog ekstrakta šafrana (affron®) dobivenog iz stigmi i standardiziran da sadrži više od 3,5% leptikrosalida, bioaktivnih spojeva prisutnih u šafranu, uključujući safranal i izomere krocina, 1 h prije spavanja. Mjerenje ishoda uključivalo je dnevnik spavanja „Pittsburgh Sleep Diary“ (s ocjenama kvalitete sna kao primarnom mjerom ishoda), upitnik simptoma nesаницe „Insomnia Symptom Questionnaire“ (ISQ), profil stanja raspoloženja, upitnik o restorativnom spavanju „Restorative Sleep Questionnaire“, upitnik funkcionalnih ishoda spavanja „The Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“ i večernje koncentracije melatonina i kortizola u slini.

U usporedbi s placebo, dodatak šafrana poboljšao je ocjene kvalitete sna (mjera primarnog ishoda), ocjene raspoloženja nakon buđenja, ukupni rezultatu ISQ-a. Međutim, nije bilo značajnih razlika između šafrana i placebo skupina u drugim upitnicima i mjerama ishoda dnevnika spavanja. Poboljšanja spavanja bila su slična za dvije primijenjene doze šafrana. U usporedbi s placebo, dodatak šafrana bio je povezan s povećanjem koncentracije melatonina u večernjim satima, ali nije utjecao na večernji kortizol. Dodatak šafrana dobro se podnosio bez prijavljenih značajnih neželjenih učinaka. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ispitali potencijalni mehanizmi djelovanja za poboljšanje sna te učinkovitost i sigurnost suplementacije šafranom primjenom objektivnih mjera spavanja, tijekom duljeg trajanja, kod osoba s dijagnosticiranim poremećajem nesanice i drugim psihogenim i demografskim karakteristikama (103).

Još nekoliko kliničkih studija istraživalo je učinke ekstrakata šafrana na kvalitetu sna i nesanicu. Ove studije su pokazale obećavajuće rezultate u smislu sposobnosti šafrana da poboljša količinu i kvalitetu sna i ublažava nesanicu. Primjerice, sustavnim pregledom (104) koji je uključio šest randomiziranih kliničkih ispitivanja utjecaja šafrana na kvalitetu sna utvrđeno je da šafran općenito poboljšava kvalitetu i količinu sna. U sustavni pregled nakon pretrage po postavljenim kriterijima uključeno je pet randomiziranih kliničkih ispitivanja iz tri zemlje. Ukupan broj ispitanika bio je 379 osoba dobnog raspona od 36,7 do 55,42 godine, s udjelom žena od 47,61-83,6 %. Ispitivanja su trajala 8 tjedana u dvije studije i 4 tjedna u ostale tri studije. Doze šafrana korištene u studijama bile su 15 mg vodeno-alkoholnog ekstrakta šafrana dva puta dnevno, 14 mg dva puta dnevno, 0,6 mg dnevno, 28 i 22 mg dnevno, 14 i 28 mg dnevno.

Osim krocina, drugi bioaktivni sastojci šafrana imaju važnu ulogu u povećanju kvalitete sna i duševnog mira. Primjerice, safranal ima snažan učinak na rad mozga kao što su spavanje i druge radnje na nekoliko načina, uključujući smanjenje aktivnosti slobodnih radikala i prevenciju lipidne peroksidacije te djelomično obnavljanje superoksid dismutaze. Drugi važan spoj je karoten koji bi mogao pojačati neuronske funkcije sudjelovanjem u stvaranju vitamina C i njegovih

antioksidacijskih funkcija. Krocetin je također važan sastojak šafrana koji bi, svojom antioksidacijskom aktivnošću i inhibicijom lipidne peroksidacije, mogao poboljšati kvalitetu sna. U ovoj preglednoj studiji pronađena je snažna veza između upotrebe šafrana, kvalitete sna i smanjene anksioznosti. Šafran može poboljšati kvalitetu i trajanje sna u osoba s nesanicom i smanjiti anksioznost, što je potvrđeno u svim uključenim studijama u ovom sustavnom pregledu (104).

