

# Biljni anksiolitici u ljekarničkoj praksi

---

Osmann, Iskra

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

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:163:852069>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iskra Osmann

**BILJNI ANKSIOLITICI U LJEKARNIČKOJ PRAKSI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

## **Poslijediplomski specijalistički studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom**

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 17. ožujka 2021. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Branka Zorc (u mir.)  
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević  
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. doc. dr. sc. Miroslav Herceg  
Klinika za psihijatriju Vrapče u Zagrebu

Rad ima 60 listova.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju „Fitofarmacija s dijetoterapijom“ prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir Knežević.

# SAŽETAK

## BILJNI ANKSJOLITICI U LJEKARNIČKOJ PRAKSI

### Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o biljnim anksioliticima koji se najčešće primjenjuju u ljekarničkoj praksi, posebice usmjerena na kliničke studije.

### Materijali i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene bibliografske baze podataka PubMed, Medline, Scopus, Science Direct i Cochrane Library.

### Rezultati

Biljni pripravci koji sadrže droge *Passiflorae herba*, *Valerianae radix* i *Rhodiolae roseae rhizoma et radix* svrstavaju se među učinkovite biljne anksiolitike, s dobrim sigurnosnim profilom. Rezultati kliničkih istraživanja podupiru primjenu pasiflore kod generaliziranog anksioznog poremećaja, preoperativne anksioznosti, nesanice, poremećaja pažnje s hiperaktivnošću u djece i ovisnosti o opijatima. Ustanovljeno je da pripravci s odoljenom ili kombinirani pripravci povoljno djeluju kod nesanice, stresa, generaliziranog anksioznog poremećaja te nemira i disomnije u djece. Dobiveni su vrlo obećavajući rezultati koji ukazuju na potencijal ružičastog žednjaka za ublažavanje tegoba blage tjeskobe i blage do umjerene depresije te za poboljšanje cjelokupnog raspoloženja.

### Zaključak

Iako klinička istraživanja podupiru primjenu pasiflore, odoljena i ružičastog žednjaka u suvremenoj fitoterapiji, potrebna su daljna klinička istraživanja koja će pružiti veću razinu dokaza o njihovom terapijskom potencijalu u liječenju anksioznih poremećaja.

# SUMMARY

## HERBAL ANXIOLYTICS IN PHARMACY PRACTICE

### Objectives

The aim of this research is to provide a comprehensive overview of the scientific knowledge on herbal anxiolytics most commonly used in pharmacy practice with a focus on clinical studies.

### Materials and methods

Research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant bibliographic database such as *Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline* and *Cochrane Library* were searched.

### Results

Herbal preparations containing *Passiflorae herba*, *Valerianae radix* and *Rhodiolae roseae rhizoma et radix* are classified as effective herbal anxiolytics with a good safety profile. The results of clinical trials support the use of passionflower in generalized anxiety disorder, preoperative anxiety, insomnia, attention deficit hyperactivity disorder in children and opiate dependence. It has been found that valerian has a beneficial effect on insomnia, stress, generalized anxiety disorder as well as restlessness and dysomnia in children. Very promising results were obtained for roseroot indicating its potential to alleviate the symptoms of mild anxiety, mild to moderate depression and to improve the overall mood.

### Conclusion

Although clinical research supports the use of passionflower, valerian and roseroot in modern phytotherapy, further clinical studies are required to provide a higher level of evidence of therapeutic potential in the treatment of anxiety disorders.

# SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Pasiflora .....	2
1.1.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Passiflora incarnata</i> L. ....	2
1.1.2. Djelovanje i primjena Pasiflorine zeleni u ljekarničkoj praksi .....	4
1.2. Odoljen .....	5
1.2.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Valeriana officinalis</i> L. ....	5
1.2.2. Djelovanje i primjena Korijena odoljena u ljekarničkoj praksi .....	7
1.3. Ružičasti žednjak .....	8
1.3.1. Botanički i fitokemijski podaci o vrsti <i>Rhodiola rosea</i> L. ....	8
1.3.2. Djelovanje i primjena Podanka i korijena ružičastog žednjaka u ljekarničkoj praksi .....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	11
3. MATERIJALI I METODE .....	12
4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	13
4.1. Odabrana klinička istraživanja vrste <i>Passiflora incarnata</i> L. ....	13
4.1.1. Generalizirani anksiozni poremećaj .....	13
4.1.2. Preoperativna anksioznost .....	14
4.1.3. Stres .....	15
4.1.4. Ovisnost o opijatima .....	16
4.1.5. Nesanica .....	17
4.1.6. Poremećaji ponašanja u djece .....	18
4.2. Odabrana klinička istraživanja vrste <i>Valeriana officinalis</i> L. ....	20
4.2.1. Anksioznost i stres .....	20
4.2.2. Nesanica .....	22
4.2.3. Utjecaj na mjerljive parametre funkcije mozga .....	31
4.2.4. Utjecaj na nemir i disomniju u djece .....	32
4.2.5. Učinak odoljena na kognitivne i psihomotoričke funkcije .....	32
4.3. Odabrana klinička istraživanja vrste <i>Rhodiola rosea</i> L. ....	34
4.3.1. Anksioznost i depresija .....	34
4.3.2. Umor i bezvoljnost uzrokovani stresom .....	36
4.3.3. Kognitivne funkcije .....	40
5. RASPRAVA .....	42
6. ZAKLJUČCI .....	44
7. LITERATURA .....	45
8. ŽIVOTOPIS .....	54

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Psihološki poremećaji su među najčešćim bolestima koje kliničari susreću te često zahtijevaju dugotrajnu terapiju lijekovima na recept. Anksiozni poremećaj karakteriziraju kognitivne, somatske, emocionalne i bihevioralne promjene, s negativnim utjecajem na pacijenta, obitelji i društvo. Oko 4-6 % svjetske populacije pati od različitih oblika anksioznih poremećaja sa simptomima visokog krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, znojenja, umora, osjećaja nelagode, napetosti, razdražljivosti i nemira. U nedostatku liječenja, stanje može napredovati do depresije (1). U liječenju anksioznih poremećaja primjenjuje se kognitivno bihevioralna terapija i farmakoterapija. Beta-blokatori i benzodiazepini se koriste kod vremenski ograničenih anksioznih poremećaja, dok se u terapiji kroničnih i rekurentnih anksioznih poremećaja koriste selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), triciklički antidepresivi, buspiron i MAO-inhibitori. Iako su uglavnom učinkoviti, većina ovih lijekova ima ozbiljne nuspojave uključujući sedaciju, povećanje tjelesne mase, seksualnu disfunkciju te razvoj ovisnosti (2). Anksiolitici su već godinama u Hrvatskoj među najpropisivanijim lijekovima. Među njima se ističu benzodiazepini koji se ubrajaju u lijekove s najširim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom mimo liječničkih preporuka. Iako mogu uzrokovati ovisnost i ozbiljne nuspojave, prečesto i nekritički se propisuju osobama s bilo kakvim simptomima stresa, nezadovoljstva ili manjih tjelesnih smetnji (3). U odnosu na farmakoterapeutike, biljni anksiolitici ne stvaraju ovisnost te su sigurni pri dugotrajnoj primjeni, što pacijenti i sami prepoznaju te ih sve više upotrebljavaju za ublažavanje navedenih tegoba. Na hrvatskom tržištu dostupan je velik broj pripravaka na bazi ljekovitih biljaka koje se tradicionalno primjenjuju za ublažavanje nervoze, tjeskobe, nesаницe i drugih simptoma stresa. Većina tih pripravaka u prometu se nalazi kao dodatak prehrani, dok je samo nekolicina registrirana u kategoriji biljnih lijekova.

Mehanizam djelovanja biljnih anksiolitika uključuje modulaciju neuronske komunikacije putem specifičnih biljnih metabolita koji se vežu na receptore, djeluju na sintezu neurotransmitora i poboljšavaju opće funkcije organizma. Ostali mehanizmi uključuju stimulaciju ili sedaciju središnjeg živčanog sustava te regulaciju ili podržavanje zdrave funkcije endokrinog sustava. (4-6). Fitopreparati koji sadrže ekstrakte pasiflore, odoljena i ružičastog žednjaka se najčešće primjenjuju u praksi. Osim u obliku dodataka prehrani, mogu se registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi, dok u slučaju odoljena mogu biti i u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom (7-9).



## 1.1. Pasiflora

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

Vrsta *Passiflora incarnata* L. (pasiflora) pripada porodici Passifloriaceae koja sadrži oko 500 vrsta. Ime biljke potječe od latinske riječi “passio” koju povezujemo s izgledom njezinih cvjetova koji su španjolske misionare podsjećali na Isusovu muku (pasiju). Prašnice označavaju pet kristovih rana, nitasti privjesci na laticama Kristovu krunu, trodijelni tučak tri čavla, a latice i lapovi predstavljaju deset apostola prisutnih na Isusovom raspeću. Od tuda potječu i narodni nazivi kao što su Isusova muka, Isusovo cvijeće, Kristova kruna ili Gospodinova kruna. Raširena je u tropskim i subtropskim područjima, a potječe s jugoistoka Sjeverne Amerike. Kao ukrasna i ljekovita biljka uzgaja se širom svijeta (10, 11).

Pasiflora je višegodišnja, brzorastuća penjačica s viticama i egzotičnim cvjetovima te duboko razdijeljenim listovima (slika 1). Može doseći nekoliko metara visine. Stabljika je drvenasta, tanka, slabo izbrazdana i zelene boje. Listovi su izmjenično poredani, dugi 6-15 cm, trorežnjasti, blago dlakavi s donje strane i sitno zupčasti. Cvjetovi su pojedinačni, blijedo ljubičaste do bijele boje i promjera do 9 cm. Imaju pet latica i pet lapova koji su međusobno slični i naizmjenično poredani. Latice imaju ljubičastocrvene, nitaste dodatke složene u nekoliko redova. Istaknuta su tri tučka i pet prašnika. Plodovi su zelenkasti do smeđi, mesnati, ovalnog do okruglastog oblika, promjera 4-5 cm, a sadrže brojne smečkastožute sjemenke (12).



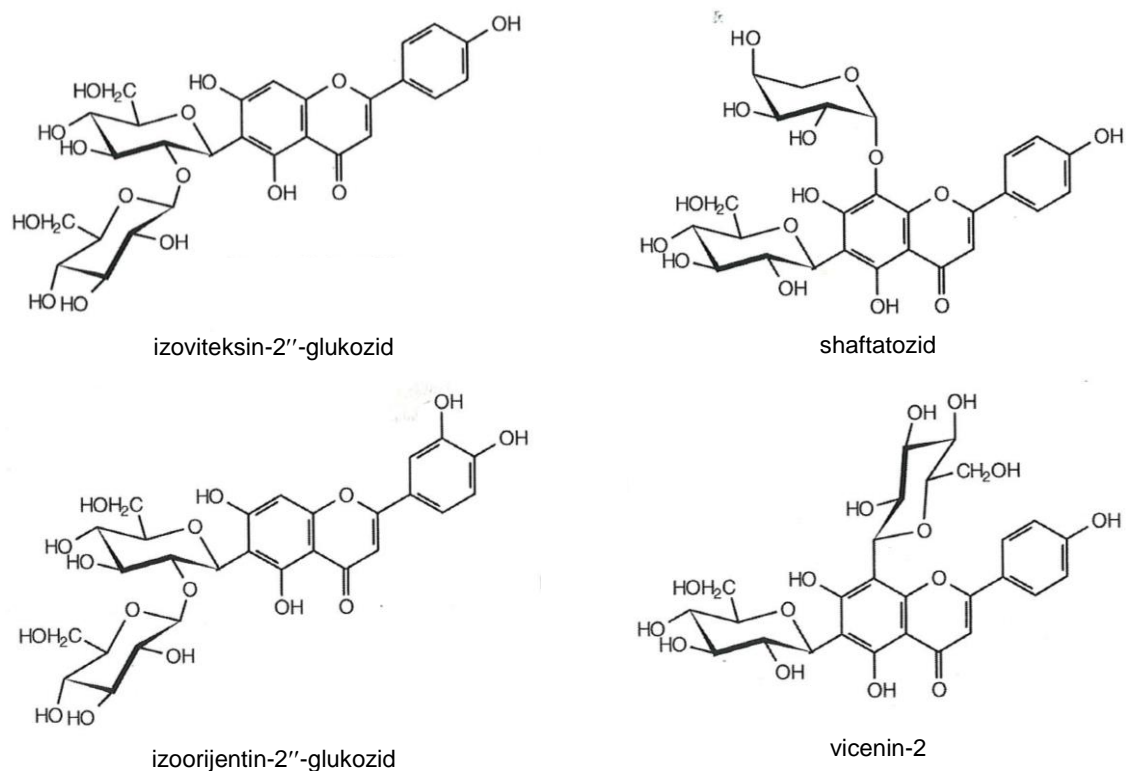
Slika 1. *Passiflora incarnata* L. (www.amazon.com)

Prema Europskoj farmakopeji, drogu *Passiflorae herba* čine usitnjeni ili rezani, osušeni nadzemni dijelovi vrste *Passiflora incarnata* L. (slika 2). Droga može također sadržavati cvjetove i/ili plodove. Kvantificira se na udio ukupnih flavonoida, najmanje 1,5 %, izraženih kao viteksin. Osim monografije Pasiflorine zeleni, Europska farmakopeja donosi i monografiju Suhog ekstrakta pasiflore (*Passiflorae herbae extractum siccum*) koji se dobiva ekstrakcijom etanolom (40-90 %), metanolom (60 %) ili acetonom (40 %), a kvantificira se na udio ukupnih flavonoida, najmanje 2 %, izraženih kao viteksin (13).



Slika 2. *Passiflorae herba* ([www.pharmawiki.ch](http://www.pharmawiki.ch))

Glavne bioaktivne sastavnice pasiflorine zeleni su flavonoidi, među kojima prevladavaju C-glikozidi apigenina i luteolina: izoviteksin i izoorijentin te njihovi 2"- $\beta$ -D-glukozidi, šaftozid, izošafozid, vicenin-2 i svertizin (slika 3). Droga sadrži malu količinu eteričnog ulja te cijanidnog glikozida ginokardina. Beta-karbolinski alkaloidi, primjerice harman, mogu biti prisutni u tragovima (7, 12a).



Slika 3. Glavni flavonoidi Pasiflorine zeleni (12)

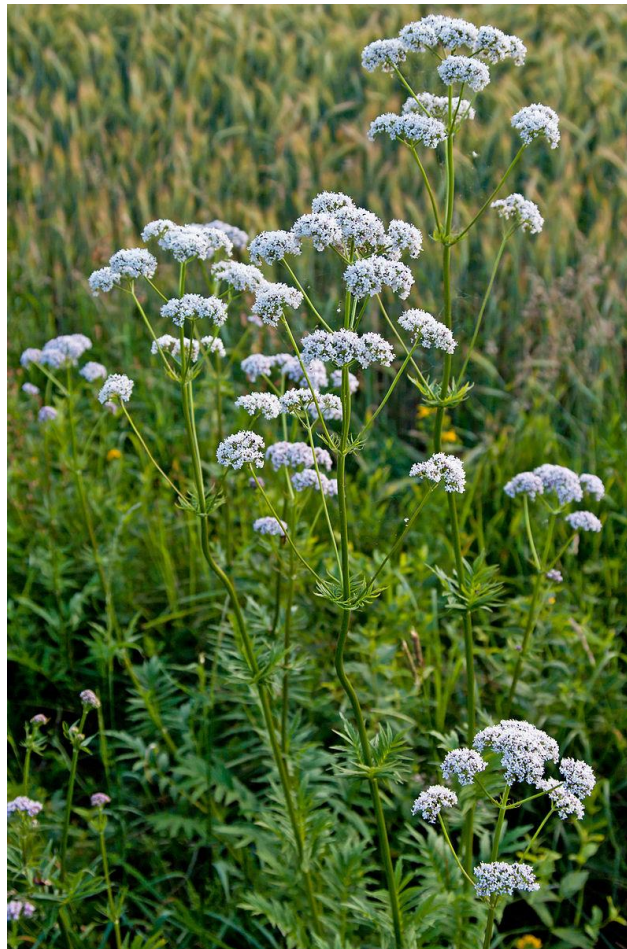
### 1.1.2. Djelovanje i primjena Pasiflorine zeleni u ljekarničkoj praksi

Prema Europskoj agenciji za lijekove pripravci na bazi Pasiflorine zeleni mogu se registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi za ublažavanje simptoma mentalnog stresa i kao pomoć kod nesanice (7). Napetost, nemir i razdražljivost s poteškoćama utonuća u san su terapijske indikacije koje navodi Europska znanstvena udruga za fitoterapiju – *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (14a). Znanstvena istraživanja ukazuju da se brojni farmakološki učinci Pasiflorine zeleni temelje na modulaciji GABA sustava: mijenja afinitet za GABA-A i GABA-B receptore te unos GABA-e (15). Nadalje, ustanovljeno je da pasiflorine bioaktivne sastavnice ne utječu na REM fazu, već induciraju sporovalno spavanje (slow-wave-sleep, SWS), čime se olakšava utonuće u san (16).

