

# Ljekarničko savjetovanje kod reakcije na stres

---

**Didić, Valerija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*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:163:505192>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-24**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Ljekarničko savjetovanje kod reakcije na stres

---

**Didić, Valerija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*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:163:505192>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Valerija Didić

**LJEKARNIČKO SAVJETOVANJE KOD  
REAKCIJE NA STRES**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof .dr.sc. Miroslav Herceg, prim.dr.med.spec.psihijatar,  
subspec.biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 17. veljače 2023. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

2. izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 70 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega, prim. dr. med. spec. psihijatra, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije.

Hvala mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći, pristupačnosti i susretljivosti tijekom izrade ovog rada.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je utvrditi koje su stvarne mogućnosti ljekarničkog savjetovanja osoba koje pate od mentalnih tegoba uzrokovanih stresom u Hrvatskoj, izuzev poremećaja usnivanja i spavanja. U radu je prikazano kojim bezreceptnim lijekovima i dodacima prehrani, izuzev homeopatije, za tu namjenu hrvatski ljekarnik trenutno raspolaže u svom radu.

**Ispitanici i metode:** U ovom specijalističkom radu korištena je znanstvena i stručna literatura iz područja medicine i (fito)farmacije. Prikupljeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja baza podataka kao što su Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar, a važan izvor informacija bile su i internet stranice poput Europske agencije za lijekove i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode.

**Rezultati:** Ljekarnik zaposlen u javnim ljekarna u Republici Hrvatskoj u svrhu samoliječenja psihičkih posljedica djelovanja stresa na organizam može savjetovati uzimanje nekog od ukupno samo tri bezreceptna lijeka. Broj dodataka prehrani i aromaterapijskih proizvoda koji mogu biti dobra potpora očuvanju mentalnog zdravlja daleko je veći. Pri samoliječenju određenih skupina pacijenata kao što su djeca, trudnice i dojilje, ljekarnici raspolažu s vrlo malim brojem pripravaka koje mogu ponuditi.

**Zaključak:** Psihičke posljedice djelovanja stresa na organizam mogu biti razne. Osobe koje odluče potražiti pomoć često se prvo obrate ljekarnicima u javnim ljekarnama, od kojih se očekuje da učinkovitom komunikacijom procijene je li samoliječenje za njih sigurno, te ako je tako mogu savjetovati uzimanje bezreceptnih lijekova ili dodataka prehrani. Aromaterapija, te uzimanje adaptogena i probiotika, često su nedovoljno iskorištene opcije učinkovite borbe sa stresom. Njihova pravodobna, sigurna i učinkovita uporaba velike ovisi o kompetencijama ljekarnika koji mora neprekidno usvajati nova znanja i profesionalne vještine.

## **ABSTRACT**

**Purpose of the research:** The aim of this work was to determine the real potential of counseling by a pharmacist for people suffering from stress-related mental disorders in the Republic of Croatia, with the exception of falling asleep and sleep-through disorders. This work presents the OTC medicines and food supplements (except of homeopathic products) currently available to a Croatian pharmacist for this purpose.

**Subjects and methods:** This specialist paper is based on scientific and professional literature from fields of medicine and (phyto)pharmacy. The research articles collected are the result of a search in databases such as Pubmed, ScienceDirect and Google Scholar, while the websites of institutions such as the European Medicines Agency and the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices were also used as important sources of information.

**Results:** A pharmacist in a public pharmacy in the Republic of Croatia could recommend to a patient one of only three OTC available medications for self-treatment of the psychological effects of stress on the organism. The number of food supplements and aromatherapy products that can provide good support for maintaining mental health is far greater. Very few products are available to pharmacists for self-treatment of patient groups such as children or pregnant/breastfeeding women.

**Conclusion:** There are a variety of psychological effects of stress on the organism. Individuals who decide to seek help often first consult a community pharmacist, who is expected to determine through effective communication whether or not self-treatment is safe for these patients and, if deemed safe, recommend the use of certain OTC medicines or food supplements. Aromatherapy, adaptogens and probiotics are often underutilized options for effective stress relief. Their timely, safe and effective use depends largely on the competencies of the pharmacist, who must continually acquire new professional knowledge and skills.