Sustavna pregledna studija i meta-analiza iz 2022. god. imala je za cilj analizirati učinke šafrana na nesanicu. Uključeno je osam članaka u kojima je sudjelovao 431 sudionik. Šafran je smanjio ozbiljnost nesanice te povećao kvalitetu i trajanje sna u usporedbi s placeboom. Iako postoje ograničeni dokazi vrlo niske do umjerene kvalitete, zaključeno je da šafran može koristiti osobama s nesanicom (105).

#### 3.4.4 Sigurnost primjene

Farmakološka svojstva šafrana i njegovih glavnih sastojaka krocina i safranala procijenjena su različitim *in vivo* i *in vitro* modelima. U preglednoj studiji iz 2017. godine uključene su studije koje su ispitivale toksičnost šafrana i njegovih sastojaka, u različitim uvjetima izloženosti, uključujući akutne, subakutne, subkronične i kronične studije. Uzimajući u obzir vrijednosti LD<sub>50</sub>, jasno je da je safranal toksičniji od krocina i ekstrakta šafrana u akutnim modelima. Rezultati su pokazali da u studijama na životinjama krocina u farmakološkim dozama nije uzrokovao značajna oštećenja na glavnim tjelesnim organima. Konačno, mnoge *in vitro* studije pokazale su da šafran i njegovi sastojci selektivno inhibiraju proliferaciju stanica raka, dok nisu imali toksičan učinak na normalne stanice (106).

Ipak, kliničko ispitivanje krocina pokazalo je njegovu sigurnost u terapijskim dozama. Studije na ekstraktu šafrana nisu izvijestile o značajnijoj kliničkoj toksičnosti u zdravih dobrovoljaca. U usporedbi šafranom i krocinom, safranal ima toksičniji učinak na hematološke i biokemijske

parametre. Za razliku od farmakoloških doza, šafran, krocin, safranal i krocetin u visokim dozama uzrokovali su određene embrionalne malformacije u životinjskim modelima. Slično tome, pokazalo se da izloženost vrlo visokim dozama šafrana može povećati stopu pobačaja u trudnica. Što se tiče nedovoljnih kliničkih ispitivanja sigurnosti šafrana u trudnoći, predlaže se da trudnice izbjegavaju korištenje visoke doze šafrana. Konačno, mnoge *in vitro* studije pokazale su da šafran i njegovi sastojci selektivno inhibiraju proliferaciju stanica raka, dok nisu imali toksični učinak na normalne stanice (106).

Šafran je vjerojatno siguran kada se uzima u dozama do 100 mg dnevno do 26 tjedana, međutim, relevantna istraživanja su provedena najviše na 30 mg ekstrakta dnevno, ili 20-400 miligrama suhog šafrana dnevno. Visoke doze od 5 g ili više mogu uzrokovati trovanje, dok doze od 10 do 20 g mogu biti fatalne. Neke uobičajene nuspojave uključuju pospanost, želučane probleme i mučninu ili povraćanje. Moguće su i alergijske reakcije. Interakcije nisu dobro dokumentirane, ali postoje naznake da šafran može uzrokovati probleme osobama na lijekovima za krvni tlak ili razrjeđivačima krvi pa je potreban oprez. Šafran može potaknuti promjene raspoloženja kod osoba s bipolarnim poremećajem (107,108).

## 4 RASPRAVA

U okviru ovog specijalističkog rada dan je opsežan pregled spavanja i nesanice. Postoji mnogo složenih faktora koji utječu na kvalitetu sna i uzroci nesanice su raznoliki, uključujući stres, psihološke i fizičke poremećaje te loše navike spavanja. Činjenica da se nesanica može razviti u kroničan problem s ozbiljnim posljedicama za zdravlje daje važnost razumijevanju i upravljanju ovim poremećajem.