## 1.2. Odoljen

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

Vrsta *Valeriana officinalis* L. (odoljen) pripada porodici Valerianaceae. Obilježava je velika varijabilnost morfoloških obilježja. Zeljasta je trajnica s valjkastim i nerazgranjenim podankom koji na sebi nosi brojne korjenčiće promjera 1-3 mm. Stabljika je 30-150 cm visoka, u gornjem dijelu razgranjena, uzdužno je izbrazdana i šuplja, a u donjem dijelu ljubičasta, gola ili dlakava. Listovi su perasto rascijepljeni na 3-25 segmenata, donji s peteljkom i većinom dlakavi, a gornji bez palistića, sjedeći i goli. Paštiti cvat je gusto sastavljen od brojnih bijelih ili ružičastih cvjetova (slika 4). Plod je oraščić, 2-5 mm dug, na vrhu s kunadrom. Prirodna staništa ove biljke nalaze se diljem Europe i Azije, a prenesena je i u istočni dio Sjeverne Amerike. Najviše joj odgovaraju vlažna područja, a raste na livadama, šikarama i rubovima šuma u nizinskim i brdskim područjima. Najviše se uzgaja u sjevernoeuropskim zemljama poput Nizozemske, Belgije i Njemačke (12, 17).



Slika 4. *Valeriana officinalis* L. (<https://advicefromtheherblady.com>)

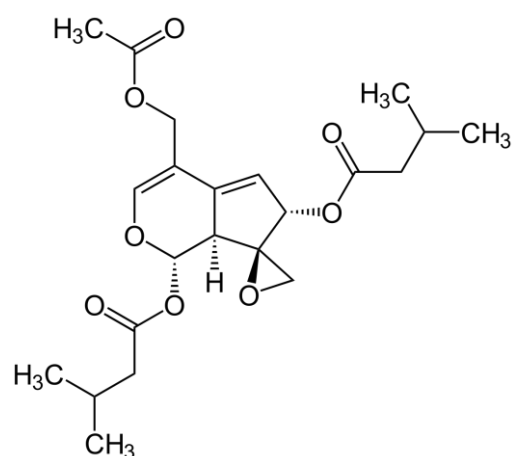
U Europskoj farmakopeji je prisutno pet monografija vezanih za drogu Korijen odoljena:

1. *Valerianae radix* – Odoljenov korijen; osušeni, cijeli ili usitnjeni podzemni dijelovi vrste *Valeriana officinalis* L., uključujući podanak okružen korjenjem i vriježama (slika 5); kvantificira se na udio eteričnog ulja, najmanje 4 mL/kg i seskviterpenskih kiselina, najmanje 0,17 %, izraženo kao valerenska kiselina;
2. *Valerianae radix minutata* – Odoljenov korijen, rezani, s najmanje 3 mL/kg eteričnog ulja i 0,10 % seskviterpenskih kiselina;
3. *Valerianae extractum aquosum siccum* – Suhi vodeni odoljenov ekstrakt dobiven ekstrakcijom droge Odoljenov korijen s vodom zagrijanom najviše na 60 °C, s najmanje 0,02 % seskviterpenskih kiselina;
4. *Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum* – Suhi vodeno-alkoholni odoljenov ekstrakt koji je dobiven ekstrakcijom droge Odoljenov korijen koristeći etanol (30-90 %) ili metanol (40-55 %), s najmanje 0,25 % seskviterpenskih kiselina;
5. *Valerianae tinctura* – Odoljenova tinktura koja je dobivena ekstrakcijom etanolom (60-80 %) u omjeru droge i otapala 1:5, s najmanje 0,015 % seskviterpenskih kiselina (13).

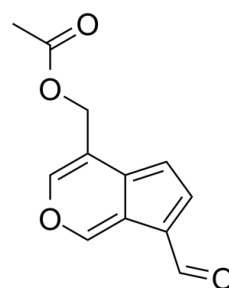


Slika 5. *Valerianae radix* (<https://lisamccannherbs.com.au>)

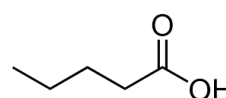
Glavne bioaktivne sastavnice droge Odoljenov korijen su valepotrijati (0,1-2 %) iz skupine iridoida, među kojima su najzastupljeniji valtrat, izovaltrat i dihidrovaltrat. To su vrlo nestabilni spojevi koji razgradnjom daju baldrinal, valerijansku kiselinu i slične derivate. Droga sadrži također 0,3-0,7 % eteričnog ulja te hlapljive seskviterpenske kiseline poput valerenske kiseline (slika 6). Od ostalih sastavnica prisutni su lignani, flavonoidi, fenolne kiseline te slobodne aminokiseline (8, 12b).



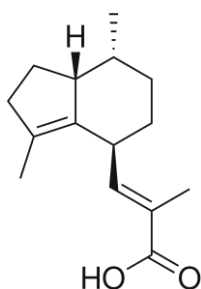
valtrat



baldrinal



valerijanska kiselina



valerenska kiselina

Slika 6: Glavne bioaktivne sastavnice Odoljenovog korijena (<https://en.wikipedia.org>; [www.medchemexpress.com](http://www.medchemexpress.com))

### 1.2.2. Djelovanje i primjena Korijena odoljena u ljekarničkoj praksi

Prema Europskoj agenciji za lijekove Odoljenov korijen se registrira kao tradicionalni biljni lijek za ublažavanje blagih simptoma mentalnog stresa i pomoć kod nesanice (8). Privremena, blaga živčana napetost i poteškoće s utonućem u san su terapijske indikacije koje navodi Europska znanstvena udruga za fitoterapiju (14b). Smatra se da seskviterpeni (valerenska kiselina) i valepotrijati najviše doprinose anksiolitičkom i sedativnom učinku odoljena te da se mehanizam zasniva na afinitetu prema GABA-A receptorima (18, 19).

### 1.3. Ružičasti žednjak

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

Vrsta *Rhodiola rosea* L. (ružičasti žednjak) pripada porodici Crassulaceae. Uglavnom je dvodomna, iako u prirodi postoje i biljke čiji cvjetovi sadrže i ženske i muške spolne organe. Takav cvijet ima četverodjelnu čašku i vjenčić, četiri tučka i osam prašnika. Slobodne latice čine pravilan vjenčić. Oko 150 mirisnih cvjetova žute ili crvene boje čini guste vršne paštite cvatove. Listovi su svjetlozeleni, jajasti ili duguljasti, cjeloviti, goli i izmjenično poredani (slika 7). Podzemni dio biljke je dobro razvijen. Čini ga vretenasti podanak sa sekundarnim zadebljanjima. Svježi podanak ima miris ruže, po čemu je biljka dobila botanički naziv. Plodovi su suhi, crvene boje, dugi 4-9 mm. Ružičasti žednjak samoniklo raste u planinskim područjima sjeverne hemisfere na 2000-2600 m nadmorske visine. Porijeklom je iz Istočne Azije, Rusije, Japana, Koreje i Južne Kine. Biljka se proširila u središnju i sjevernu Aziju, zatim u Sjevernu Ameriku. Može se naći u pukotinama planinskih stijena i na morskim hridima. Prilagođena je rastu u teškim uvjetima, uključujući hranjivim tvarima siromašna tla, jako ultraljubičasto zračenje i niske temperature (20, 21)

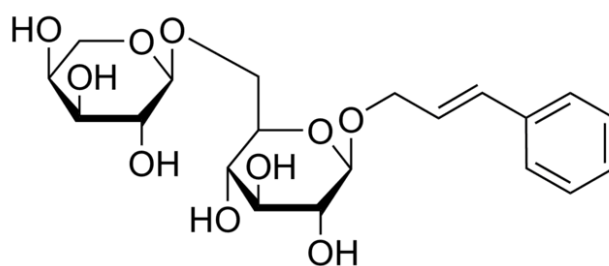


Slika 7. *Rhodiola rosea* L. (www.pinterest.com)

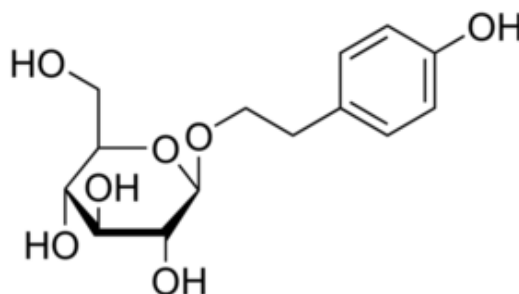


Slika 8. Podanak i korijen ružičastog žednjaka ([www.pinterest.com](http://www.pinterest.com))

Droga *Rhodiolae roseae rhizoma et radix* sadrži fenilpropanske glikozide rozavine (rozavin, rozarin, rozin) i feniletanoide (salidrozyd i njegov aglikon tirozol), zatim eterično ulje, flavonoide, fenolne kiseline, flavonolignane, proantocijanidine, monoterpenske derivate i cijanidne glikozide (9). Na slici 9 su prikazane strukture glavnih bioaktivnih sastavnica.



rozavin



salidrozyd

Slika 9. Glavne sastavnice Podanka i korijena ružičastog žednjaka ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))



### **1.3.2. Djelovanje i primjena Podanka i korijena ružičastog žednjaka u ljekarničkoj praksi**

Biljna vrsta *Rhodiola rosea* L. ima dugu povijest uporabe u Rusiji i Skandinavskim zemljama. Pripisuju joj se izražena adaptogena svojstva, pa u novije vrijeme privlači sve veću pozornost zapadnog svijeta kao sredstvo za borbu protiv stresa emocionalnog, mentalnog ili fizičkog podrijetla (20, 22). Biljni pripravci ružičastog žednjaka registriraju se u Europskoj uniji u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova za privremeno ublažavanje simptoma stresa, poput umora i osjećaja slabosti. Primjenjuje se u dnevnoj dozi 144-400 mg suhog etanolnog ekstrakta (9). Dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je da se učinak ružičastog žednjaka temelji na nekoliko mehanizama. Bioaktivne sastavnice potiču oslobađanje neurotransmitora Y, moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF) i  $\beta$ -endorfina te stimuliraju noradrenalinske, serotonininske, dopaminske i acetilkolinske receptore u mozgu. Nadalje, inhibiraju proteine toplinskog stresa HPS-70, MAO-A i MAO-B receptore te smanjuju razine protein kinaza SAPK/JNK. Dokazano je da žednjak modulira ključne medijatore odgovora na stres, osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i signalne putove poput onih posredovanim G-proteinom (23).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Uporaba anksiolitika vrlo je raširena i bilježi stalan porast. Anksiolitici se često neracionalno primjenjuju, a mogu uzrokovati ovisnost i druge ozbiljne nuspojave. Kod blažih do umjerenih simptoma anksioznosti i stresa, terapiju je moguće započeti dostupnim fitopreparatima, čija se primjena temelji na provedenim znanstvenim istraživanjima. Stoga je cilj ovog specijalističkog rada dati sveobuhvatan pregled rezultata kliničkih istraživanja biljnih anksiolitika koji su sve više prisutni u ljekarničkoj praksi, a među njima se posebice ističu pasiflora, odoljen i ružičasti žednjak.

### 3. MATERIJALI I METODE

Istraživanja u okviru ovoga specijalističkog rada teorijskog su karaktera i uključuju pregled dostupne literature o kliničkim istraživanjima pasiflore, odoljena i ružičastog žednjaka kao biljnih anksiolitika. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: *Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline* i *Cochrane Library*. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani.

## 4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

### 4.1. Odabrana klinička istraživanja vrste *Passiflora incarnata* L.

#### 4.1.1. Generalizirani anksiozni poremećaj

U dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom istraživanju uspoređen je anksiolitički učinak ekstrakta pasiflore s benzodiazepinskim lijekom oksazepamom (24). U ispitivanje je bilo uključeno 36 bolesnika, od kojih je tijekom razdoblja predviđenog za istraživanje odustalo četiri zbog samovoljnog prekida liječenja. Od preostala 32 ispitanika, 18 ih je primalo ekstrakt pasiflore (*Passipay*) u dnevnoj dozi od 45 kapi i placebo tabletu, dok je drugih 18 primalo 30 mg oksazepama i placebo kapi. Ispitanici su udovoljavali dijagnostičkim kriterijima za anksioznost prema Dijagnostičkom statističkom priručniku za duševne poremećaje (trajanje bolesti najmanje 6 mjeseci) i prema Hamiltonovoj ljestvici za anksioznost (rezultat >14; veći rezultat podrazumijeva i veći intenzitet anksioznosti). U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji su u medicinskoj dokumentaciji imali zabilježen pokušaj samoubojstva i zlouporabu droga ili bolesnici s trenutačnim suicidalnim idejama, psihozom, depresijom, i demencijom. Bolesnicima su praćene vrijednosti na početku ispitivanja, te nakon 4, 7, 14, 21 i 28 dana liječenja. Ustanovljena je smanjena anksioznost u obje kliničke skupine. Zabilježeno je slično smanjenje vrijednosti prema Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za anksioznost u odnosu na početne vrijednosti. U skupini koja je primala oksazepam smanjila se vrijednost već od četvrtog dana, što znači da je oksazepam imao brži početak djelovanja u odnosu na pasiflorin ekstrakt. Rezultati su pokazali da je pasiflora jednako učinkovita kao i oksazepam u liječenju općeg anksioznog poremećaja, a njezina prednost je niska učestalost pogoršanja radnih učinaka u odnosu na oksazepam.

Da bi se procijenila djelotvornost i sigurnost ekstrakta pasiflore (*Passiflamin*) u usporedbi s meksazolomom, u Japanu je provedena multicentrična, dvostruko slijepa studija (25). Razdoblje primjene bilo je četiri tjedna, a početna doza 3 tablete/dan (90 mg *Passiflamina* ili 1,5 mg meksazolama), koja je nakon tjedan dana povećana na 6 tableta/dan. Pasiflorin ekstrakt primalo je 63 pacijenata, a 71 pacijent meksazolam. Utjecaj na glavne neurološke simptome procijenjen je pomoću pupilometrije. Od osam ispitivanih simptoma, *Passiflamin* je značajno djelovao na četiri, uključujući anksioznost, napetost i iritaciju, dok je meksazolam pokazao djelotvornost na svih osam simptoma.

U jednoj maloj studiji na uzorku od 12 zdravih žena uspoređivao se učinak ekstrakta pasiflore (1,2 g) s placebom i diazepamom (10 mg) (26). Nakon uzimanja ekstrakta, ispitanice su dobile 100 mg kofeina u obliku tablete. Prije uzimanja ekstrakta, te nakon 120 i 180 minuta, snimljen je EEG, a zatim su ispitanice subjektivno procijenile razinu budnosti pomoću vizualne analogne skale (VAS). Diazepam, ali u manjoj mjeri placebo i ekstrakt pasiflore,

smanjili su razinu mentalne budnosti. Učinci ekstrakta pasiflore na kvalitativne EEG signale nisu se razlikovali od placeba.

#### **4.1.2. Preoperativna anksioznost**

Provedena je randomizirana i placebom kontrolirana studija u kojoj je sudjelovalo šezdeset pacijenata u dobi 25-45 godina (27). Ispitanici podijeljeni u dvije skupine primili su jednu tabletu fitopreparata s ekstraktom pasiflore (500 mg; kvantificiran na 1,01 mg benzoflavona) ili placebo tabletu 90 minuta prije operacije. Korištena je numerička ljestvica (*Numerical Rating Scale*, NRS) za procjenu anksioznosti i sedacije prije tretmana te 10, 30, 60 i 90 minuta nakon premedikacije. Psihomotorička funkcija je procijenjena testovima *Trieger Dot* i *Digit-Symbol Substitution* pri dolasku u operacijsku dvoranu. Rezultati su pokazali da je anksioznost bila znatno niža u skupini koja je dobivala pasifloru u odnosu na kontrolnu skupinu. Autori su zaključili da oralna premedikacija pasiflorom smanjuje preoperativnu anksioznost bez izazivanja sedacije ili utjecaja na psihomotoričke funkcije.

U 60 pacijenata (od 25 do 55 godina) koji su podvrgnuti spinalnoj anesteziji, ispitivan je učinak preoperativne oralne primjene pasiflore na anksioznost, psihomotoričke funkcije, sedaciju i hemodinamiku u prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji (28). Ispitivana je skupina primila 700 mg/5 mL vodenog ekstrakta pasiflore s 2,8 mg benzoflavona, 30 minuta prije spinalne anestezije. Isti volumen, 5 mL mineralne vode, primila je i placebo skupina. U odnosu na početne vrijednosti, zabilježena je statistički značajna razlika ispitne i kontrolne skupine u povećanju vrijednosti STAIS-a (*State Anxiety Inventory Score*) mjerenim neposredno prije anestezije. No, nije bilo značajne razlike u rezultatima testa psihomotorike, stanju sedacije, hemodinamskim parametrima i nuspojavama nakon uzimanja pasiflore i benzoflavona u odnosu na početne vrijednosti. Zaključeno je da oralna preoperativna primjena pasiflore smanjuje anksioznost prije spinalne analgezije, bez utjecaja na psihomotoriku, sedaciju ili hemodinamske parametre.

Provedeno je usporedno ispitivanje učinka preoperativno primijenjenog ekstrakta pasiflore (1 g) i melatonina (6 mg) na kognitivne sposobnosti odraslih nakon provedene operacije (29). U studiji su sudjelovala 52 pacijenta oba spola koja su premedikaciju primila sat vremena prije zahvata. Postoperativna bol mjerena je VAS skalom, dok su anksioznost i kognitivna disfunkcija procijenjene Ramsey skalom, odnosno testom supstitucije brojki simbolima (*Digit Symbol Substitution Test*, DSST). Učinak premedikacije na anksioznost bio je podjednak, međutim, u skupini koja je primila melatonin bilo je manje kognitivnih poremećaja nakon operacija koje su uključivale anesteziju.