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	I
<b>ABSTRACT</b> .....	II
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA RADA</b> .....	1
1. 1. Definiranje stresora i stresa.....	1
1.2. Mentalni poremećaji uzrokovani stresom.....	3
1.2.1. Akutna reakcija na stres.....	4
1.2.2. Posttraumatski stresni poremećaj .....	4
1.2.3. Poremećaj prilagodbe .....	6
1.3. Stresori koji mogu bitno utjecati na mentalno zdravlje pacijenata u Hrvatskoj .....	7
1.4. Učinkovita komunikacija zdravstvenih djelatnika .....	9
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	12
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	13
3.1. Definiranje mogućnosti ljekarničkog savjetovanja kod samoliječenja reakcije na stres.....	13
3.2. Fitoterapija kod reakcije na stres.....	15
3.2.1. <i>Valeriana officinalis</i> L., Valerianiaceae -odoljen.....	16
3.2.2. <i>Passiflora incaranta</i> L., Passifloraceae - pasiflora.....	18
3.2.3. <i>Crocus sativus</i> L., Iridaceae - šafran .....	20
3.2.4. <b>Melissa officinalis</b> L., Lamiaceae - matičnjak.....	22
3.2.5. <i>Humulus Lupulus</i> L., Cannabaceae - hmelj.....	23
3.2.6. <i>Rhodiola rosea</i> L., Crassulaceae - ružičasti žednjak.....	24
3.2.7. <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, Araliaceae - ginseng.....	27
3.2.8. <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim, Araliaceae - eleuterokok.....	28
3.2.9. <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal, Solanaceae - ashwagandha .....	29
3.3. Aromaterapija kod reakcije na stres.....	30
3.3.1. <i>Lavandula angustifolia</i> Miller, Lamiaceae - prava lavanda.....	30
3.3.2. <i>Citrus aurantium</i> L., Rutaceae - gorka naranča.....	32
3.3.3. <i>Citrus sinensis</i> L., Rutaceae - slatka naranča.....	33
3.3.4. <i>Citrus bergamia</i> Riso et Poit., Rutaceae - bergamot.....	34
3.3.5. <i>Citrus reticulata</i> Blanco, Rutaceae - mandarina.....	34



<b>4. RASPRAVA</b> .....	35
4.1. Uloga ljekarnika u savjetovanju osoba s reakcijama na stres.....	35
4.2. Bezreceptni lijekovi koji mogu biti preporuka kod samoliječenja reakcije na stres.....	36
4.2.1. Biljni lijekovi.....	36
4.2.2. Tradicionalni biljni lijekovi.....	37
4.3. Dodaci prehrani koji mogu biti preporuka kod liječenja reakcije na stres.....	38
4.3.1. Dodaci prehrani koji sadrže djelatne tvari biljnog porijekla.....	39
4.3.2. Dodaci prehrani koji sadrže vitamine B skupine.....	40
4.3.3. Dodaci prehrani koji sadrže magnezij .....	41
4.3.4. Dodaci prehrani koji sadrže L-triptofan.....	42
4.3.5. Dodaci prehrani koji sadrže psihobiotike.....	43
4.4. Aromaterapijski proizvodi.....	44
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	45
<b>6. LITERATURA</b> .....	47
<b>7. POPIS KRATICA</b> .....	62
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	63

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA RADA

## 1. 1. Definiranje stresa i stresora

Riječ stres česta je u svakodnevnoj komunikaciji među ljudima, uglavnom bez jasno definiranog značenja. Svaka osoba stres definira na neki svoj osobiti način, što je u skladu s definicijom tog pojma od strane psihologa. Postoji više načina definiranja stresa u ljudi, a najpoznatija je teorija Richarda S. Lazarusa i njegovih suradnika. Stres se prema tom modelu definira kao sklop emocionalnih, tjelesnih (fizioloških) i/ili bihevioralnih reakcija do kojih dolazi kad neki događaj procijenimo opasnim i/ili uznemirujućim, odnosno kao sklop psihičkih i tjelesnih reakcija na stresor koji pred nas postavlja zahtjeve kojima ne možemo udovoljiti (1).

Prema istoj teoriji stresor ili izvor stresa je jedan ili više događaja za koje procjenjujemo da ugrožavaju: naš život ili život nama važnih ljudi, materijalna dobra, samopoštovanje i sl., odnosno kao događaj koji smatramo da može izmijeniti uobičajeni tijek našeg života (1). Tako stresori mogu biti i sretni događaji koji mijenjaju našu svakodnevicu, pa se život bez stresa čini nemogućim.

Stres se može podijeliti na akutni i kronični. U akutnom stresu, stresni se odgovor organizma aktivira kroz kratko vrijeme kao reakcija na privremeni, odnosno kratkotrajni stresor. Kod iznimno jakih stresora akutni stres može imati dugotrajne posljedice na organizam. Kod kroničnog stresa pretjerana i neprekidna aktivacija stresnog obrambenog sustava dugotrajna je i dovodi do simptoma kao što su: kronični umor, napetost mišića, škripanje zubima, glavobolje, gastrointestinalne i kardiovaskularne poteškoće, osipi, tegobe s pamćenjem, spavanjem, seksualna disfunkcija, promjene apetita i tjelesne težine, osjećaj preopterećenosti, tjeskoba, razdražljivost (2).