Istraživanja i praksa su pokazali da primjena konvencionalnih lijekova nije uvijek najbolji pristup kroničnoj nesanicu zbog potencijalnih nuspojava i rizika ovisnosti. Umjesto toga, kognitivno-bihevioralna terapija za nesanicu pokazala se kao učinkovita alternativa. Kognitivno-bihevioralna terapija kombinira tehnike kao što su kognitivno restrukturiranje, tehnike opuštanja i prilagodba navika spavanja kako bi se poboljšao san. Ova terapija obično uključuje zahtjevne promjene u stilu života kao što su redovito vježbanje, izbjegavanje stimulansa poput kofeina i alkohola prije spavanja te uspostavljanje redovitog rasporeda spavanja što može uzrokovati nesuradljivost određenog broja pacijenata. Obzirom da kognitivno-bihevioralna terapija nije dostupna svim pacijentima, potrebno je naći drugi pristup liječenju nesanice.

Osim navedenih tretmana, biljne droge ima značajnu ulogu u ublažavanju nesanice. Odoljenov korijen je jedna od glavnih umirujućih biljnih droga s dugom poviješću upotrebe. Korijen i podanek odoljena se tradicionalno koriste za olakšanje blage psihičke napetosti i poremećaja spavanja. Fitokemijski podaci pokazuju da odoljen sadrži različite aktivne spojeve, uključujući valepotrijate, valerensku kiselinu, flavonoide i terpene. Kliničke studije su pokazale da ekstrakt odoljena može poboljšati kvalitetu sna u ljudi, posebno u osoba s poremećajima spavanja i anksioznošću. Učinci odoljena su dokazani u različitim populacijama, uključujući osobe s nesanicom, pacijente s mentalnim poremećajima i one oboljele od raka ili od bolesti uzrokovane virusom humane imunodeficijencije (HIV bolest). Studije sigurnosti upotrebe nisu pokazale ozbiljne nuspojave odoljena, međutim, u nekih su ispitanika primijećene blage nuspojave poput gastrointestinalnih



simptoma ili pospanosti. Interakcije s lijekovima su istražene, ali nije zabilježen značajan utjecaj na razine enzima citokroma P450. Ovi podaci potvrđuju tradicionalnu upotrebu odoljena kao sigurnog umirujućeg sredstva za poboljšanje sna i olakšanje blage psihičke napetosti. No, dodatna istraživanja mogla bi produbiti razumijevanje mehanizama djelovanja i potencijalnih terapijskih primjena ove biljke.

Ekstrakt lista matičnjaka pokazao je značajna neurofarmakološka svojstva u na animalnim modelima i u kliničkim studijama, ističući se kao obećavajući prirodni "umirujući sastojak". Fitokemijski podaci o ekstraktima matičnjaka otkrivaju prisutnost različitih spojeva kao što su flavonoidi, polifenoli, monoterpenoidni aldehidi, triterpeni, seskviterpeni, tanini i esencijalna ulja. Ovi spojevi igraju važnu ulogu u farmakološkim svojstvima matičnjaka, uključujući njegov sedativni, anksiolitički, antioksidativni i protuupalni učinak. Kliničke studije potvrđuju učinkovitost matičnjaka u smanjenju razine anksioznosti i poboljšanju kvalitete sna u pacijenata nakon operacije koronarnih arterija. Također, istraživanja su pokazala da matičnjak može poboljšati kvalitetu spavanja žena u menopauzi i osoba s kroničnom srčanom aritmijom. Sigurnost primjene ekstrakta matičnjaka također je istražena, s rezultatima koji sugeriraju da je primjena ekstrakta sigurna i dobro podnošljiva kod zdravih pojedinaca. Osim toga, istraživanja su pokazala da ekstrakt matičnjaka može imati pozitivan učinak na emocionalnu tjeskobu i loše uvjete spavanja u zdravih odraslih osoba, što ukazuje na njegov potencijal kao terapijske opcije za umjerene emocionalne poremećaje. U cjelini, ovi podaci sugeriraju da ekstrakt matičnjaka može biti koristan prirodni lijek za smanjenje anksioznosti, poboljšanje kvalitete sna i upravljanje umjerenim emocionalnim poremećajima, uz minimalne nuspojave i dobru podnošljivost. Međutim, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se potvrdili ovi nalazi i razumjeli mehanizmi djelovanja matičnjaka na neurofarmakološkom nivou.