Anksioznost se često javlja prije stomatološkog zahvata. Stoga je učinak fitopreparata s pasiflorom istražen u jednoj randomiziranoj, jednostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji, u kojoj je sudjelovalo 63 pacijenata s umjerenom i snažnom anksioznošću određenom prema VAS skali (30). Ispitivana skupina uzela je 20 kapi pripravka (*Pasipi drop*) noć prije zahvata te još 20 kapi ujutro, najmanje 90 minuta prije zahvata. Druga skupina na isti način je primila placebo, dok je treća skupina predstavljala negativnu kontrolu. Rezultati su pokazali da je primjena pasiflore u svrhu premedikacije značajno smanjila anksioznost u osoba prije stomatološkog zahvata.

U usporedbi s midazolamom, ispitan je također učinak pasiflore na anksioznost u pacijenata prije vađenja zuba (31). U ispitivanju je sudjelovalo 40 dobrovoljaca kojima su odstranjeni treći mandibularni kutnjaci. Studija je dizajnirana kao randomizirana, križna, dvostruko slijepa i kontrolirana. Pola sata prije zahvata pacijenti su dobili pasiflorin ekstrakt (260 mg) ili midazolam (15 mg). Razina anksioznosti sudionika procijenjena je upitnicima i mjerenjem fizičkih parametara poput otkucaja srca, krvnog tlaka i zasićenosti kisikom. Istraživanjem je ustanovljen podjednak anksiolitički učinak između biljnog pripravka i upotrebljenog lijeka. Više od 70 % ispitanika iz obje skupine odgovorilo je da se osjeća smireno ili blago anksiozno. Među onima koji su primili midazolam, 20 % je prijavilo amneziju, dok je pasiflora pokazala mali ili nikakav utjecaj na svijest.

#### **4.1.3. Stres**

S obzirom na negativne posljedice stresa na zdravlje, sve je veći interes za intervencijama koje umanjuju stres. U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji s tri paralelne skupine ispitivani su učinci fiksne kombinacije odoljena, pasiflore, matičnjaka i maslačka (Ze 185) na eksperimentalno induciran akutni stres u zdravih muškaraca (32). Cilj ove studije bio je istražiti učinak kombinacije biljnih droga Ze 185 na kortizol u slini i na anksiozni stresni odgovor koji nastaje kao posljedica akutnog psihosocijalnog stresa u zdravih ispitanika. Studija je bila randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa, s tri paralelne skupine. Zdravi muškarci ( $N = 72$ ) raspoređeni su u tri skupine (Ze 185, placebo ili bez liječenja), a glavni ishodi (procijenjeni četvrtog dana) su bili kortizol u slini i samoprocijenjena anksioznost. Inducirani stres imao je značajan utjecaj na kortizol kao i na anksiozni odgovor u ispitanika. Skupine se nisu značajno razlikovale u odgovoru na stres u pogledu kortizola u slini, ali sudionici koji su uzimali Ze 185 pokazali su značajno slabiju anksioznost u usporedbi s placebom i skupinom bez tretmana. Ze 185 značajno je oslabio subjektivni emocionalni stresni odgovor tijekom akutne stresne situacije, bez utjecaja na biološke odgovore na stres. S

obzirom da se biološki stresni odgovor treba smatrati adaptivnim mehanizmom, može se zaključiti da Ze 185 smanjuje samoprocijenjene anksiozne reakcije na stres, bez utjecaja na pretpostavljene adaptivne biološke odgovore na stres.

U jednoj neintervencijskoj studiji ispitivan je utjecaj suhog etanolnog ekstrakta pasiflore na poboljšanje otpornosti na stres i kvalitete života pacijenata koji pate od živčanog nemira (33). Također je ocijenjen potencijal ovisnosti o lijeku i tijek simptoma. Odrasli pacijenti do 95 godina s dijagnozom živčanog nemira liječeni su 12 tjedana suhim etanolnim ekstraktom pasiflore. Standardizirani upitnici korišteni su za procjenu otpornosti (*Resilience Scale*, RS-13), kvalitete života (*EuroQoL Quality of Life Scale*, EQ-5D; uključujući EQ-VAS) i potencijala ovisnosti (*Benzodiazepine Dependence Questionnaire*, BDEPQ). Nakon 12 tjedana liječenja, izmjerena su značajna poboljšanja otpornosti pacijenata (RS-13: s 52,1 na 67,7 bodova) i kvalitete života (EQ-VAS: s 47,9 na 75,0 bodova). Također, značajno je smanjen prosječni BDEPQ rezultat (s 23,0 na 19,3 boda). Srednje vrijednosti svih pratećih simptoma (unutarnji nemir, poremećaj spavanja, iscrpljenost, strah, nedostatak koncentracije, znojenje, mučnina, drhtanje i preskakanje srca) značajno su poboljšane. Većina pacijenata je ocijenila podnošljivost liječenja "vrlo dobrom" ili "dobrom", a zabilježena su tri slučaja blagih nuspojava (umor). Studija je pokazala da ekstrakt pasiflore ispitan u ovoj studiji može biti učinkovit u poboljšanju otpornosti i kvalitete života pacijenata koji pate od živčanog nemira te da se dobro podnosi.

#### **4.1.4. Ovisnost o opijatima**

Akhondzadeh i suradnici (34) proveli su studiju na 65 ovisnika o opijatima sa simptomima ustezanja. Bili su nasumično raspoređeni u dvije skupine, gdje je jedna primala ekstrakt pasiflore (60 kapi/dan) i tabletu klonidina (0,8 mg/dan), a druga placebo i tabletu klonidina (istu dozu). Doziranje je bilo tri puta dnevno. Jačina sindroma ustezanja mjerena je na početku liječenja (dan 0) te nakon 1, 2, 3, 4, 7 i 14 dana. Korištena je modificirana Skala opioidnog apstinencijskog sindroma (*Short Opiate Withdrawal Scale*, SOWS). Oba tretmana su bila podjednako učinkovita s obzirom na fizičke simptome ustezanja, međutim, u skupini koja je primala ekstrakt pasiflore s klonidinom simptomi ustezanja (apstinencije) su se ranije počeli smanjivati. U istoj skupini, psihički simptomi ustezanja (nesanica, anksioznost, uznemirenost, razdražljivost, žudnja za opijatima) također su bili značajno manji. Nepotpuni podaci o biljnom pripravku te učestalo odustajanje ispitanika (ukupno 35) nedostaci su provednog istraživanja.

#### 4.1.5. Nesanica

Učinak pasiflore na nesanicu evaluiran je u jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji. Sudjelovao je 41 ispitanik koji je bolovao od primarne nesanice, od toga 14 muškaraca i 27 žena u dobi 18-35 godina. Svi su ispitanici dobivali pasifloru i placebo, s razdobljem „ispiranja“ od jednog tjedna. Uzimali su jednu šalicu čaja od suhih dijelova pasiflore koji se pripremao od 2 g suhih listova, stabljike, sjemenki i cvjetova. Placebo čaj je bio pripremljen od 2 g peršina. Ispitanici su kroz sedam dana vodili dnevnik spavanja, gdje su pomoću ocjenskih skala procjenjivali kvalitetu spavanja, dok su sedmi dan ispunili samoprocjenski Spielbergov upitnik anksioznosti. Zadnji dan svakog tretmana deset ispitanika je podvrgnuto i polisomnografiji kojom se dijagnosticiraju poremećaji spavanja. Nije bilo značajnijeg utjecaja na ispitane parametre. Temeljem šest analiziranih dnevnika, ustanovljena je značajno bolja kvaliteta spavanja u odnosu na placebo. Stoga je zaključeno da uzimanje malih doza pasiflore u obliku čajnog napitka može ublažiti blage poremećaje spavanja (35).

Maroo i suradnici (36) ispitivali su učinkovitost i sigurnost polihierbalnog sedativa i hipnotika NSF-3 (sadrži standardizirane ekstrakte odoljena, pasiflore i hmelja) u usporedbi sa zolpidemom kod primarne nesanice. Studija je bila dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana i kontrolirana, s paralelnim skupinama (CTRI/2011/12/002197). Uključeni su bili pacijenti kojima je dijagnosticirana primarna nesanica s ukupnim vremenom spavanja < 6 sati po noći i indeksom ozbiljnosti nesanice > 7. Sudjelovao je 91 ispitanik, od čega je studiju završilo njih 39 iz svake skupine. Ispitanici su dobivali ili NSF-3 (jedna tableta) ili zolpidem (jedna tableta od 10 mg) prije spavanja tijekom dva tjedna. Ukupno vrijeme spavanja, latencija spavanja i broj buđenja noću procjenjivani su pomoću dnevnika spavanja. Kvaliteta života i dnevna pospanost procjenjivani su indeksom ozbiljnosti nesanice i Epworthovom ljestvicom pospanosti. Za procjenu sigurnosti bilježeni su vitalni znakovi, krvna slika, jetrena i bubrežna funkcija te neželjeni događaji koji su se pojavili tijekom liječenja. Uočeno je značajno poboljšanje u ukupnom vremenu spavanja, latenciji spavanja, broju noćnih buđenja i indeksa težine nesanice u obje skupine. Međutim, nije opažena statistički značajna razlika između skupina. Rezultati Epworthove ocjene pospanosti nisu se značajno mijenjali tijekom razdoblja ispitivanja. Iako je zabilježeno 12 neželjenih nuspojava kod upotrebe NSF-3 i 16 kod zolpidema (najčešća je bila pospanost u obje skupine), većina je bila blaga. Zaključeno je da je NSF-3 sigurna i učinkovita kratkoročna alternativa zolpidemu kod primarne nesanice. No, potrebno je dodatno istražiti prednosti uporabe te potencijal stvaranja ovisnosti nakon dugotrajne uporabe.

U četverotjednoj, jednocentričnoj studiji otvorenog tipa na jednoj skupini bolesnika (40 ispitanika) s blagom do umjerenom nesanicom istraživao se učinak kombinacije melatonina,



vitamina B6 i ljekovitih biljaka (37). Sudionici su dva tjedna primali kapsule Novanuit® Triple Action (melatonin, vitamin B6, ekstrakt kalifornijskog maka, ekstrakt pasiflore i ekstrakt matičnjaka), po jednu kapsulu dnevno u trajanju od dva tjedna. Pomoću elektroničkog dnevnika spavanja prikupljene su informacije o kvaliteti spavanja (procijenjena na skali od 0 do 10), ukupnom trajanju spavanja, latenciji početka spavanja, dnevnim parametrima povezanim sa spavanjem i o sigurnosti ispitivane kombinacije. Po isteku 2 tjedna ispitivanog razdoblja došlo je do statistički značajnog poboljšanja kvalitete spavanja, pri čemu se prosječni rezultat kvalitete spavanja povećao za 1,9 bodova (s 5,4 boda prije tretmana do 7,3 boda nakon tretmana). Statistički značajna poboljšanja primijećena su po završetku tretmana i u latenciji početka spavanja, ukupnom trajanju spavanja i dnevnim parametrima povezanim sa spavanjem. Adherencija prilikom primjene ove kombinacije bila je visoka (39/40; 97,5 %) te nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Ova pilot studija sugerira da kombinacija melatonina, vitamina B6 i ljekovitog bilja može biti korisna kod blage do umjerene nesanice.

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji ispitivan je učinak pasiflore na polisomnografske parametre spavanja u osoba s nesanicom (38). Ukupno 110 odraslih sudionika prosječne dobi 40,47 godina, od čega 53,6 % žena, ispunjavalo je kriterije za nesanicu prema *DSM-5* (Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja). Nakon randomizacije pacijenti su primali ili ekstrakt pasiflore ili placebo tijekom dva tjedna. Ispitivana skupina uzimala je 60 mg etanolnog ekstrakta lista pasiflore (80 %) i ploda (20 %). Pacijenti su podvrgnuti polisomnografiji tijekom noći te su dovršili dnevnik spavanja, Indeks ozbiljnosti nesanice (*Insomnia Severity Index*) i Pittsburg indeks kvalitete spavanja (*Pittsburgh Sleep Quality Index*). Ukupno vrijeme spavanja značajno je poraslo u ispitivanoj skupini u usporedbi s placebo. Kvaliteta spavanja i vrijeme buđenja značajno su poboljšani nakon dva tjedna u skupini koja je uzimala pasifloru, ali nije bilo razlike u usporedbi s placebo skupinom. Ova je studija pokazala pozitivne učinke pasiflore na polisomnografske parametre spavanja u odraslih s poremećajem spavanja, međutim, potrebna su daljnja istraživanja kliničke učinkovitosti pasiflore kod nesanice u različitim dozama i kroz dulje razdoblje, u usporedbi s konvencionalnim lijekovima.

#### **4.1.6. Poremećaji ponašanja u djece**

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji u kojoj je sudjelovalo 34 djece u dobi 6-13 godina, s dijagnosticiranim poremećajem pažnje s hiperaktivnošću (ADHD), učinkovitost pasiflore uspoređivana je s metilfenidatom (39). Sedamnaestero djece liječeno je tabletama pasiflore (0,04 mg/kg/dan) tijekom osam tjedana. Kontrolna skupina ( $N = 17$ ) primala je metilfenidat (1 mg/kg/dan). Primarni parametar učinkovitosti bio je ishod na roditeljskoj i učiteljskoj ADHD

skali. Obje su skupine pokazale značajno poboljšanje tijekom osam tjedana ispitivanja u odnosu na osnovnu vrijednost, međutim, nije bilo statistički značajne razlike u rezultatima između dvije skupine.

Učinkovitost fiksne kombinacije biljnih ekstrakata u djece koja pate od živčane uznemirenosti uslijed agitirane depresije (između ostalog) istraživana je, tijekom otprilike dvije godine, u multicentričnoj, prospektivnoj, promatračkoj studiji (2008) na 115 djece starosti između 6 i 12 godina (40). Procjene roditelja pokazale su značajno poboljšanje u djece s problemima pažnje, a koja su pokazivala socijalnu povučenost i/ili bila anksiozna/depresivna. Na temelju procjene liječnika, 81,6-93,9 % oboljele djece nije imalo simptome ili je imalo blage simptome na kraju promatranja koji se odnose na devet od trinaest procijenjenih simptoma kao što su depresija, tjeskoba zbog škole/ispita, ostale uznemirenosti, problemi sa spavanjem i različiti fizički problemi. Na terapijski uspjeh nisu utjecali dodatni lijekovi ili terapije. Liječenje se dobro podnosilo. Korišteni biljni ekstrakti dobiveni su iz zeleni gospine trave, korijena odoljena i zeleni pasiflore.

## 4.2. Odabrana klinička istraživanja vrste *Valeriana officinalis* L.

Temeljem dosadašnjih znanstvenih spoznaja, Europska agencija za lijekove donosi monografije za biljne droge *Valerianae radix* i *Valerianae aetheroleum* te ističe dobar sigurnosni profil biljnih pripravaka koji se dobivaju od podzemnih dijelova odoljena (41, 42). U nastavku su prikazana klinička ispitivanja anksiolitičkog i sedativnog djelovanja odoljena.

### 4.2.1. Anksioznost i stres

Cropley i suradnici (43) proveli su otvorenu, randomiziranu studiju u kojoj su ispitivali učinak korijena odoljena na ispitanike u stresnoj situaciji. Sudjelovalo je 54 zdravih ispitanika koji su riješili testove boja i riječi za mentalni stres prije i nakon tretmana. Ispitivana skupina primala je tjedan dana po 600 mg vodeno-etanolnog ekstrakta korijena odoljena dnevno (DER 3-6:1; otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %; V/V), što odgovara dnevnoj dozi od 2,7 g biljne droge, dok je kontrolna skupina bila bez intervencije. Krvni tlak i brzina otkucaja srca zabilježeni su prije, tijekom i nakon ispitivanja. Na skali od 7 bodova dokumentirane su subjektivne ocjene tlaka prije i za vrijeme ispitivanja. Porast sistoličkog krvnog tlaka i porast otkucaja srca tijekom testa značajno je smanjen u skupini koja je primala ekstrakt korijena odoljena, za razliku od neintervencijske skupine. Subjektivna ocjena tlaka neposredno prije i za vrijeme testa značajno je smanjena u skupini koja je dobivala biljni ekstrakt.

Andreatini i suradnici (44) su imali za cilj provesti kontroliranu pilot-studiju o pretpostavljenom anksiolitičkom učinku valepotrijata. Trideset i šest bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem (DSM III-R), nakon dvotjednog ispiranja, nasumično je podijeljeno u tri skupine tijekom četiri tjedna (n = 12 po skupini): valepotrijati (prosječna dnevna doza: 81,3 mg), diazepam (srednja dnevna doza: 6,5 mg) ili placebo. Upotrijebljen je paralelni, dvostruko slijepi, fleksibilni, placebom kontrolirani dizajn. Nije opažena značajna razlika između tri skupine na početku ispitivanja, niti u promjeni od početne vrijednosti na Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A), niti u vrijednosti STAI (*State Trait Anxiety Inventory*). Sve tri skupine su pokazale značajno smanjenje ukupnih bodova na HAM-A ljestvici. S druge strane, samo su skupine koje su primale diazepam i valepotrijate pokazale značajno smanjenje psihičkog faktora HAM-A. Skupina koja je primala diazepam također je pokazala značajno smanjenje STAI svojstva. Iako je glavna analiza (HAM-A usporedba između skupina) utvrdila negativne rezultate (vjerojatno zbog male veličine uzorka u svakoj skupini), preliminarni podaci dobiveni u ovoj studiji sugeriraju da valepotrijati mogu imati potencijalni učinak kod opće anksioznosti. Zbog malog broja ispitanika u skupinama dobiveni rezultati se smatraju preliminarnim, pa su poželjne daljnje studije koje se bave ovom problematikom.

Pinheiro i suradnici (45) su proveli randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju u kojoj je ispitan učinak ekstrakta odoljenovog korijena na anksioznost u pacijenata podvrgnutih operaciji umnjaka. U studiji (n = 20) sudjelovali su ispitanici u dobi 17-31 godine. Sat vremena prije operacije ispitanici su primili pojedinačnu dozu od 100 mg ekstrakta odoljena ili placebo. Razina anksioznosti mjerena je fiziološkim parametrima kao što su krvni tlak i puls te promatranjem simptoma anksioznosti (ubrzano disanje, nemir, nekontrolirani pokreti). Skupina koja je primala ekstrakt odoljena pokazala je manje znakova anksioznosti od kontrolne skupine.

Nekoliko neuropsihijatrijskih nuspojava povezuje se s primjenom antivirusnog lijeka efavirenza, koje smanjuju adherenciju HIV pozitivnih bolesnika tijekom antiretroviralne terapije. Stoga je provedena jedna pilot, randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana studija s ciljem procjene učinka odoljena u prevenciji nuspojava poput anksioznosti, nesanice, depresije, suicidalnih misli i psihoze. Bolesnici (n = 51) su primali ekstrakt odoljena (530 mg) ili placebo jedan sat prije spavanja tijekom četiri tjedna. Nesanica i anksioznost se značajno smanjila u skupini koja je primala odoljen u usporedbi s placebo (P ≤ 0,001). Vrtoglavica i mučnina kao najčešće nuspojave u prvim danima terapije bile su nešto manje u bolesnika koji su primali odoljen, ali bez statističke razlike u odnosu na placebo (46).

Cilj jedne kliničke studije bio je istražiti učinak fiksne kombinacije odoljena, pasiflore, matičnjaka (Ze 185) s lopuhom i bez njega u liječenju bolesnika sa somatoformnim poremećajima. Randomizirana i placebo kontrolirana studija je trajala dva tjedna, a sudjelovala su 182 pacijenta podijeljena u tri skupine. Prva je primala kombinaciju biljnih ekstrakata koja je sadržavala lopuh, druga fiksnu kombinaciju bez lopuha, a treća placebo. Anksioznost je procijenjena primjenom vizualne analogne skale (VAS), dok je za procjenu depresivnog stanja primijenjen Beckov upitnik depresije (*Beck's Depression Inventory – BDI*). Klinička skala poboljšanja (*Clinical Global Impression, CGI*) korištena je za sekundarne parametre. Biljna kombinacija koja je sadržavala sve četiri komponente pokazala je značajno bolje rezultate u odnosu na pripravak bez lopuha, a oba biljna pripravka su bila učinkovitija od placeba prema svim parametrima. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave, a za one koje su se pojavile nije bilo statističke značajnosti među skupinama (47).

Navedeni biljni pripravak Ze 185 ispitan je u još jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji s tri paralelne skupine. Istražen je učinak kombinacije odoljena, pasiflore, matičnjaka i lopuha na eksperimentalno induciran akutni stres u zdravih muškaraca. Cilj ove studije bio je istražiti učinak kombinacije biljnih droga Ze 185 na kortizol u slini i na anksiozni stresni odgovor koji nastaje kao posljedica akutnog psihosocijalnog stresa u zdravih ispitanika. Zdravi muškarci (n = 72) raspoređeni su u tri skupine (Ze 185,

placebo ili bez liječenja), a glavni ishodi (procijenjeni četvrtog dana) su bili kortizol u slini i samoprocijenjena anksioznost. Idućirani stres imao je značajan utjecaj na kortizol kao i na anksiozni odgovor u ispitanika. Skupine se nisu značajno razlikovale u odgovoru na stres u pogledu kortizola u slini, ali sudionici koji su uzimali Ze 185 su pokazali značajno slabiju anksioznost u usporedbi s placeboom i skupinom bez tretmana. Ze 185 značajno je oslabio subjektivni emocionalni stresni odgovor tijekom akutne stresne situacije, bez utjecaja na biološke odgovore na stres. S obzirom da se biološki stresni odgovor treba smatrati adaptivnim mehanizmom, može se zaključiti da Ze 185 smanjuje samoprocijenjene anksiozne reakcije na stres, bez utjecaja na pretpostavljene adaptivne biološke odgovore na stres (32).

Recentna retrospektivna studija vezana za fiksnu kombinaciju Ze 185 obuhvatila je 3252 hospitalizirana psihijatrijska bolesnika. U svrhu primarnog cilja ispitan je učinak primjene biljnog pripravka na propisivanje benzodiazepina kroz razdoblje od 3,5 godina, uključujući 1548 slučajeva propisivanja Ze 185 i 1704 kontrolna slučaja. U skupini koja je primala biljni pripravak značajno se smanjilo propisivanje sedativa ( $p = 0,006$ ), što je ukazalo na moguću alternativu benzodiazepinima (48).

#### **4.2.2. Nesanica**

##### **a) Nesanica u zdravih ispitanika**

U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji, koju su proveli Leathwood i Chauffard (49) na osam zdravih ispitanika s blagom nesanicom, ispitivane su doze od 450 mg i 900 mg vodenog ekstrakta odoljenovog korijena. U ispitanika koji su primali biljni ekstrakt uočeno je brže utonuće u san nego u skupini koja je primala placebo. Ekstrakt korijena odoljena nije utjecao na ukupno vrijeme spavanja i na razinu pokreta tijekom sna. Viša doza nije pokazala bolji učinak jer je vrijeme utonuća u san bilo dovoljno kratko već nakon primjene 450 mg ekstrakta, pa nije došlo do dodatnog skraćivanja uz veću dozu. Zaključeno je da ekstrakt korijena odoljena skraćuje vrijeme potrebno da nastupi san te poboljšava njegovu kvalitetu.

Daljnja EEG ispitivanja spavanja provedena su s istim vodenim ekstraktom. Osam ispitanika bez većih poremećaja spavanja (4 žene i 4 muškarca prosječne dobi 22,6 godina) proveli su pet noći u laboratoriju. Prve noći ispitanici su bili bez intervencije, druge i treće noći dobili su placebo, četvrte noći primijenjeno je 900 mg ekstrakta korijena odoljena, a petu noć ispitanici su ponovno dobili placebo. Nije bilo razlike između placeba i ekstrakta korijena odoljena u vrijednostima EEG-a, međutim, kod subjektivne procjene kvalitete sna uočeno je poboljšanje tijekom uzimanja ekstrakta korijena odoljena. Ta je procjena napravljena primjenom vizualne

analogne skale, pomoću vremena potrebnog da nastupi san i vremena budnosti tijekom noći (50).

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ispitan je ekstrakt korijena odoljena na izazvani stres. U studiji je sudjelovalo 48 mladih zdravih ispitanika u dobi 19-29 godina, koji su podijeljeni u tri skupine. Primijenjeno je 100 mg ekstrakta korijena odoljena ( $n = 12$ ) ili 20 mg propranolola ( $n = 12$ ) ili 100 mg ekstrakta korijena odoljena i 20 mg propranolola ( $n = 12$ ). Nije bilo dodatnih podataka za biljni ekstrakt. Devedeset ili 120 minuta nakon primjene, ispitanici su podvrgnuti stresnoj situaciji izazvanoj postavljenim matematičkim zadatkom. Nije uočena razlika između skupina u izvedbi postavljenog zadatka. U skupini koja je primala propranolol utvrđeno je očekivano smanjenje porasta frekvencije pulsa u stresnoj situaciji. U skupini koja je primala ekstrakt korijena odoljena uočena je manje izražena somatska aktivacija. Autori su zaključili da ovi rezultati ukazuju na timoleptički učinak korijena odoljena (51).

Lindahl i Lindwall (52) proveli su dvostruko slijepu studiju s pripravkom korijena odoljena u kojima su prevladavali seskviterpenski spojevi. Na 27 dobrovoljaca, testiran je pripravak Valerina Natt koji je u usporedbi s placebo pokazao dobar i značajan učinak na narušenu kvalitetu spavanja ( $p < 0,001$ ). Savršen san imalo je 44 % ispitanika, a 89 % poboljšanu kvalitetu sna nakon primjene preparata, a nuspojave nisu zabilježene.

U dvostruko slijepom, križnom, placebo kontroliranom istraživanju ispitivani su učinci korijena odoljena na vrijednosti EEG-a u 12 zdravih ispitanika (prosječna dob:  $53,7 \pm 5,6$  godina) u odnosu na diazepam u dozi od 10 mg. Primijenjena je pojedinačna doza 1200 mg ekstrakta (DER 5-7:1, otapalo za ekstrakciju nije specificirano), što odgovara 7,2 g biljne droge. U usporedbi s diazepamom, kod odoljena je zabilježeno povećanje relativne snage theta frekvencijskog pojasa. U skupini koja je primala diazepam snaga theta frekvencijskog pojasa se smanjivala, dok se snaga beta frekvencijskog pojasa povećavala. Ekstrakt korijena odoljena povećao je snagu u delta i theta frekvencijskim pojasevima, a smanjio snagu u beta pojasu (26).

Cilj studije koje su proveli Palmieri i suradnici (53) bio je procijeniti sigurnost i djelotvornost biljnog pripravka (Vagonotte®), sastavljenog od ekstrakata valerijane, hmelja i žižule, na primarne simptome nesanice i poremećaja spavanja koji nisu povezani s medicinskim ili psihijatrijskim uzrocima. U dvije brojčano jednake skupine randomizirano je 120 ispitanika sa simptomima poremećaja spavanja. Pola sata prije spavanja su uzimali po dvije tablete biljnog pripravka ili placebo. Prije uzimanja te 10. i 20. dana uzastopne primjene biljnog spoja ili placebo ispitanicima je procijenjena kvaliteta sna i dnevna aktivnost. Procijenjivalo se vrijeme potrebno za usnivanje, broj noćnih buđenja i ukupno vrijeme spavanja tijekom noći.

Dobiveni rezultati su pokazali statistički značajnu razliku između ispitivane i kontrolne skupine. Skupina koja je dobivala biljni spoj pokazala je kraće vrijeme potrebno za usnivanje u odnosu na placebo, isti je rezultat dobiven za ukupno vrijeme spavanja i broj noćnih buđenja. U usporedbi s rezultatima placeba zabilježeno je statistički značajno ublažavanje napetosti i razdražljivosti te smanjenje poteškoća koncentracije i intenziteta umora. Nijedan od 60 ispitanika iz ispitivane skupine nije prijavio nuspojave povezane s upotrebom biljnog spoja, a njih 98 % ocijenilo je sigurnost i podnošljivost ispitivanog pripravka dobrom do izvrsnom.

Glass i suradnici (54) su proveli dvostruko slijepu, randomiziranu, unakrsnu, placebo kontroliranu studiju radi procjene komparativne farmakodinamike pojedinačnih doza temazepama (15 i 30 mg), difenhidramina (50 i 75 mg) i odoljena (400 i 800 mg) u 14 zdravih starijih ispitanika (prosječna dob 71,6 godina; raspon, 65-89). Procjene su rađene 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 i 8 sati nakon uzimanja primjenom provjerenih mjera subjektivne sedacije i raspoloženja (vizualna analogna ljestvica, benzodiazepinska ljestvica Sveučilišta Tufts) te procjenom psihomotoričkih značajki (ručno praćenje i test supstitucije znamenaka simbolima). Temazepam je imao različite učinke na sedaciju i psihomotoričku sposobnost s različitim vremenskim tijekom. U usporedbi sa svim ostalim tretmanima, doza od 30 mg temazepama pokazala je statistički značajno najviše štetnog utjecaja na psihomotoričku sposobnost. Temazepam od 30 mg i obje doze difenhidramina izazvale su statistički značajno veću sedaciju od placeba, a temazepam je imao najveći učinak. Odoljen se nije razlikovao od placeba po bilo kojoj mjeri psihomotoričkih sposobnosti ili sedacije.

#### **b) Nesanica neorganskog podrijetla**

U dvostruko slijepom, paralelnom ispitivanju (intervencijska skupina:  $n = 8$ ; placebo:  $n = 6$ ) na skupini starijih žena s poremećajem spavanja (prosječna dob  $61,6 \pm 6,5$  godina) ispitivao se učinak  $3 \times 405$  mg/dan vodeno-etanolnog ekstrakta korijena odoljena (DER 5–6:1, otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %, V/V). Nakon jednodnevnog tretmana, ukupno vrijeme spavanja i non-REM faza sna značajno su produljeni, vrijeme nastupa spavanja je skraćeno i poboljšana je kvaliteta sna. Non-REM faze sna 3 i 4 su produljene, a faza 1 je skraćena. Nakon osmodnevnog tretmana, faza spavanja 1 se skratila sa 16,4 % na 11,9 %, faza spavanja 3 se produljila sa 6,5 % na 10,2 %, a ukupne faze spavanja 3 i 4 produljile su se sa 7,7 % na 12,5 % ( $p < 0,05$ ). U kontrolnoj skupini ovi su parametri ostali nepromijenjeni. REM faza sna, vrijeme potrebno za nastup sna i vrijeme budnosti, kao ni subjektivna kvaliteta sna (upitnik za spavanje SF-A prema Goertelmeyeru, vizualna analogna ljestvica) ostali su nepromijenjeni u obje skupine. Autori su zaključili da odoljenov korijen djeluje blago umirujuće, što može poboljšati kvalitetu sna pod određenim uvjetima (55).

U križnoj, placebom kontroliranoj studiji 24 žene s poremećajem spavanja primile su 10 mg diazepama, placebo ili 1200 mg ekstrakta korijena odoljena (DER 3-7:1, otapalo za ekstrakciju nije specificirano). Nakon uzimanja ekstrakta korijena odoljena, EEG je pokazao porast relativne snage u delta i theta frekvencijskom pojasu. Za razliku od diazepama, nakon primjene ekstrakta korijena odoljena, nije došlo do povećanja snage raspona beta frekvencijskog pojasa. Subjektivni doživljaj umora znatno se povećao i nakon primjene korijena odoljena i diazepama (41).

Diaper i Hindmarch (56) proveli su dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, unakrsno ispitivanje na 16 ispitanika u dobi 50- 64 godine, s blagim poremećajima spavanja. Istražili su učinak pojedinačne doze placeba, 300 mg ili 600 mg etanolnog ekstrakta korijena odoljena (DER 3-6:1, otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %, V/V), što odgovara 1,35 ili 2,7 g biljne droge. Pratili su se vrijednosti EEG-a, psihometrijski testovi te subjektivno raspoloženje samih ispitanika. Nakon primjene jedne doze, uslijedilo je razdoblje od šest dana u kojem ispitanici nisu primali preparat odoljena niti placebo. Studija je trajala tri tjedna, a po njenom završetku nije primijećena razlika između akutne primjene doza od 300 mg i 600 mg odoljena niti u odnosu na placebo.

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji na 16 ispitanika s dijagnosticiranim nesanicom praćen je akutni učinak (nakon jedne doze) te kronični učinak (14 dana višestrukih doza) ekstrakta korijena odoljena na objektivne i subjektivne parametre sna. Poboljšanje objektivnih i subjektivnih parametara nije zamijećeno nakon primjene jedne doze, ali nakon dulje primjene kod ispitanika koji su uzimali odoljen došlo je do skraćivanja vremena potrebnog za nastupanje sna (57).

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji sudjelovali su pacijenti od 18 do 73 godine s dijagnosticiranim neorganskom nesanicom. Ekstrakt korijena odoljena LI 156 (Sedonium®) uspoređivao se s oksazepamom kroz šest tjedana. Ekstrakt odoljenovog korijena u primijenjenoj dnevnoj dozi od 600 mg pokazao se jednako učinkovitim kao 10 mg oksazepama, te je u oba slučaja zabilježeno poboljšanje kvalitete sna (58).

Još jedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje na istim skupinama u identičnim dozama nije pokazalo razliku između ekstrakta korijena odoljena i oksazepama. U ovom ispitivanju, 75 ispitanika u dobi od  $52 \pm 12$  godina s neorganskom nesanicom (ICD-10, F51.0) tijekom 4 tjedna dobivalo je dnevno 10 mg oksazepama ili 600 mg vodeno-etanolnog ekstrakta korijena odoljena (DER 3-6:1, otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %, V/V), što odgovara 2,7 g biljne droge. Upitnici su uključivali Goertelmeyer SF-B ljestvicu, ljestvicu samoprocjene raspoloženja prema von Zerssensu (Bf-S), Hamiltonovu ljestvicu anksioznosti (HAMA) i procjenu liječnika. Obje skupine su se značajno poboljšale u svim parametrima,



uključujući HAMA ljestvicu. Ispitivanje nije pokazalo razlike između skupina. U skupini koja je dobivala oksazepam ispitanici su češće prijavljivali pojavu mamurluka (59).

Provedena je dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, paralelna studija na 121 ispitaniku (71 ženska osoba i 50 muškaraca, prosječne dobi od 47 godina) sa simptomima neorganske nesanice prema ICD-10. Tijekom 28 dana ispitanici su svaku večer primali placebo ili 600 mg ekstrakta korijena odoljena (DER 3-7:1, otapalo za ekstrakciju: etanol 70 %, V/V), što odgovara 3 g biljne droge. Dokumentacija je sadržavala tri potvrđena upitnika (upitnik B prema Goertelmeyeru, obrazac B3 (SF-B), ljestvicu samoprocjene raspoloženja prema von Zerssensu (Bf-S), *the Clinical Global Impression* ljestvicu (CGI) i globalnu ocjenu učinkovitosti i podnošljivost od strane liječnika i pacijenta. Rezultati CGI upitnika su se značajno poboljšali nakon dva tjedna, a razlika u odnosu na placebo dodatno se povećala do kraja liječenja nakon četiri tjedna. Ljestvica samoprocjene prema von Zerssensu, Goertelmeyerov upitnik i druge ocjene potvrdile su pozitivan trend s izraženijim razlikama između skupina nakon četiri tjedna u odnosu na dvotjednu primjenu. Nakon 28-dnevnog liječenja ekstraktom korijena odoljena u 55,9 % slučajeva (u placebo skupini 25,9 %) ispitanika je osjetilo značajno poboljšanje (41).