Ašvaganda i šafran su obećavajuće biljne vrste za poboljšanje kvalitete sna i upravljanje nesanicom. Droge dobivene od obje biljne vrste pokazuju terapijski potencijal zahvaljujući svojim

fitokemijskim sastojcima i mehanizmima djelovanja. Ašvaganda je poznata po svojim adaptogenim svojstvima, koja pomažu tijelu da se prilagodi stresu, a istovremeno može imati izravan utjecaj na neurotransmitere poput GABA-e i serotonina koji su ključni za regulaciju sna i raspoloženja. Šafran, s druge strane, sadrži spojeve poput krocina i safranala koji su pokazali sposobnost poboljšanja kvalitete sna i smanjenja oksidacijskog stresa. Klinička ispitivanja su pokazala obećavajuće rezultate u pogledu učinka ovih biljnih droga na kvalitetu sna u osoba s nesanicom. Međutim, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjeli mehanizmi djelovanja, ustanovila sigurnost primjene te potvrdili terapijski učinci, uključujući optimalne doze i potencijalne nuspojave.

## 5 ZAKLJUČAK

Razumijevanje i upravljanje poremećajima sna i nesanicom iznimno je važno zbog njihovog značajnog utjecaja na zdravlje. Farmakološki pristup nije uvijek najbolja opcija zbog potencijalnih nuspojava i rizika ovisnosti, stoga se ističe kognitivno-bihevioralna terapija za nesanicu kao učinkovita alternativa. Obzirom da nemaju svi pacijenti pristup navedenoj terapiji, biljne droge s potencijalnim učinkom na nesanicu nameću se kao prirodna opcija za poboljšavanje kvalitete sna.

Odoljen, matičnjak, ašvaganda i šafran su ljekovite biljne droge s dugom tradicionalnom primjenom.

Fitokemijski sastav ovih biljnih droga i rezultati kliničkih studija ukazuju na njihov veliki terapijski potencijal za ublažavanje nesanice, ali ističe se potreba za daljnjim istraživanjem kako bi se potvrdila njihova sigurnost, učinkovitost i doziranje. U cjelini, holistički pristup koji uključuje kombinaciju terapija i prirodnih preparata može biti koristan u ublažavanju nesanice i poboljšanju kvalitete sna. Važno je kontinuirano raditi na podizanju svijesti o dobrobitima biljnih droga za ublažavanje nesanice kako bi se time znatno poboljšala kvaliteta života i umanjili zdravstveni problemi koje kronična nesanica može uzrokovati.

## 6 LITERATURA

1. Consensus Conference Panel, Watson NF, Badr MS, i sur. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American academy of sleep medicine and sleep research society. *J Clin Sleep Med* 2015;11(6):591-92.
2. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* 2005;437(7063):1254-56.
3. Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev* 2009;61:281-306.
4. Schupp M, Hanning CD. Physiology of sleep. *BJA Educ* 2003;3(3):69-74.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5. American Psychiatric Publishing; 2013, str. 361-423.
6. Ohayon MM. Epidemiological overview of sleep disorders in the general population. *Sleep Med Res* 2011;2(1):1-9.
7. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015;14:547-58.
8. Ockert W. A new dawn in the sleep disorders pipeline? *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:595-6.
9. Štrkalj Ivezić S, Vidović D, Radić K, i sur. Nesanica – postupci samopomoći. *Medix* 2020;141:1-21.
10. Soyka M, Wild I, Caulet B, Leontiou C, Lugoboni F, Hajak G. Long-term use of benzodiazepines in chronic insomnia: a European perspective. *Front Psychiatry* 2023;14:1212028.
11. Sateia M. International classification of sleep disorders. *American Academy of Sleep Medicine*; 2014, str. 383.

12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association; 2013, str. 947.
13. Ancoli-Israel S. The impact and prevalence of chronic insomnia and other sleep disturbances associated with chronic illness. *Am J Manag Care* 2006; 12 (8):S221-9.
14. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-109.
15. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD010703.
16. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG i sur. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;400:170–84.
17. Iemman D, Baglioni C, Bassetti C i sur. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700.
18. Ilis J, Ferini-Strambi L, García-Borreguero D i sur. Chronic insomnia disorder across europe: expert opinion on challenges and opportunities to improve care. *Healthcare*. 2023;11:716.
19. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia. EDQM; 2023, Valerian root; str.1768-1769.
20. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers; 2004. str.631.
21. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L. radix; 2016. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf). Accessed April 25, 2024.
22. Ro.Ra. Natura. Available at: <https://www.roranatura.hr/proizvodi/pileje/phytobiane-valerijana/> Accessed July, 7, 2024.