Ispitivanje provedeno u ordinacijama liječnika opće medicine pokazalo je pozitivan trend, ali ne i značajnu superiornost korijena odoljena u odnosu na placebo nakon tri tjedna liječenja (samo 42 od 86 randomiziranih bolesnika bilo je uključeno u analizu). Ispitanici su svakodnevno uzimali dozu od 450 mg ekstrakta korijena odoljena, što odgovara 2 g biljne droge. Dnevnik spavanja uključivao je procjenu vremena potrebnog za usnivanje, broja noćnih buđenja, ukupnog vremena spavanja, kvalitete sna, percipiranu razinu okrepljujućeg sna te razine energije u prethodnom danu (60).

Waldschütz i Klein (61) su proveli otvorenu prospektivnu kohortnu studiju u 89 njemačkih centara koji nude i konvencionalnu i komplementarnu terapiju. Ispitanici su primali homeopatski pripravak *Neurexan* ili odoljen tijekom 28 dana. Doze su bile određene od strane liječnika. Trajanje i latencija spavanja procijenjeni su na temelju dnevnika spavanja pacijenata tijekom 14 dana. Kvaliteta spavanja procijenjena je 28. +/- 1 dana. Ukupno je 409 ispitanika sudjelovalo u ispitivanju. Grupe su bile podjednake u odnosu na dob, spol, težinu i poremećaje spavanja. Četrnaestog dana obje su skupine prijavile poboljšanje u trajanju i latenciji spavanja. Latencija je smanjena od početne vrijednosti za 37,3 +/- 36,3 min s *Neurexanom* i za 38,2 +/- 38,5 min s odoljenom. Trajanje spavanja povećalo se za 2,2 (+/- 1,6) sata u skupini s *Neurexanom* i za 2,0 (+/- 1,5) sata u skupini s odoljenom. Razlike između skupina u poboljšanju trajanja spavanja bile su značajne u korist terapije *Neurexanom* 8., 12. i 14. dana. Kvaliteta spavanja poboljšala se u obje skupine 28. dana tretmana, bez značajnih razlika između skupina. Značajno više pacijenata izvijestilo je o

prestanku dnevnog umora s *Neurexanom* u odnosu na odoljen (49 % prema 32 %;  $p < 0,05$ ). Zaključeno je da za pacijente koji su skloni komplementarnoj i alternativnoj terapiji *Neurexan* može biti jednako učinkovita i dobro podnošljiva alternativa uobičajenoj terapiji na bazi odoljena za liječenje blage do umjerene nesanice.

Ispitanici faze 2 randomiziranog, dvostruko slijepog, unakrsnog, kontroliranog ispitivanja bile su starije žene s nesanicom ( $n = 16$ ) prosječne dobi  $69,4 \pm 8,1$  godina. Dobivale su 300 mg ekstrakta korijena odoljena (standardiziranog na 0,8 % valerenske kiseline) ili placebo 30 minuta prije spavanja tijekom dva tjedna. Spavanje se procjenjivalo u laboratoriju pomoću samoprocijenjene i polisomnografije (PSG) na početku ispitivanja te na početku i kraju svake faze liječenja (ukupno devet noći u laboratoriju). Procijenjivalo se i kod kuće vođenjem dnevnika spavanja i aktigrafijom. Nije bilo statistički značajne razlike između odoljena i placebo nakon pojedinačne doze niti nakon dva tjedna terapije u pogledu vremena potrebnog za usnivanje, buđenja nakon početka sna (WASO), učinkovitosti spavanja i samoprocijenjene kvalitete spavanja. U odnosu na početak ispitivanja WASO se značajno povećao ( $+ 17,7 \pm 25,6$  minuta,  $p = 0,02$ ) nakon 2 tjedna svakodnevne primjene odoljena, ali ne i u skupini koja je primala placebo ( $+ 6,8 \pm 26,4$  minute, NS). Nuspojave su bile neznatne i nisu se značajno razlikovale između skupina (62).

Koetter i suradnici (63) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebom kontroliranu, prospektivnu kliničku studiju u kojoj se ispitala klinička učinkovitost fiksne kombinacije ekstrakata odoljena i hmelja (Ze 91019). Studija je imala za cilj pokazati superiornost biljnog pripravka u odnosu na placebo u bolesnika koji pate od nesanice neorganskog uzroka (ICD 10, F 51.0-51.2). Objektivni parametri spavanja registrirani su prijenosnim sustavom kućnih snimača (QUISI). Primarni ishod bilo je smanjenje latencije spavanja (SL2) koja je, kao kriterij za uključivanje, morala biti na početku produžena ( $> / = 30$  min). Razdoblje primjene placebo, pojedinačnog ekstrakta odoljena (Ze 911) ili fiksne kombinacije ekstrakata hmelja i odoljena (Ze 91019) trajalo je četiri tjedna. Monopripravak i fiksna kombinacija sadržavali su po 500 mg suhog ekstrakta odoljena, dok je u kombinaciji bilo 120 mg suhog ekstrakta hmelja. Oba su ekstrakta pripravljena s 45 %-tnim metanolom m/m u omjeru droge i ekstrakta od 5,3:1 (za odoljen) i 6,6:1 (za hmelj). Rezultati su istaknuli opravdanost dodavanja ekstrakta hmelja ekstraktu odoljena. Jer je fiksna kombinacija ekstrakata pokazala statistički značajno smanjenje latencije spavanja u odnosu na placebo, dok se ekstrakt odoljena nije razlikovao od placebo.

Morin i suradnici (64) su proveli multicentričnu, randomiziranu, placebom kontroliranu studiju paralelnih skupina u devet centara za poremećaje spavanja širom SAD-a, s ciljem da se procijeni učinkovitost i sigurnost primjene kombinacije odoljena i hmelja te primjene difenhidramina za liječenje blage nesanice. U studiji su sudjelovale 184 odrasle osobe (110

žena, 74 muškarca; prosječna dob od 44,3 godine) s blagom nesanicom. Prva je skupina dobivala svaku večer po dvije tablete standardizirane kombinacije ekstrakata odoljena (nativni ekstrakt 187 mg; 5-8:1, metanol 45 %, *m/m*) i hmelja (41,9 mg nativni ekstrakt; 7-10:1, metanol 45 %, *m/m*) tijekom 28 dana (*N* = 59). Druga skupina je dobivala placebo tijekom 28 dana (*N* = 65), a treća skupina dvije tablete difenhidramina (25 mg) 14 dana, a zatim placebo 14 dana (*N* = 60). Parametri spavanja procijenjeni su polisomnografijom, pomoću dnevnika, ocjenom kliničkih rezultata pacijenata i liječnika te mjerenjem kvalitete života. Umjerena poboljšanja subjektivnih parametara spavanja postignuta su primjenom biljnog pripravka i difenhidramina, ali nije bilo statistički značajne razlike u usporedbi s placeboom. Nakon 14 dana liječenja, odoljen je pokazao nešto veće, iako neznatno, smanjenje latencije spavanja u odnosu na placebo i difenhidramin te veće smanjenje od placeba nakon 28 dana liječenja. Difenhidramin je rezultirao znatno većim povećanjem učinkovitosti spavanja i trendom ukupnog vremena spavanja u odnosu na placebo tijekom prvih 14 dana liječenja. Nije bilo značajne razlike između skupina niti za jednu varijablu kontinuiteta spavanja mjerenu polisomnografijom. Osim toga, nije došlo ni do promjene faza spavanja 3-4, niti REM faze. Nakon 14 dana liječenja, pacijenti koji su uzimali biljni pripravak i difenhidramin ocijenili su nesanicu značajno nižom u odnosu na placebo. Nadalje, zabilježeno je povećanje kvalitete života u skupini koja je primala odoljen i hmelj u usporedbi s placeboom nakon 28 dana tretmana. Nije bilo značajnih neželjenih učinaka u ispitivanim skupinama, niti ponovne pojave nesаницe nakon prekida liječenja. Nalazi pokazuju slabo hipnotičko djelovanje kombinacije odoljena i hmelja te difenhidramina u odnosu na placebo. Poboljšanje spavanja kombinacijom odoljena i hmelja povezano je s poboljšanom kvalitetom života. Rezultati su pokazali da kombinacija odoljena i hmelja te difenhidramin mogu biti korisni u liječenju blage nesаницe.

U jednoj pilot studiji 24 pacijenata koji su patili od nesаницe uzrokovane stresom liječeno je tijekom šest tjedana pripravkom biljke kava-kava (*Piper methysticum*) u dozi od 120 mg dnevno (65). Nakon toga je uslijedilo razdoblje od dva tjedna bez terapije. Pet ispitanika je odustalo, a 19 ih je nastavilo primati 600 mg odoljena dnevno tijekom narednih šest tjedana. Stres je procijenjen u tri kategorije: društvena, osobna i kategorija životnih događaja. Nesanica je također mjerena u tri područja: vrijeme potrebno za usnivanje, vrijeme spavanja i raspoloženje prilikom buđenja. Ukupni intenzitet stresa te nesanica su ublaženi primjenom oba biljna pripravka u odnosu na placebo ( $p < 0,01$ ), ali bez značajnih razlika između njih. Nuspojave su zabilježene u 42 % ispitanika, a najčešće prijavljene su živopisni snovi pri uzimanju odoljena (16 %) te vrtoglavica kod primjene kava-kave (12 %). Ustanovljeno je da obje biljne vrste mogu biti korisne kod stresa i nesаницe, ali su potrebna daljnja ispitivanja kojim će se razjasniti njihov učinak u tim indikacijama.

Jacobs i suradnici (66) su proveli ispitivanje putem interneta koje je bilo randomizirano i placebo kontrolirano. Sudjelovao je 391 ispitanik, a ispitan je učinak korijena odoljena (6,4 mg valerenske kiseline na dan; specifikacija ekstrakta nije dostupna) tijekom četiri tjedna. Anksioznost je procijenjena *the State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-State) upitnikom (validiranim mjerenjem simptoma anksioznosti prema 20 parametara), a nesanica validiranim indeksom ozbiljnosti nesanice (*Insomnia Severity Indeks, ISI*). U obje skupine uočena su značajna poboljšanja s obzirom na simptome anksioznosti i nesanice, ali nisu uočene razlike između skupina nakon 2 i 4 tjedna liječenja.

U ispitivanju koje su proveli Oxman i suradnici (67) ispitanici su sudjelovali u nacionalnom zdravstvenom programu u Norveškoj. Upis i prikupljanje podataka odvijali su se putem interneta. Ispitanici ( $N = 405$ ) u dobi 18-75 godina s nesanicom vodili su dnevnik bez ikakve terapije. Nakon toga su bili nasumično raspoređeni te su dva tjedna primali tablete s odoljenom ili placebo. Istraživanje je bilo slijepo do završetka analize. Razlika prvotnog samoprocijenjenog poboljšanja kvalitete spavanja ( $>$  ili  $= 0,5$  jedinica na skali od 7 bodova) između intervencijske (29 %) i placebo skupine (21 %) nije bila statistički značajna. Po završetku ispitivanja, 5,5 % više sudionika u skupini koja je uzimala odoljen ocijenilo je svoj san boljim ili puno boljim ( $p < 0,05$ ). Slični su trendovi uočeni u skupini koja je primala odoljen vezano za noćna buđenja (6,0 %) i trajanje spavanja (7,5 %). Nije bilo ozbiljnih nuspojava niti statistički značajnih razlika u slabim neželjenim učincima.

Cilj meta analize koju su proveli Fernández-San-Martín i suradnici (68) bio je procijeniti učinkovitost monopripravaka odoljena kod nesanice. Korištena je metoda pretraživanja randomiziranih kliničkih studija (RCT) odoljena u usporedbi s placeboom do 2008. godine, uključujući *Medline, Cochrane, Embase i Biosis* baze podataka. Pratilo se poboljšanje kvalitete spavanja (SQ, da/ne), poboljšanje kvalitete spavanja kvantificirano vizualnim analognim skalama (SQS) i vrijeme potrebno za usnivanje u minutama (LT). Odabrano je osamnaest RCT-ova, a inverzna varijanca je bio model korištene meta-analize. Provedena ispitivanja uključivala su 1317 ispitanika u dobi od 26 do 69 godina s nesanicom, a neke su studije napravljene na osobama koje nisu patile od nesanice. Duljina trajanja kliničkih studija iznosila je 4-56 dana. Rezultati su dobiveni temeljem encefalograma, upitnika i vizualnih analognih skala. Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u LT niti u SQS, dok je u SQ ta razlika zabilježena. Stoga se samo na temelju subjektivne procjene ispitanika pokazalo da bi odoljen mogao poboljšati kvalitetu spavanja, ali se taj učinak nije mogao ustanoviti kvantitativnim ili objektivnim mjerenjima.

### **c) Nesanica kod raznih bolesti i stanja**

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju vodeni ekstrakt korijena odoljena (DER 5-6:1, otapalo za ekstrakciju: voda) ispitan je na 78 hospitaliziranih pacijenata (59 žena i 19 muškaraca, u dobi 61-79 godina) koji su imali živčanu napetost i poremećaje u ponašanju. Pacijenti su primali ekstrakt korijena odoljena ili placebo tri puta po 90 mg/dan (ukupno 270 mg/dan) tijekom 14 dana. Procjena terapijskog učinka provedena je prije i nakon liječenja primjenom *von Zerssenove* ljestvice raspoloženja (Bf-S) i promatračke ljestvice medicinskih sestara za procjenu bolesnika (NOSIE). Na skali od 4 boda ocijenjeni su i sljedeći simptomi: poteškoće prilikom usnivanja, problemi sa spavanjem tijekom noći i iscrpljenost. Ukupni rezultat na Bf-S ljestvici pao je za 10,5 bodova u intervencijskoj skupini, a za 4,5 bodova u placebo skupini ( $p < 0,01$ ). Ukupni rezultat na ljestvici NOSIE porastao je za 22,6 u intervencijskoj, a za 6,8 bodova u placebo skupini ( $p < 0,01$ ). Poteškoće prilikom usnivanja i tijekom spavanja noću, koje su bile prisutne u svih 78 bolesnika, značajno su se ublažile tijekom aktivnog liječenja ( $p < 0,001$ ). Simptom iscrpljenosti, koji je bio prisutan u 63 pacijenta, također se značajno smanjio tijekom aktivnog liječenja ( $p < 0,02$ ) (41).

Barton i suradnici (69) ispitivali su učinak odoljena na spavanje u osoba oboljelih od karcinoma. Primijenjeni pripravak sastojao se od mljevenog sirovog korijena odoljena standardiziranog na 0,8 % valerenske kiseline. Sudionici su nasumično primali 450 mg odoljena ili placebo jedan sat prije spavanja tijekom osam tjedana. Primarni cilj bio je odrediti AUC *Pittsburghovog* indeksa kvalitete spavanja (*Pittsburgh Sleep Quality Indeks*, PSQI). Sekundarni ciljevi uključivali su funkcionalne ishode spavanja koristeći *Brief Fatigue Inventory* (BFI) i *Profile of Mood States* (POMS). Neškodljivost je procijenjena pomoću upitnika i pomoću *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Upitnici su ispunjeni na početku te nakon 4 i 8 tjedana. Randomizirano je ukupno 227 pacijenata, a 119 ih je odabrano za primarni cilj. U skupini koja je primala odoljen tijekom 8 tjedana je AUC bio 51,4 (SD = 16), dok je za placebo bio 49,7 (SD = 15), s P vrijednošću od 0,6957. Dodatna analiza u skupini koja je primala odoljen otkrila je značajno poboljšanje nekoliko parametara povezanih s umorom, mjerenih BFI-om i POMS-om. Ispitanici koji su primali odoljen također su prijavili manje poteškoća sa spavanjem i manju pojavu mamurluka. Nije bilo značajnih razlika u neškodljivosti mjerenoj upitnikom ili pomoću kriterija CTCAE, osim blagog porasta alkalne fosfataze koji je bio nešto češći u placebo skupini. Ova studija nije pružila podatke koji bi poduprli hipotezu da odoljen u dozi od 450 mg prije spavanja može poboljšati san mjereno pomoću PSQI. Međutim, otkriveno je poboljšanje nekih sekundarnih ishoda, kao što je umor.

Cilj studije koju su proveli Taavoni i suradnici (70) bio je procijeniti učinke ekstrakta odoljena, koji se uzima svakodnevno, na poboljšanje kvalitete spavanja kod žena u postmenopauzi s nesanicom. Randomizirana, trostruko slijepa, kontrolirana studija provedena je na 100 žena

u postmenopauzi u dobi od 50 do 60 godina koje su patile od nesanice. Za prikupljanje podataka korišteni su obrazac za demografske podatke i *Pittsburghov* indeks kvalitete spavanja. Žene su nasumično podijeljene u dvije skupine. Svaka je skupina primala 530 mg koncentriranog ekstrakta odoljena ili placebo, dva puta dnevno tijekom četiri tjedna. Zabilježena je statistički značajna promjena u kvaliteti spavanja ispitivane skupine u usporedbi s placebom.

#### **4.2.3. Utjecaj na mjerljive parametre funkcije mozga**

Petnaest zdravih dobrovoljaca sudjelovalo je u dvostruko slijepom, randomiziranom, unakrsnom, placebo kontroliranom istraživanju. Ispitanici su uzimali 900 mg ekstrakta odoljena (standardiziranog na 0,8 % valerenske kiseline) ili placebo (jednaka doza vitamina E). Ekscitabilnost motoričkog korteksa procijenjena je pojedinačnim i uparenim TMS-om (dubinska transkranijska magnetska stimulacija) prije intervencije, 1 sat i 6 sati nakon oralne primjene. Kortikalna ekscitabilnost procijenjena je različitim TMS parametrima. Uočeno je značajno smanjenje intrakortikalne facilitacije (*Intracortical facilitation*, ICF, olakšavanje prijenosa impulsa) bez značajnijih promjena u ostalim TMS mjerama ekscitabilnosti motoričkog korteksa. Vrijednosti ICF-a vratile se na osnovne vrijednosti šest sati nakon unosa ekstrakta odoljena. Zaključeno je da pojedinačna oralna doza ekstrakta odoljena modulira ekscitaciju intrakortikalnih krugova. Ovi rezultati u zdravih ispitanika mogli bi biti prediktivni pokazatelj reakcije pacijenata na liječenje te nadalje podržati upotrebu TMS-a u istraživanju neuropsihijatrijskih učinaka fitoterapije kod ljudi (71.).

Korijen odoljena je najčešće upotrebljavana biljna tvar za sedaciju i anksiolizu, ali nije poznato može li utjecati na funkcionalnu povezanost mozga. Roh i suradnici (72) proveli su studiju koja je za cilj imala koristiti elektroencefalografiju (EEG) kako bi se istražio utjecaj ekstrakta korijena odoljena na promjene u funkcionalnoj povezanosti mozga za vrijeme mirovanja te kako bi se ispitalo jesu li takve promjene povezane s kliničkim simptomima. Četverotjedno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je na 64 ispitanika sa simptomima psihološkog stresa. Sudionici su tri puta dnevno primali ekstrakt odoljena (100 mg) ili placebo. Ispitali su se terapijski učinci ekstrakta odoljena na anksioznost i psihološke konstrukcije povezane sa stresom. Promjene funkcionalne povezanosti mozga mjerene su kao EEG koherencija u alfa i theta frekvencijskim opsezima. Skupina koja je primala ekstrakt odoljena, kao i placebo skupina, pokazale su značajno postintervencijsko poboljšanje na svim kliničkim ljestvicama, ali nisu primijećene značajne razlike među tim skupinama. U usporedbi s placebo skupinom, skupina koja je primala ekstrakt odoljena pokazala je značajno veće povećanje koherencije alfa

frontalne regije mozga preko četiri para elektroda (te su promjene značajno povezane s anksiolizom). Ispitivana skupina također je pokazala značajno smanjenje koherencije theta frekvencijskog opsega preko druga četiri para elektroda. Rezultati istraživanja pokazuju da ekstrakt odoljena mijenja funkcionalnu povezanost mozga u odnosu na anksioznost te da su potrebne daljnje EEG studije za potvrdu neurofizioloških učinaka ekstrakta odoljena.

#### **4.2.4. Utjecaj na nemir i disomniju u djece**

Učinkovitost i podnošljivost kombiniranog pripravka odoljena i matičnjaka (Euvegal forte®) ispitivani su u otvorenom, multicentričnom istraživanju na djeci mlađoj od 12 godina koja su patila od nemira i diskinezije (73). Pacijenti su individualno dozirani. Terapijska učinkovitosti i podnošljivost ispitane su na 918 djece. Prema ocjenama istražitelja i roditelja došlo je do značajnog smanjenja ozbiljnosti svih simptoma. Disomnija i nemir, kao glavni simptomi, smanjeni su u većine bolesnika s kategorije "umjerene/teške" na "blagu/odsutnu". Sveukupno, 80,9 % bolesnika koji su patili od disomnije osjetili su poboljšanje ovog simptoma, a 70,4 % bolesnika s nemirom je također osjetilo znatno poboljšanje. Za ostale navedene simptome ukupno poboljšanje je bilo prosječno 37,8 %. I roditelji i istraživači ocijenili su učinkovitost pripravka „vrlo dobrom“ (60,5 %) ili „dobrom“ (67,7 %). Podnošljivost se smatrala "dobrom" (u 96,7% bolesnika ocijenjeno je da je "vrlo dobra" ili "dobra") te nisu zabilježene nuspojave.

#### **4.2.5. Učinak odoljena na kognitivne i psihomotoričke funkcije**

U studiji koja je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, križna studija, Gutierrez i suradnici (74) su ispitivali utjecaj standardiziranog ekstrakta odoljena (*Valeriana officinalis*) na promjenu raspoloženja i/ili na slabljenje psihomotoričke/kognitivne funkcije u mladih zdravih dobrovoljaca. Uspoređen je učinak ekstrakta odoljena (600, 1200 i 1800 mg), 10 mg diazepama (pozitivna kontrola) i placebo u deset mladih, zdravih dobrovoljaca. Ustanovljeno je da ekstrakt odoljena nema značajnih učinaka na subjektivne i psihomotoričke varijable, dok je diazepam djelovao na subjektivne varijable mjerene primjenom četiri različite ljestvice ocjenjivanja te je oslabio psihomotoričku/kognitivnu funkciju.

Studija koju su proveli Hallam i suradnici (75) imala je za cilj procijeniti kognitivne i psihomotoričke učinke pojedinačnih oralnih doza odoljena u zdravih dobrovoljaca, u usporedbi s placebom i hipnotikom triazolamom. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, četverosmjernom, unakrsnom istraživanju, devet zdravih ispitanika (5

muškaraca i 4 žene) nasumično je dobilo 500 mg odoljena, 1000 mg odoljena, 0,25 mg triazolama i placebo. Doze su razdvojene razdobljem ispiranja od najmanje jednog tjedna. Ispitanici su testirani prije te dva, četiri i osam sati nakon uzimanja testiranih uzoraka procjenom kritične frekvencije treperenja (*Critical Flicker Fusion*, CFF), kognitivne refleksivnosti (*Choice Reaction Time*, CRT), supstitucije znamenki i simbola (*Digit Symbol Substitution Test*, DSST), pretraživanja simbola (*Symbol Search Test*, SST), raspona znamenaka (*Digit Span Test*, DST) te vizualno-analognom ljestvicom raspoloženja. Statistički značajne razlike zabilježene su samo pri djelovanju triazolama za SST ( $p < 0,05$ ) i DSST ( $p < 0,005$ ) kognitivne testove. Ovi podaci su potvrdili prethodne studije u kojima je ustanovljeno da triazolam u preporučenim terapijskim dozama ima štetne učinke na kognitivne procese u zdravih dobrovoljaca. Budući da odoljen nije imao utjecaja na kognitivne niti psihomotoričke funkcije zdravih dobrovoljaca, zaključeno je da bi primjena odoljena mogla biti dobra alternativa benzodiazepinima u liječenju nesanice ako se hipnotička aktivnost odoljena potvrdi u randomiziranim dvostruko slijepim ispitivanjima.

Thomas i suradnici (76) su proveli randomiziranu, placebo kontroliranu, dvostruko slijepu, križnu studiju na 40 zdravih odraslih osoba oba spola. Ispitanici su dobivali placebo ili 1600 mg ekstrakta odoljena standardiziranog na 0,8 % valerijanske kiseline. Nakon jednog sata apsorpcije lijeka, sudionici su podvrgnuti ispitivanju primjenom testova za procjenu pospanosti (*Karolinska Sleepiness Scale*, KSS; *Stanford Sleepiness Scale*, SSS), testa vizualne reakcije (*Simple Visual Reaction Test* (SVRT), ispitivanja prisebnosti (*Standardized Field Sobriety Testing*, SFST) te simulatora vožnje. Rezultati su pokazali da jednokratna primjena 1600 mg ekstrakta odoljena ne bi trebala prouzročiti poteškoće s prisebnošću i upravljanjem vozilom, međutim, potrebno je istražiti subjektivne učinke sedacije i vrijeme reakcije tijekom vožnje, zajedno s odgovarajućim farmakokinetičkim parametrima.



### 4.3. Odabrana klinička istraživanja vrste *Rhodiola rosea* L.

Do danas su provedene kliničke studije u kojima se ispitivao utjecaj ružičastog žednjaka na umor i bezvoljnost uzrokovane stresom, na poboljšanje fizičkih performansi sportaša i kognitivnih funkcija, te na depresiju, anksioznost i imunosni sustav. Nadalje istraživao se kardioprotektivni učinak, adjuvantno djelovanje u terapiji nespecifične upale pluća, učinak na aktivnost CYP enzima, prilagodba na veliku nadmorsku visinu, antioksidacijsko djelovanje te učinak na osjetljivu kožu. Sukladno temi ovog rada, u nastavku slijedi pregled kliničkih studija vezanih za anksiolitičko i adaptogeno djelovanje ove biljke (77).

#### 4.3.1. Anksioznost i depresija

Yu i suradnici (78) su proveli istraživanje učinaka ružičastog žednjaka na oksidacijski stres te anksioznost i depresiju u pacijenata s opstruktivnom apnejom (OSA) u razdoblju 2015.-2018. godine. S respiratornog odjela jedne bolnice odabrano je devedeset bolesnika s umjerenim i teškim simptomima na temelju procjene ljestvicama depresije s vlastitom ocjenom (*Self-Rating Depression Scale*, SDS) te anksioznosti s vlastitom ocjenom (*Self-Rating Anxiety Scale*, SAS). Pacijenti su nasumično podijeljeni u neinvazivnu ventilacijsku skupinu, neinvazivnu ventilacijsku skupinu koja je dobivala i ružičasti žednjak te skupinu koja je dobivala samo ružičasti žednjak. Svaka je skupina imala po 30 ispitanika. Pacijenti iz neinvazivne ventilacijske skupine liječeni su djelomičnom respiracijskom potporom, odnosno kontinuiranim pozitivnim tlakom dišnih putova (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) tijekom tri mjeseca. Pacijenti iz skupine ružičasti žednjak + CPAP dobivali su kapsule ružičastog žednjaka uz CPAP, dok su pacijenti iz treće skupine uzimali samo ružičasti žednjak. Uspoređene su promjene simptoma depresije i anksioznosti te serumske vrijednosti superoksid dismutaze (SOD) i malonilaldehida (MDA) prije i poslije liječenja za sve tri skupine. Nije bilo statistički značajnih razlika u SDS i SAS rezultatima između tri skupine. Simptomi depresije i anksioznosti u bolesnika iz skupine ružičasti žednjak + CPAP smanjili su se nakon liječenja ( $p < 0,05$ ) u usporedbi s CPAP skupinom. Ako se promatraju navedeni simptomi unutar pojedinih skupina prije i nakon tretmana, u skupini koja je primala samo ružičasti žednjak su se povećali, dok je u skupini ružičasti žednjak + CPAP došlo do ublažavanja simptoma ( $p < 0,05$ ). Nakon tretmana, u sve tri skupine porasla je razina endogenog antioksidansa SOD-a, a smanjena koncentracija MDA-a kao produkta lipidne peroksidacije ( $p < 0,05$ ). Zaključeno je da ružičasti žednjak može ublažiti simptome anksioznosti i depresije, što se može povezati sa smanjenjem oksidacijskog stresa.

Bangratz i suradnici (79) su proveli opservacijsku studiju utjecaja fiksne kombinacije ružičastog žednjaka i šafrana na liječenje blage do umjerene depresije. Obje biljke zasebno

pokazuju značajan utjecaj na depresiju. U ordinacijama opće prakse odabrano je 45 odraslih osoba u dobi od 18 do 85 godina, sa simptomima blage ili umjerene depresije (ocjena na Hamiltonovoj ljestvici za depresiju 8-18). Tijekom šest tjedana dobivali su dnevno po dvije tablete kombiniranog biljnog pripravka, a svaka tableta sadržavala je 154 mg ružičastog žednjaka i 15 mg šafrana. Nakon tretmana, ocjene za depresiju prema Hamiltonovoj ljestvici (primarni ishod) su se značajno smanjile za  $58 \pm 28,5$  % (s  $13,6 \pm 2,3$  na  $5,6 \pm 3,8$ ,  $p < 0,0001$ ;  $N = 41$ ). Poboljšanje rezultata zabilježeno je kod 85,4 % bolesnika. Nakon tretmana je zabilježen i značajan pad na ljestvicama bolničke tjeskobe i depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), a učinak je bio vidljiv već nakon dva tjedna suplementacije. Na kraju studije su i liječnici opće prakse i pacijenti smatrali da je došlo do značajnog poboljšanja depresije (*Clinical Global Impression Improvement* i *Patient Global Impression of Change*). Sigurnost je ocijenjena izvrsnom, a nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Rezultati ove opservacijske studije provedene u ordinacijama opće prakse ukazali su da ispitivana kombinacija ružičastog žednjaka i šafrana može biti korisna u liječenju blage do umjerene depresije te da može ublažiti simptome depresije i tjeskobe. No, za potvrđivanje ovih rezultata potrebna je dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija.

Cropley i suradnici (80) proveli su studiju na studentima Sveučilišta u Surreyu (UK). Studija je bila randomizirana, otvorenog tipa, a njezin cilj bio je ispitati učinak ekstrakta ružičastog žednjaka na anksioznost i stres u studenata. Zdravi, blago anksiozni studenti nasumično su raspoređeni u dvije skupine. Kontrolna skupina ( $N = 41$ ) nije dobivala nikakav lijek, a ispitivana skupina ( $N = 40$ ) tijekom 2 tjedna dobivala je dva puta dnevno po 200 mg lijeka *Vitano* koji sadrži ekstrakt ružičastog žednjaka (prije doručka i prije ručka po jednu tabletu). Jedan student nije završio ispitivanja zbog uzimanja dodatnog lijeka. *Vitano* je pokazao dobru podnošljivost. Anksioznost i stres bili su primarni ishodi praćeni pomoću odgovarajućih skala. Dodatno su se pratili raspoloženje, pospanost, kvaliteta sna, vrijeme reagiranja, pažnja i brzina razmišljanja. Tijekom ispitivanja napravljena su 4 mjerenja, i to na početku, 4 sata nakon uzimanja prve doze lijeka te sedmog i četrnaestog dana. U skupini koja je uzimala *Vitano* postignuto je značajno smanjenje anksioznosti i stresa, ljutnje, zbunjenosti i ukupnog lošeg raspoloženja. Nije bilo razlike u umoru, napetosti, energičnosti, spavanju i kognitivnim funkcijama između skupina. U skupini koja je dobivala lijek zabilježene su dvije nuspojave nevezane uz primjenu lijeka. Studija je pokazala da je ekstrakt ružičastog žednjaka učinkovit u smanjenju blage anksioznosti i stresa.

Ispitan je učinak ružičastog žednjaka na opći anksiozni poremećaj kojeg karakterizira pretjerana tjeskoba i zabrinutost oko svakodnevnih životnih događaja. U studiji je sudjelovalo 10 osoba u dobi 34-55 godina s dijagnosticiranim općim anksioznim poremećajem. Tijekom 10 tjedana ispitanici su dobivali 340 mg ekstrakta ružičastog žednjaka dnevno. Korištene su

sljedeće skale za procjenu simptoma: Hamiltonova ocjenska ljestvica za anksioznost (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HARS), četverodimenzionalna ljestvica za anksioznost i depresiju (*Four-Dimensional Anxiety and Depression Scale*), te ljestvica općih kliničkih dojмова (*Clinical Global Impressions of Severity/Improvement Scale*, CGI). Ispitanici koji su dobivali ružičasti žednjak imali su značajno manje vrijednosti HARS ljestvice na kraju ispitivanja. Pritom su zabilježene blage nuspojave poput vrtoglavice i suhih usta. Na temelju dobivenih rezultata, može se zaključiti da ružičasti žednjak dovodi do ublažavanja simptoma općeg anksioznog poremećaja (81).

#### **4.3.2. Umor i bezvoljnost uzrokovani stresom**

U Ujedinjenom Kraljevstvu je provedena multicentrična, nerandomizirana studija otvorenog tipa u kojoj se ispitivao terapijski učinak, sigurnost i podnošljivost četverotjedne primjene ekstrakta ružičastog žednjaka WS<sup>®</sup> 1375, aktivne tvari biljnog lijeka *Vitango*, u osoba sa simptomima stresa (82). U studiji je sudjelovalo ukupno 68 muškaraca i 33 žene. Ispitanici su bili u dobi od 30 do 60 godina te su imali simptome stresa utvrđene pomoću nekoliko skala za procjenu. Dnevno su uzimali dvije tablete s 200 mg suhog ekstrakta korijena i podanka ove biljke, prije doručka i ručka. Ishodi su praćeni pomoću nekoliko različitih upitnika. Primijenjene su: numeričke ljestvice za subjektivnu procjenu simptoma stresa (somatski simptomi, gubitak životnog poleta, iscrpljenost, iritabilnost, nedostatak koncentracije, osjećaj gubitka autonomije i anksioznost), skala percipiranog stresa (*Perceived Stress Questionnaire*), multidimenzionalna ljestvica umora (*Multidimensional Fatigue Inventory 20*), psihometrijski test *Numbers Connecting Test*, *Sheehanova* ljestvica za ocjenu disabiliteta (*Sheehan Disability Scale*), ljestvica općih kliničkih dojмова (*Clinical Global Impressions*). Sigurnost je praćena na temelju štetnih događaja, laboratorijskih testova, vitalnih znakova i liječničkog pregleda. Već nakon tri dana uzimanja ružičastog žednjaka uočeno je smanjenje svih simptoma stresa. Njihov se intenzitet dodatno smanjio nakon jednog i četiri tjedna. Ukupno su zabilježene 54 nuspojave blagog ili umjerenog intenziteta, a ozbiljnih neželjenih učinaka nije bilo. Pokazalo se da je svakodnevno uzimanje 400 mg biljnog ekstrakta tijekom četiri tjedna sigurno i učinkovito u uklanjanju simptoma stresa poput umora, iscrpljenosti i anksioznosti.