23. Suban. Available at: <https://www.suban.hr/trgovina/biljne-kapi-tinkture-ekstrakti/tinkture-by-suban-valerijana-50ml/> Accessed July, 7, 2024.
24. Soria Natural. Available at: <https://soria-natural.hr/proizvod/valerijana/> Accessed July, 7, 2024.
25. Nihon. Available at: <https://webshop.nihon.hr/proizvod/valerian-root-extract/> Accessed July 7, 2024
26. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/cajevi-i-ljekovito-bilje/16481-pampa-tea-smirko-caj-u-piramidama.html> Accessed July 7, 2024.
27. Dietpharm. Available at: <https://www.dietpharm.com/proizvodi/magnezij-noc-kapsule/> Accessed July 7, 2024.
28. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/6530-pharmas-dormirin-forte-kapsule-3856016806634.html> Accessed July 7, 2024.
29. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/8782-spring-relax-and-sleep-tablete-3830058070284.html> Accessed July 7, 2024.
30. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/odoljen-valerijana/17795-pileje-phytostandard-kalifornijski-zuti-mak-valerijana-tablete.html> Accessed July 7, 2024.
31. Herba. Available at: <https://www.herba.hr/proizvod/herbasan-mf-nesanica/> Accessed July 7, 2024.
32. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-Noc-oblozene-tablete/12896/>. Accessed April 27, 2024.
33. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-forte-tvrde-kapsule/14750/>. Accessed April 27, 2024.

34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. *Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-oblozene-tablete/14751/>. Accessed April 27, 2024.*
35. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(5):505-12.
36. Kandilarov I, Gardjeva P, Georgieva-Kotetarova M i sur. Effect of plant extracts combinations on TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 levels in serum of rats exposed to acute and chronic stress. *Plants (Basel)* 2023;12(17):3049.
37. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77(2):399-404.
38. Orhan IE. A Review focused on molecular mechanisms of anxiolytic effect of *Valeriana officinalis* L. in connection with its phytochemistry through in vitro/in vivo studies. *Curr Pharm Des* 2021;27(28):3084-90.
39. 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;25:2515690X20967323.
40. Winter AS, Haverkamp C, Gratzke C, Huber R, Lederer AK. Valerian and postoperative sleep: a retrospective cohort analysis of gynecological, urologic, and general surgical patients. *Sleep* 2022;45(10):122.
41. Chandra Shekhar H, Joshua L, Thomas JV. Standardized extract of *valeriana officinalis* improves overall sleep quality in human subjects with sleep complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Adv Ther* 2024;41(1):246-261.
42. National Institution of Health (NIH): Health information. *Available at: <https://www.nccih.nih.gov/health/valerian>. Accessed May 05, 2024.*

43. WebMD: Vitamins and Supplements. Available at: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-870/valerian>. Accessed May 04, 2024.
44. Świąder K, Startek K, Wijaya CH. The therapeutic properties of Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): Reviewing novel findings and medical indications. *J Appl Bot Food Qual* 2019;92:327-35.
45. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia. EDQM; 2023, Melissa leaf; str.1618
46. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers; 2004, str.384
47. *Tvornica zdrave hrane*. Available at: <https://www.tvorniczdravehrane.com/melisa-prirodni-ekstrakt-50-ml-proizvod-9039/>. Accessed July 7, 2024.
48. *Biofarm*. Available at: <https://www.biofarm.hr/product/maticnjak-list-caj/> Accessed July 7, 2024.
49. *Naturashop*. Available at: <https://naturashop.com.hr/835-lemon-balm-melissa-officinalis-melisa-maticnjak.html>. Accessed July 6, 2024.
50. *Ro.Ra. Natura*. Available at: <https://www.roranatura.hr/proizvodi/pileje/phytostandard-maticnjak-20-kapsula>. Accessed July 6, 2024.
51. *Ekoheralia*. Available at: <https://ekoherbalia.hr/webshop/biljne-kapi/melissa-biljne-kapi/>. Accessed July 6, 2024.
52. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/6530-pharmas-dormirin-forte-kapsule-3856016806634.html>. Accessed July 6, 2024.
53. Online ljekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/22024-vitae-calmtu-night-kapsule.html>. Accessed July 6, 2024.
54. *Ljekarne.hr* Available at: <https://ljekarne.hr/meta-care-miran-san-kapsule/>. Accessed July 6, 2024.