Lekomtseva i suradnici (83) su proveli nekontrolirano multicentrično kliničko ispitivanje otvorenog tipa u kojem je suhi etanolni ekstrakt vrste *Rodiola rosea* (WS<sup>®</sup> 1375) proučavan na 100 ispitanika s dugotrajnim ili kroničnim simptomima umora. Ispitanici su dobivali dva puta po 200 mg ekstrakta tijekom osam tjedana. Mjerenja su se provodila ljestvicama i testovima povezanim s umorom. Najveća promjena primijećena je nakon tjedan dana

liječenja. Simptomi umora nastavili su dalje opadati uz statistički značajno smanjenje u 8. tjednu. Sigurnosni profil je ocijenjen povoljnim jer je većina nuspojava bila blagog intenziteta. Zaključeno je da ekstrakt ružičastog žednjaka WS<sup>®</sup> 1375 može biti učinkovit u osoba koje pate od dugotrajnog ili kroničnog umora.

Olsson i suradnici (84) ispitali su utjecaj 576 mg SHR-5 ekstrakta ružičastog žednjaka tijekom 28 dana na umor povezan sa stresom. U ovu randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju, s paralelnim skupinama bilo je uključeno 60 muškaraca i žena u dobi 20-55 godina, koji su tijekom dva tjedna prije ispitivanja svakodnevno pokazivali znakove umora povezanog sa stresom najmanje tijekom zadnjih šest mjeseci. Smanjenje simptoma umora i depresije, pažnja i kvaliteta života procijenjeni su primjenom različitih upitnika i testova. Nadalje, mjeren je i kortizol u slini budući da osobe pod stresom pokazuju veću razinu kortizola kao odgovor na jutarnje buđenje. Sudionici su podijeljeni u dvije skupine, pri čemu je bio isti udio muškaraca i žena u skupinama. Ispitivana skupina svakodnevno je dobivala četiri tablete sa 144 mg ružičastog žednjaka (standardiziranog na 4 mg salidrovida po tableti), a kontrolna skupina placebo. Suradljivost ispitanika u kontrolnoj skupini bila je veća nego u ispitivanoj skupini, dok nuspojave nisu zabilježene niti u jednoj skupini. Jedna osoba iz ispitivane skupine je isključena iz studije. Do poboljšanja je došlo u obje skupine, no ružičasti žednjak je pokazao značajno bolje rezultate u smanjenju umora te povećanju pažnje i koncentracije, a zabilježeno je i veliko smanjenje jutarnjeg kortizola u odnosu na placebo.

Studija iz 2003. godine je također pokazala da ružičasti žednjak ima učinak na smanjenje umora, a ispitivana je i optimalna doza kojom se to postiže. Studija je bila randomizirana, dvostruko slijepa, s četiri paralelne skupine (dvije ispitivane, jedna placebo i jedna kontrolna). Ispitanici su bili zdravi ruski kadeti, u dobroj formi i dobi 19-21 godina. Ispitanici iz prve ispitivane skupine ( $N = 41$ ) dobivali su dnevno dvije kapsule ružičastog žednjaka (ukupno 370 mg SHR-5 suhog ekstrakta) tijekom šest dana, dok je druga ispitivana skupina ( $N = 20$ ) dobivala tri takve kapsule. Placebo skupina ( $N = 40$ ) uzimala je dnevno dvije kapsule placeba, a 20 ispitanika iz kontrolne skupine nije bilo tretirano. Jedna osoba iz placebo skupine žalila se na hipersalivaciju nakon uzimanja kapsule, dok druge nuspojave nisu zabilježene. Mjerenja su provedena prije i poslije šestodnevnog tretmana. Za objektivnu procjenu kapaciteta mentalnog rada korišteni su testovi procjene vizualne percepcije, kratkotrajnog pamćenja i složenijih mentalnih funkcija, a od fizioloških parametara mjereni su krvni tlak i brzina rada srca. U odnosu na placebo, obje doze ekstrakta ružičastog žednjaka pokazale su poboljšanje fizioloških i mentalnih parametara izraženih kao indeks umora. Psihometrijski testovi ukazali su na veću učinkovitost niže doze ružičastog žednjaka, dok takav trend nije zabilježen u fiziološkim testovima (85).

Pitanjem doze bavila se i jedna ranija studija koju su proveli Spasov i suradnici (86). Kao i dosad spomenute studije, ona je pokazala da ružičasti žednjak ima učinak na smanjenje umora, ali primijenjene doze bile su tri puta niže u odnosu na doze u većini dotadašnjih i kasnijih studija. Kako su strani studenti posebno izloženi stresu za vrijeme ispitnih rokova, upravo je na njima ispitan učinak ružičastog žednjaka. Dvadeset muških studenata iz Indije od 17 do 19 godina, na prvoj godini studija na fakultetu u Volgogradu u Rusiji, nasumično su podijeljeni u dvije skupine tijekom dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije. Tijekom 20 dana ispitnih rokova dobivali su dnevno po dvije tablete niske doze SHR-5 ekstrakta ružičastog žednjaka ili placebo. Doza po tableti bila je 50 mg ekstrakta (bez podataka o standardizaciji) za ispitivanu skupinu te 50 mg laktoze za placebo skupinu. Svi ispitanici držali su se dogovorenog protokola, a nuspojave nisu prijavljene. Na početku studije i nakon tretmana, praćen je kapacitet fizičkog rada, brzina rada srca, psihomotorne funkcije, kapacitet mentalnog rada, samoprocjena općeg stanja, samoprocjena umora te rješavanje psihometrijskog testa. Ružičasti žednjak je u dozi od 100 mg tijekom 20 dana doveo do značajnog poboljšanja psihomotorike i smanjenja umora, a poboljšano je i opće stanje studenata te njihova kondicija.

Spasov i suradnici (87) proveli su i dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju na 60 stranih muških učenika (17-18 godina) iz jedne ruske srednje škole. Cilj istraživanja bio je vidjeti učinak ekstrakta ružičastog žednjaka (*Rhodaxon*) tijekom 20 dana tretmana. U skupini koja je dobivala 660 mg ekstrakta ružičastog žednjaka (detalji o pripravku nisu navedeni) došlo je do poboljšanja općeg stanja, raspoloženja, radne stimulacije, sposobnosti fizičkog rada i koordinacije, a umor se smanjio. Neželjeni učinci nisu prijavljeni. Stoga je zaključeno da ispitivani pripravak ima potencijal kliničke primjene.

Iste godine Darbinyan i suradnici (88) su pokazali da ekstrakt ružičastog žednjaka može povoljno djelovati na umjereni umor i stres u randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko slijepoj, unakrsnoj studiji. Tijekom dva tjedna, ispitivana skupina dobivala je tablete sa 170 mg SHR-5 suhog ekstrakta ružičastog žednjaka (4,5 mg salidrovida po tableti), a placebo skupina tablete s jednakom količinom laktoze. Kroz sljedeća dva tjedna ispitanici nisu uzimali nikakve tablete (razdoblje ispiranja), a nakon toga je napravljena zamjena skupina. Tako je u sljedeća dva tjedna placebo skupina dobivala ekstrakt ružičastog žednjaka i obratno. Ukupno 56 muškaraca i žena u dobi 24-35 godina sudjelovalo je u studiji (30 u jednoj grupi, a 26 u drugoj) pri čemu nitko nije odustao, niti bio isključen iz studije. Nisu zabilježene nikakve nuspojave. Svi ispitanici su bili liječnici koji su odrađivali noćne smjene, a razina njihovog mentalnog umora procijenjena je primjenom testova asocijativnog razmišljanja, kratkoročne memorije, računanja, sposobnosti koncentracije i brzine audio-vizualne percepcije. Testovi su provedeni prije i nakon dvotjednog uzimanja ružičastog

žednjaka ili placebo, nakon perioda ispiranja te na kraju istraživanja. Na temelju mjerenih parametara izračunao se ukupni indeks umora. Došlo je do poboljšanja stanja ispitanika tijekom noćnih smjena već nakon dva tjedna uzimanja ružičastog žednjaka.

Jedino istraživanje koje je pokazalo negativne rezultate provedeno je od siječnja do rujna 2011. godine na Fakultetu sestinstva Sveučilišta u Alberti na 48 studenata sestinstva u dobi od 18 do 55 godina. Studija je dizajnirana kao randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana. Odustalo je pet osoba iz placebo skupine i tri osobe iz ispitivane skupine. Sudionici ispitivane skupine tijekom 42 dana uzimali su 364 mg ružičastog žednjaka (2 kapsule) nakon buđenja, a proizvoljno su mogli uzeti još jednu kapsulu unutar sljedeća četiri sata ako im je bilo potrebno. Primarno praćeni ishod je bio smanjenje umora, a sekundarni ishodi odnosili su se na povećanje kvalitete života i individualnu procjenu ishoda. Zabilježen je isti broj nuspojava u ispitivanoj i placebo skupini. Nuspojave koje su se javile u ispitivanoj skupini obuhvaćale su glavobolju, proljev, tamnu stolicu, mučninu i zamućen vid, a u placebo skupini zabilježene su glavobolja, lagana ošamućenost, krvarenje iz nosa, višak energije, žgaravica, lupanje srca i grlobolja. Procijenjeno je da se umor u skupini koja je uzimala ružičasti žednjak povećao, dok u placebo skupini nije bilo značajnih promjena. No, kako je utvrđeno da između članova ispitivane i placebo skupine postoje razlike u bračnom statusu, uporabi lijekova te fizičkim i emocionalnim zdravstvenim problemima, a primijenjena doza ružičastog žednjaka bila je relativno niska, autori navode da rezultate treba interpretirati s oprezom (89).

Ishaque i suradnici (90) su proveli sustavni pregled studija u kojem je pretraženo šest elektroničkih baza podataka radi identificiranja randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) i kontroliranih kliničkih ispitivanja (CCT), ocjenjujući učinkovitost i sigurnost ružičastog žednjaka kod tjelesnog i mentalnog umora. Dva su ispitivača neovisno pregledala identificiranu literaturu, ekstrahirala podatke i procijenila rizik pristranosti uključenih studija. Od 206 članaka identificiranih u pretraživanju, 11 je ispunjavalo kriterije za uključivanje u ovaj pregled. Deset je opisano kao RCT, a jedan kao CCT. Dva od šest pokusa u kojima se ispitivao fizički umor zdrave populacije pokazala su da je vrsta *R. rosea* djelotvorna, kao i tri od pet RCT-ova u kojima se ispitivao njezin učinak na mentalni umor. Sve uključene studije pokazuju ili visoki rizik pristranosti ili imaju nedostatke koji ometaju procjenu njihove stvarne valjanosti (nejasan rizik pristranosti). Procijenjeno je da su istraživanja o učinkovitosti ružičastog žednjaka kontradiktorna. Iako neki dokazi sugeriraju da biljka može biti korisna za poboljšanje tjelesnih performansi i ublažavanje mentalnog umora, metodološki nedostaci ograničavaju preciznu procjenu učinkovitosti. Stoga se smatra da su za utvrđivanje stvarne učinkovitosti kod umora potrebne strogo dizajnirane randomizirane i kontrolirane studije (RCT).

Godine 2018. objavljeni su rezultati otvorene, multicentrične studije na jednoj skupini bolesnika s ciljem da se pruže početni podaci za buduće randomizirane studije o učinku ekstrakta ružičastog žednjaka na sindrom izgaranja (burnout). Ekstrakt WS 1375 je aktivna supstancija biljnog lijeka Vitango, a predstavlja suhi ekstrakt dobiven primjenom 60 %-tnog etanola). U studiji koja je provedena u tri opće prakse i Sveučilišnoj bolnici u Beču sudjelovalo je 118 ambulantnih ispitanika oba spola u dobi 30-60 godina sa sindromom izgaranja. Ispitanici su imali umjeren stupanj sindroma s emocionalnom iscrpljenošću i smanjenim osobnim sposobnostima/postignućima (*Maslach Burnout Inventory*, MBI-D), uključujući najmanje tri simptoma stresa i jedan simptom narušenog spolnog života koji su procijenjeni numeričkim analognim skalama (*Numerical Analogue Scales*, NASs). Pacijenti s općim anksioznim poremećajima i težim simptomima depresije su isključeni. Tijekom 12 tjedana ispitanici su dobivali 400 mg biljnog ekstrakta (prije doručka i ručka po 200 mg). MBI-D vrijednosti koje ukazuju na emocionalnu iscrpljenost su konstantno smanjivane tijekom tretmana. Simptomi iscrpljenosti i stresa su se značajno smanjili krajem prvog tjedna te nastavili isti trend do kraja studije. Nadalje, poboljšanje je uočeno pri procjeni raspoloženja mjenog kao „gubitak radosti“ i „gubitak volje za životom“ (*Perceived Stress Questionnaire*, PSQ), što je ukazalo na smanjenu sklonost depresiji povezanoj sa stresom (91).

#### **4.3.3. Kognitivne funkcije**

Adaptogeni su biljke nespecifičnog djelovanja koje olakšavaju prilagodbu organizma na stres i psihičku iscrpljenost. ADAPT-232 je naziv za standardiziranu kombinaciju ekstrakata takvih biljaka: *Rhodiola rosea*, *Schisandra chinensis* i *Eleutherococcus senticosus*. Provedena je klinička studija s ciljem procijene učinka jednokratne doze ove kombinacije biljaka na mentalne performanse umornih osoba poput pažnje, brzine i točnosti. Studija je dizajnirana kao dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana. Uključivala je 40 zdravih žena (20-68 godina) koje su tijekom dugog razdoblja bile pod stresom. Skupina A dobila je jednokratno tabletu od 270 mg ADAPT-232, a skupina B placebo tabletu sličnog izgleda. Korišteni biljni pripravak standardiziran je na 0,32 % salidrozida, 0,5 % rozavina, 0,05 % tirozola, 0,37 % shisandrina, 0,24 %  $\gamma$ -shisandrina i 0,15 % eleuterozida B i D. Za vrijeme ispitivanja žene nisu smjele piti kavu, a dan prije intervencije bila im je zabranjena konzumacija alkohola i napitaka s kofeinom. Prvog dana ujutro sudionice su riješile prvi psihometrijski test. Drugog dana ujutro i poslijepodne ponovno su napravljeni testovi, uz pretpostavku da se poslijepodne povećao umor sudionica. Trećeg dana poslijepodne ispitanice su uzele tabletu ADAPT-232 ili placebo te su nakon dva sata ponovljeni testovi i praćeni učinci. U usporedbi s placebo, u ADAPT-232 skupini je zabilježena veća pažnja, brzina i točnost prilikom izvođenja kognitivnih zadataka u vremenski ograničenom razdoblju.

Dodatno, u ispitivanoj skupini je bilo manje grešaka u testovima u odnosu na placebo skupinu. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave, a u obje skupine prijavljene su nuspojave koje su uključivale pospanost i hladne ekstremitete. Na temelju dobivenih rezultata, može se zaključiti da jednokratno uzeta kombinacija ekstrakata ružičastog žednjaka, shisandre i sibirskog ginsenga poboljšava kognitivne funkcije umornih ljudi (92).

Statistički značajno poboljšanje kognitivnih i fizičkih funkcija nakon uzimanja pripravka koji sadrži ružičasti žednjak zabilježeno je i u studiji provedenoj na 120 odraslih osoba s fizičkim i kognitivnim nedostacima u dobi 50-89 godina. Sudionici su podijeljeni u dvije skupine, s različitim režimom doziranja. Tijekom 12 tjedana, jedna skupina od 60 ispitanika dobivala je nakon doručka dvije kapsule pripravka Vigodana® koji sadrži ekstrakt ružičastog žednjaka, vitamine i minerale. Druga skupina dobivala je jednu kapsulu istog pripravka nakon doručka, a jednu nakon ručka tijekom istog vremenskog razdoblja. Na početku ispitivanja, nakon šest tjedana tretmana i na kraju ispitivanja praćene su kognitivne smetnje poput manjka koncentracije, zaboravljivosti, smanjenog pamćenja, osjetljivosti na stres i iritabilnosti. Nadalje, testirane su i fizičke smetnje kao što su iscrpljenost, smanjena motivacija, pospanost, smanjen libido i poremećaji spavanja. Za vrijeme studije nisu zabilježene nuspojave. Nakon 12 tjedana, došlo je do značajnog poboljšanja kognitivnih i fizičkih funkcija u obje skupine, a poboljšanje je bilo izraženije u skupini koja je uzimala dvije kapsule biljnog pripravka nakon doručka (93).

Concerto i suradnici (94) proveli su studiju u kojoj se istraživao učinak ružičastog žednjaka na neuroplastičnost, koja podrazumjeva sposobnost mozga da se reorganizira formirajući nove neuronske veze tijekom života te na taj način omogućuje neuronima da nadoknade ozljede ili posljedice degenerativnih bolesti. Ispitivan je učinak unosa jedne doze ekstrakta vrste *Rhodiola rosea* (RRE) na učinke inducirane transkranijalnom stimulacijom motoričkog korteksa u ljudi. Dvadeset osam zdravih dobrovoljaca uzimalo je 500 mg RRE ili placebo. Akutni unos RRE spriječio je promjene neuralne plastičnosti inducirane katodnom transkranijalnom stimulacijom istosmjernom strujom, dok nije utjecao na kortikalnu ekscitabilnost. Rezultati su ukazali da jedna oralna doza ekstrakta vrste *Rhodiola rosea* modulira kortikalnu plastičnost u ljudi i tako prevenira smanjenje učinkovitosti sinapsi. Budući da se pogoršanje sinaptičke plastičnosti hipokampusa povezuje s nastankom depresije, zaključeno je da bi se adaptogeni i antidepresivni učinci ekstrakta ružičastog žednjaka mogli temeljiti na modulaciji moždane plastičnosti.



## 5. RASPRAVA

U ovom preglednom radu odabrano je 17 kliničkih studija koje su istraživale djelotvornost Pasiflorine zeleni kod anksioznosti i nesanice. Pokazalo se da je pasiflora učinkovita kod generaliziranog anksioznog poremećaja, usporedivo s oksazepamom, te da može smanjiti preoperativnu anksioznost bez izazivanja sedacije ili utjecaja na psihomotorne funkcije. Dobiveni su također obećavajući rezultati kod nesanice, ovisnosti o opijatima i poremećaja pažnje s hiperaktivnošću u djece. No, zbog nedostataka i ograničenja navedenih studija, ne može se govoriti o zadovoljavajućoj razini dokaza. Studije su rađene na nedovoljnom broju ispitanika, često izostaju opisi randomizacijskih i slijepih protokola te nema dostatnih podataka o biljnom pripravku. Naime, biljni pripravak nije standardiziran na udio terapijski aktivnih tvari, nema podataka o otapalu za ekstrakciju i odnosu droge i otapala (95). Iako se odgovornost za navedene učinke uglavnom pripisuje flavonoidima i u tragovima prisutnim alkaloidima te njihovoj sposobnosti interakcije s GABA sustavom (15), još uvijek nema dostatnih dokaza o mehanizmu djelovanja. Stoga su potrebna daljnja neklinička i klinička istraživanja standardiziranih ekstrakata pasiflore u različitim dozama i kroz duže razdoblje, u usporedbi s konvencionalnim lijekovima.

Za razmatranje anksiolitičkog i sedativnog djelovanja Odoljenovog korijena odabrano je 36 kliničkih studija te jedna retrospektivna studija i jedna meta-analiza. Najviše je istraživanja nesanice, uključujući nesanicu neorganskog podrijetla, kod nekih bolesti i stanja te u zdravih ispitanika. Ustanovljeno je da pripravci s odoljenom ili kombinirani pripravci povoljno djeluju kod nesanice, stresa, generaliziranog anksioznog poremećaja te nemira i disomnije u djece. Istraživanja su također pokazala da nema utjecaja na kognitivne i psihomotoričke funkcije zdravih osoba. Odoljen je među najprimjenjivijim i najistraženijim biljnim sedativima i anksioliticima. Brojni su klinički dokazi o učinkovitosti i sigurnoj primjeni odoljena, a prisutnu nekonzistentnost rezultata neki autori pripisuju različitom fitokemijskom sastavu ispitivanih ekstrakata te izraženoj nestabilnosti valepotrijata koji se ne uzimaju u obzir pri kvantifikaciji biljne droge (95).

U okviru istraživanja ružičastog žednjaka odabrano je 15 studija koje su ispitivale utjecaj na anksiozne poremećaje, kognitivne sposobnosti te na psihičku iscrpljenost i bezvoljnost kao posljedice stresa. Dobiveni su vrlo obećavajući rezultati koji ukazuju da bi ova biljka mogla biti vrlo korisna kod blage tjeskobe, blage do umjerene depresije te da može poboljšati cjelokupno raspoloženje (23). Odgovornost za navedene učinke pripisuje se rozavinima i salidrozidu, a pretpostavljeni mehanizmi djelovanja uključuju moduliranje ključnih medijatora odgovora na stres i osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (96, 97). Rezultati

svakako podupiru adaptogena svojstva ružičastog žednjaka u smislu nespecifičnog olakšavanja prilagodbe organizma na stres i psihičku iscrpljenost. Dosadašnje spoznaje su dobra podloga za daljnja, dobro dizajnirana i dugotrajnija klinička istraživanja, s većim brojem ispitanika.

## 6. ZAKLJUČCI

U suvremenoj fitoterapiji biljni pripravci koji sadrže Pasiflorinu zelen svrstavaju se među učinkovite biljne sedative i anksiolitike, s dobrim sigurnosnim profilom. Rezultati kliničkih istraživanja podupiru njihovu primjenu kod generaliziranog anksioznog poremećaja, preoperativne anksioznosti, nesanice, poremećaja pažnje s hiperaktivnošću u djece i ovisnosti o opijatima. No, još uvijek nije postignuta dovoljna razina dokaza, pa se indikacije temelje na dugotrajnoj uporabi. Pripravci na bazi Pasiflorine zeleni prisutni na tržištu Europske unije se registriraju kao tradicionalni biljni lijekovi za ublažavanje mentalnog stresa i kao pomoć kod nesanice. Pasiflora se nalazi i u obliku dodataka prehrani te se vrlo često kombinira s drugim biljkama sličnog djelovanja, poput odoljena ili matičnjaka.

Odoljenov korijen je najistraživanija biljna droga među prirodnim sedativima. Kao i u slučaju Pasiflorine zeleni, Odoljenov korijen i eterično ulje dobiveno destilacijom mogu se za iste indikacije registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi na temelju dugotrajne uporabe. No, razina kliničkih dokaza za suhi ekstrakt dobiven ekstrakcijom 40-70 %-tnim etanolom (DER 3-7.4:1) omogućuje njegovu registraciju u kategoriji biljnog lijeka s provjerenom medicinskom uporabom s indikacijom za ublažavanje blage živčane napetosti i poremećaja spavanja (400-600 mg najviše 4 puta na dan). Općenito, kliničke studije podupiru sedativna i anksiolitička svojstva odoljena koja se temelje na interakciji s GABA neurotransitorskim receptorskim sustavom.

Pripravci koji sadrže suhi ekstrakt ružičastog žednjaka dobiven ekstrakcijom 67-70 %-tnim etanolom (DER 1.5-5:1) mogu se registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi za privremeno ublažavanje simptoma stresa, poput umora i osjećaja slabosti. Rezultati kliničkih istraživanja opravdavaju navedenu indikaciju te ukazuju na mogući anksiolitički učinak ružičastog žednjaka.

Iako je razvidan medicinski potencijal i dobar sigurnosni profil navedenih biljnih anksiolitika, razina kliničkih dokaza još uvijek nije zadovoljavajuća. Potrebno je razjasniti mehanizme djelovanja te provesti veće, dobro dizajnirane i kontrolirane studije koje će dati nedvojbene dokaze učinkovitosti i sigurnosti.

## 7. LITERATURA

1. Fajemiroye JO, da Silva DM, de Oliveira DR, Costa EA. Treatment of anxiety and depression: medicinal plants in retrospect. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:198-215.
2. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* 2010; doi: 10.1186/1475-2891-9-42.
3. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada 2015, str. 666-667.
4. Nirmala T, Mahalakshmi G, Samundeswari R, Sivassoupramanien D, Vimalavathini R, Kavimani S. A systematic review on herbs exhibiting anxiolytic activity. *Int J Pharm Res Rev* 2015;4:56-61.
5. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:841-860.
6. Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Yuxin Li Y, Li B. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4):481-493.
7. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency, 2014.
8. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. European Medicines Agency, 2016.
9. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. European Medicines Agency 2012.
10. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. *J Ethnopharmacol* 2004;94(1):1-23.
11. Patel SS, Verma NK, Gauthaman K. *Passiflora incarnata* Linn: A review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Pharmacog Rev* 2009;3:186-192.
12. Wichtl M. Herbal drugs and Phytopharmaceuticals. *Medpharm* 2004, str. a) 430-433., b) 630-634.
13. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. *European Pharmacopoeia* 10th Edition, Council of Europe, Strasbourg 2019.
14. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCP). Monographs on the medicinal uses of plant drugs. ESCP 1997, str. a) 360-364.; b) 539-546.

15. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res* 2011;26:838-843.
16. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci* 2017;10(3):96-100.
17. Kuštrak D. Farmakognozija - Fitofarmacija. Golden marketing – Tehnička knjiga, 2005, str. 354-358.
18. Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med* 2008;74(1):19-24.
19. Becker A, Felgentreff F, Schröder H, Meier B, Brattström A. The anxiolytic effects of a valerian extract is based on valerenic acid. *BMC Complem Altern Med* 2014; <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-267>.
20. Marchev AS, Dinkova-Kostova AT, György Z, Mirmazloum I, Aneva IY, Georgiev MI. *Rhodiola rosea* L.: from golden root to green cell factories. *Phytochem Rev*, 2016;15:515-536.
21. Buchwald W, Mordalski R, Kucharski WA, Gryszczyńska a, Adamczak A, Effect of fertilization on rosenroot yiel and content of active compounds. *Acta Sci Pol Hortorum Cultus* 2015;14:109–121.
22. Anghelescu IG, Edwards D, Seifritz E, Kasper S. Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018; 22(4):242-252.
23. Konstantinos F, Heun R. The effects of *Rhodiola rosea* supplementation on depression, anxiety and mood – A systematic review. *Glob Psychiatr* 2020;3:72-82.
24. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):363-367.
25. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency 2014.
26. Schulz H, Jobert M, Hübner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine* 1998;5(6):449-458.

27. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anest. Analg* 2008;106:1728-1732.
28. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anaesthesia. *J Anesth* 2012;26:39-44.
29. Rokhtabnak F, Ghodraty MR, Kholdebarin A, Alizadeh SSS, Koleini ZS, Zamani MM, Pournajafian A. comparing the effect of preoperative administration of melatonin and *Passiflora incarnata* on postoperative cognitive disorders in adult patients undergoing elective surgery. *Anesth Pain Med* 2016; doi: 10.5812/aapm.41238.
30. Kaviani N, Tavakoli M, Tabanmehr MR, Havaei RA. The efficacy of *Passiflora incarnata* Linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *J Dent (Shiraz)* 2013;14(2):68-72.
31. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22:e95-101;doi: 10.4317/medoral.21140.
32. Meier S, Haschke M, Zahner C, Kruttschnitt E, Drewe J, Liakoni E, Hammann F, Gaab J. Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men - An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine* 2018;39:85-92.
33. Gibbert J, Kreimendahl F, Lebert J, Rychlik R, Trompetter I. Improvement of stress resistance and quality of life of adults with nervous restlessness after treatment with a Passion flower dry extract. *Complement Med Res* 2017;24(2):83-89.
34. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Therapeutics* 2001;26:369-373.
35. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res* 2011;25:1153-1159.
36. Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2013;45(1):34-39.

37. Lemoine P, Bablon JC, Da Silva C. A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. *Complement Therap Med* 2019;45:104-108.
38. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35(1):29-35.
39. Akhondzadeh S, Mohammadi M, Momeni F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy* 2005;2:609-614.
40. Trompetter I, Krick B, Weiss G. Herbal triplet in treatment of nervous agitation in children. *Wien Med Wochenschr* 2013;163(3-4):52-57.
41. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency 2016.
42. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency 2016.
43. Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 2002;16(1):23-27.
44. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002;16(7):650-654.
45. Pinheiro MLP, Alcântara Carlos EP, de Moraes M, de Andrade ED. *Valeriana officinalis* L. for conscious sedation of patients submitted to impacted lower third molar surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth study. *J Pharm Bioallied Sci* 2014;6(2):109-114.
46. Ahmadi M, Khalili H, Abbasian L, Ghaeli P. Effect of valerian in preventing neuropsychiatric adverse effects of efavirenz in hiv-positive patients: a pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Pharmacother* 2017;51(6):457-464.
47. Melzer J, Schrader E, Brattström A, Schellenberg R, Saller R. Fixed herbal drug combination with and without butterbur (Ze 185) for the treatment of patients with somatoform disorders: randomized, placebo-controlled pharmaco-clinical trial. *Phytother Res* 2009;23(9):1303-1308.
48. Keck ME, Nicolussi S, Spura K, Blohm C, Zahner C, Drewe J. Effect of the fixed combination of valerian, lemon balm, passionflower, and butterbur extracts (Ze 185) on

- the prescription pattern of benzodiazepines in hospitalized psychiatric patients-A retrospective case-control investigation. *Phytother Res* 2020;34(6):1436-1445.
49. Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 1985;2:144-148.
  50. Balderer G, Borbély AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;87(4):406-409.
  51. Kohnen R, Oswald WD. The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 1988;21(6):447-448
  52. Lindahl O, Lindwall L. Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;32(4):1065-1066.
  53. Palmieri G, Contaldi P, Fogliame G. Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes, *Nat Sci Sleep* 2017;9:163-169.
  54. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):260-268.
  55. Schulz H, Stolz C, Müller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994;27(4):147-151.
  56. Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytoth Res* 2004;18:831-836.
  57. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.
  58. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia - a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002;7(11):480-486.
  59. Dorn M. Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7(2):79-84.



60. Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med* 2003;11(4):215-222.
61. Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. *Sci World J* 2008;8:411-420.
62. Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 2009;10(3):319-328.
63. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007;21(9):847-851.
64. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware C, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005;28(11):1465-1471.
65. Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother Res* 2001;15(6):549-551.
66. Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(4):197-207.
67. Oxman AD, Flottorp S, Håvelsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Austvoll-Dahlgren A, Carling C, Pallesen S, Bjorvatn B. A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia. *PLoS One* 2007; doi: 10.1371/journal.pone.0001040.
68. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2010;11(6):505-511.
69. Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore Jr DF, Mattar BI, Lavasseur BI, Rowland Jr KM, Zon RT, Lelindqwister NA, Nagargoje GG, Morgenthaler TI, Sloan JA, Loprinzi CL. The use of *Valeriana officinalis* (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *J Support Oncol* 2011;9(1):24-31.

70. Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause*. 2011;18(9):951-955.
71. Mineo L, Concerto C, Patel D, Mayorga T, Paula M, Chusid E, Aguglia E, Battaglia F. Valeriana officinalis root extract modulates cortical excitatory circuits in humans. *Neuropsychobiology* 2017;75(1):46-51.
72. Roh D, Jung JH, Yoon KH, Lee CH, Kang LY, Lee SK, Shin K, Kim DH. Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2019;33(4):939-948.
73. Müller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 2006;13(6):383-387.
74. Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78(1):57-64.
75. Hallam KT, Olver S, McGrath C, Norman TR. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2003;18(8):619-625.
76. Thomas K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Chuang HM, Bohnert K. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. *Acc Anal Prevent* 2016;92:240-244.
77. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. European Medicines Agency 20162.
78. Yu HL, Zhang PP, Zhang C, Zhang X, Li ZZ, Li WQ, Fu AS. Effects of *Rhodiola rosea* on oxidative stress and negative emotional states in patients with obstructive sleep apnea. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019;33(10):954-957.
79. Bangratz M, Abdellah SA, Berlin A, Blondeau C, Guilbot A, Dubourdeaux M, Lemoine P. A preliminary assessment of a combination of rhodiola and saffron in the management of mild-moderate depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1821-1829.
80. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The effects of *Rhodiola rosea* L. extract on anxiety, stress, cognition and other mood symptoms. *Phytother Res* 2015;29(12):1934-1939.

81. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med* 2008;14(2):175-180.
82. Edwards D, Heufelder A, Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS 1375 in subjects with life-stress symptoms--results of an open-label study. *Phytother Res* 2012;26(8):1220-1225.
83. Lekomtseva Y, Zhukova I, Wacker A. *Rhodiola rosea* in subjects with prolonged or chronic fatigue symptoms: results of an open-label clinical trial. *Complement Med Res* 2017;24(1):46-52.
84. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med* 2009;75(2):105-112.
85. Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Korovin YP, Khristich MP, Roslyakova NA, Wikman G. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine* 2003;10(2-3):95-105.
86. Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine* 2000;7(2):85-89.
87. Spasov AA, Mandrikov VB, Mironova IA. The effect of the preparation rodakson on the psychophysiological and physical adaptation of students to an academic load. *Eksp Klin Farmakol* 2000;63(1):76-78.
88. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue--a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* 2000;7(5):365-371.
89. Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. *Rhodiola rosea* for mental and physical fatigue in nursing students: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; doi: 10.1371/journal.pone.0108416.
90. Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2012;29:12:70.

91. Ross SM. Burnout: A Multicenter Exploratory Clinical Trial With a Proprietary Extract of *Rhodiola rosea* in Patients With Burnout Syndrome. *Holist Nurs Pract* 2018; 32(6):336-339.
92. Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, APanossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine* 2010;17(7):494-499.
93. Fintelmann V, Gruenwald J. Efficacy and tolerability of a *Rhodiola rosea* extract in adults with physical and cognitive deficiencies. *Adv Ther* 2007;24(4):929-939.
94. Concerto C, Infortuna C, Muscatello MRA, Bruno B, Zoccali R, Chusid , Aguglia E, Battaglia F. Exploring the effect of adaptogenic *Rhodiola rosea* extract on neuroplasticity in humans *Complement Ther Med* 2018;41:141-146.
95. 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; doi: 10.1177/2515690X20967323
96. Zhong Z, Han J, Zhang J, Xiao Q, Hu J, Chen L. Pharmacological activities, mechanisms of action, and safety of salidroside in the central nervous system. *Drug Des Devel Ther* 2018;12: 1479-1489.
97. Anghelescu IG, Edwards D, Seifritz E, Kasper S. Stress management and the role of *Rhodiola rosea*: a review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018;22(4):242-252.