55. Miraj S, Rafieian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis* L: A review study with an antioxidant prospective. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2017;22(3):385-94.
56. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009;23(8):1075-81.
57. Eivani M, Miarkolae SG, Ebrahimian J, i sur. *Melissa officinalis* interaction with opioid receptors attenuates stress-induced anxiety-like and OCD-like behaviors. *Biol Bull Russ* 2024;51:1113-22.
58. Kamdem JP, Adeniran A, Boligon AA, et al. Antioxidant activity, genotoxicity and cytotoxicity evaluation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) ethanolic extract: Its potential role in neuroprotection. *Ind Crops Prod* 2013;51:26-34.
59. Soltanpour A, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Heidari MR. Effects of *Melissa officinalis* on anxiety and sleep quality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur J Integr Med* 2019;28:27-32.
60. Haybar H, Javid AZ, Haghighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN* 2018;26:47-52.
61. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract* 2013;19(4):193-196.
62. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab* 2011;4(3):211-218.
63. Bano A, Hepsomali P, Rabbani F i sur. The possible “calming effect” of subchronic supplementation of a standardised phospholipid carrier-based *Melissa officinalis* L. extract in healthy adults with emotional distress and poor sleep conditions: results from a

- prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Front Pharmacol.* 2023;19(14):1250560.
64. Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T i sur. Pharmacokinetics, safety and tolerability of *Melissa officinalis* extract which contained rosmarinic acid in healthy individuals: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126422.
65. Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, i sur. Safety and efficacy of *Melissa officinalis* extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. *Sci Rep.* 2020;10(1):18627.
66. WebMD: Vitamins and Supplements. Available at: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-437/lemon-balm>. Accessed May 05, 2024.
67. Kaplan D, Dosiou C. Two cases of Graves' hyperthyroidism treated with homeopathic remedies containing herbal extracts from *Lycopus* spp. and *Melissa officinalis*. *J Endocr Soc* 2021;5: A 971.
68. Weydert JA. Recurring abdominal pain in pediatrics. *Integrative Medicine in Pediatrics.* *Advanc Pediat* 2018;65:19-39.
69. Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk i sur. Ashwagandha (*Withania somnifera*)—current research on the health-promoting activities: a narrative review. *Pharmaceutics* 2023;15(4):1057.
70. Monograph *Withania somnifera*. *Alternative Medicine Review* 2004;9(2). Available at: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v9-2-211> Accessed Jun 7, 2024.
71. Naturesfinest. Available at: <https://www.naturesfinest.hr/proizvod/ashwagandha-u-prahu-bio/> Accessed June 7, 2024.
72. Avemed. Available at: <https://www.avemed.hr/proizvod/fermentirana-asvaganda#tab-product-891> Accessed June 7, 2024.
73. FutuNatura. Available at: <https://www.futunatura.hr/ashwagandha> Accessed June 7, 2024.

74. FutuNatura. Available at: <https://www.futunatura.hr/asvaganda-opustanje> Accessed June 7, 2024.
75. Sensilab. Available at: <https://www.sensilab.hr/sensilab-ashwagandha-ksm-66-royal-kw-bio-ashwagandha-kapsule> Accessed June 7, 2024.
76. FutuNatura. Available at: <https://www.futunatura.hr/asvaganda-opustanje> Accessed June 7, 2024.
77. FutuNatura. Available at: <https://www.futunatura.hr/asvaganda-piperin> Accessed June 7, 2024.
78. FutuNatura. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/20505-solaray-sharpmind-stress-kapsule-076280571141.html> Accessed June 7, 2024.
79. Garden. Available at: <https://www.garden.hr/meta-care-miran-san-allergosan-30-kapsula> Accessed July 6, 2024.
80. Candelario M, Cuellar E, Reyes-Ruiz JM i sur. Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABAp receptors. *J Ethnopharmacol.* 2015;171:264-72.
81. Kumar A, Kalonia H. Effect of *Withania somnifera* on Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats: Possible GABAergic. Mechanism *Ind J Pharm sci* 2008;70(6):806-10.
82. Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus* 2019;11(9):e5797.
83. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and anxiolytic effects of Ashwagandha root extract in healthy adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Cureus* 2019;11(12):e6466.
84. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0257843

85. Kelgane SB, Salve J, Sampara P, Debnath K. Efficacy and tolerability of Ashwagandha root extract in the elderly for improvement of general well-being and sleep: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cureus*. 2020;12(2):e7083.
86. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of Withania Somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol* 2020;255:112768.
87. Verma N, Gupta SK, Tiwari S, Mishra AK. Safety of Ashwagandha root extract: A randomized, placebo-controlled, study in healthy volunteers. *Complement Ther Med* 2021;57:102642.
88. National Institute of Health: Office of Dietary Supplements. *Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Ashwagandha-Consumer/>. Accessed May 15, 2024.*
89. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers; 2004, str. 159-60.
90. Milajerdi A, Jazayeri S, Shirzadi E, i sur. The effects of alcoholic extract of saffron (*Crocus sativus* L.) on mild to moderate comorbid depression-anxiety, sleep quality, and life satisfaction in type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2018;41:196-202.
91. Nishide A, Fujita T, Nagaregawa Y. Sleep enhancement by saffron extract affron® in randomized control trial. *Jpn Pharmacol Ther* 2018;46:1407-15.
92. FutuNatura. *Available at: <https://www.futunatura.hr/emocionalna-ravnoteza> Accessed July 6, 2024.*
93. Online ljekarna Coner. *Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/9792-relaxeadoc-safran-plus-kapsule-9120050880290.html> Accessed July 6, 2024.*
94. Online ljekarna Coner. *Available at: <https://mojaljekarna.hr/rodiola/17800-pileje-phytostandard-rodiola-safran-tablete.html> Accessed July 6, 2024.*
95. Online ljekarna Coner. *Available at: <https://mojaljekarna.hr/cink/19040-meta-care-miransan-kapsule--9120117911486.html> Accessed July 6, 2024.*

96. Online Ijekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/maticna-mlijec/20071-medex-beeharmony-kapsule--3838988324798.html> Accessed July 8, 2024.
97. Online Ijekarna Coner. Available at: <https://mojaljekarna.hr/stres-i-nesanica/15533-bios-line-vitacalm-serenita-tablete.html> Accessed July 8, 2024.
98. Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, M Tsatsakis A. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna J Phytomed* 2015;5(5):376-91.
99. Rahaiee S, Moini S, Hashemi M, Shojaosadati SA. Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): a review. *J Food Sci Technol* 2015;52:1881-8.
100. Hashemzaei M, Mamoulakis C, Tsarouhas K, i sur. Crocin: a fighter against inflammation and pain. *Food Chem Toxicol* 2020;143:111521.
101. Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A i sur. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;667(1-3):222-9.
102. Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Re* 2009;23(6):768-74.
103. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. An investigation into an evening intake of a saffron extract (affron®) on sleep quality, cortisol, and melatonin concentrations in adults with poor sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-dose study. *Elsevier BV* 2021;86:7-18.
104. Sadat Rafiei SK, Abolghasemi S, Frashidi M i sur. Saffron and sleep quality: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Metab Insights*. 2023;16:11786388231160317.
105. Munirah MP, Norhayati MN, Noraini M. *Crocus Sativus* for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(18):11658.

106. Bostan HB, Mehri S, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of saffron and its constituents: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(2):110-21.
107. Drugs.com Available at: <https://www.drugs.com/npp/saffron.html>. Accessed May 15, 2024.
108. WebMD: Vitamins and Supplements. Available at: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-844/saffron>. Accessed May 15, 2024.  
May 15, 2024.