Kada je organizam izložen nekom stresoru razvija se kaskada događaja u čijem je središtu os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Hipotalamus preko kortikotropin-oslobađajućeg

hormona (CRH) djeluje na prednji dio hipofize, koja zatim oslobađa adrenokortikotropni hormon (ACTH). ACTH se luči u krv te krvožilnim sustavom dolazi do nadbubrežnih žlijezda koje zatim stvaraju kortizol i aldosteron. Kortizol ima važnu ulogu u regulaciji metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina, ali i imunološkog sustava. Aldosteron utječe na zadržavanje vode i soli, te tako povećava volumen cirkulirajuće krvi i povisuje krvni tlak. Djelovanje kortizola i aldosterona na organizam traje od nekoliko minuta do nekoliko sati. U prisustvu stresora srži nadbubrežnih žlijezda luče kateholamine: adrenalin i noradrenalin. Kada je organizam izložen stresoru osjetilni organi šalju informacije u amigdalnu, temporalni dio mozga zadužen za stvaranje i procesuiranje emocija.

Stres prate uglavnom negativni osjećaji (ljutnja, strah, tuga, bijes), koji utječu na tjelesne funkcije putem autonomnog živčanog sustava. Amigdala ima ključnu ulogu u prepoznavanju straha, odnosno opasnosti određene situacije. Procesuiranjem emocija razvijaju se fiziološke reakcije koje pripremaju organizam da se lakše suoči sa opasnosti, takozvani „borba ili bijeg“ odgovor organizma. Noradrenalin u akutnom stresu započinje niz metaboličkih procesa koji omogućavaju veću raspoloživost energije vitalnim organima. Tako utječe na kardiovaskularnu aktivaciju, davanje elana, volje, motivacije, usporava se rad probavnog sustava, izoštravaju se osjetila i osigurava se dodatna energija eventualno potrebna organizmu oslobađanjem glukoze i masnih kiselina u krvotok.

U stvarno opasnim situacijama ovakvi procesi pomažu u preživljavanju, no kada organizam učestalo na isti način reagira i na svakodnevne, po život manje opasne situacije, iscrpljuje se i dolazi do pogoršanja fizičkog ili mentalnog zdravlja. Pad razine noradrenalina u kroničnom stresu dovodi do umora, tromosti, pasivnosti te niza tjelesnih simptoma vezanih za poremećaj simpatičkog sustava. Pad koncentracije dopamina u kroničnom stresu dovodi do smanjenja ugođe, poremećaja koncentracije, pada motivacije, te se javljaju psihotički simptomi s paranoidnim idejama, osjećajem progonjenosti i sumnjičavosti. Serotonin je odgovoran za

osjećaj ugone, sreće, spokoja, zaštićenosti, a pad njegove koncentracije dovodi do iritabilnosti, agresivnosti, nesanice, depresivnosti, umora, straha, impulzivnosti, suicidalnosti. GABA je glavni je inhibitorski neurotransmiter u CNS-u i ključna je za normalnu funkciju mozga. Ako je ravnoteža GABA poremećena, javljaju se stanja poput depresije, sedacije, anksioznosti, mogu se pojaviti nemir i nesanica. Stres oštećuje GABA-ergičku inhibiciju reduciranjem broja receptora i smanjenjem njihove osjetljivosti (2,3).

U akutnoj reakciji na stres, nakon inicijalne faze alarma slijedi faza adaptacije. U prvoj fazi adaptacije, fazi otpora, kateholamini stvoreni tijekom faze „alarma“ stimuliraju hipotalamus na sekreciju CRH, vazopresina i drugih neuropeptida, koji stimuliraju hipofizu na lučenje prolaktina i ACTH. ACTH potiče nadbubrežnu žlijezdu na sekreciju kortizola koji povratnom spregom inhibira kateholamine i sve neurohormone osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda preko glukokortikoidnih receptora.

Druga faza adaptacije ili faza iscrpljenosti u kojoj dolazi do trajnog oštećenja homeostatskih mehanizama, nastaje u slučajevima kada je stresor prejak, opetovan ili ako stres predugo traje. Visoka razina i dugotrajna kontinuirana sekrecija kortizola dovodi do tzv. „degenerativne kaskade“ s oštećenjem neurona i atrofijom u području hipokampusa što rezultira gubitkom pamćenja i razvojem sindroma demencije. Hipersenzitivnost glukokortikoidnih receptora dovodi do pojačane „feed-back“ inhibicije kortizola. Kao posljedica pada koncentracije kortizola izostaje inhibicija simpatičke aktivnosti što dovodi do perzistencije kroničnog stresa, nastankom „burn-out“ reakcija, niza psihosomatskih bolesti te posttraumatskog stresnog poremećaja (3).

## **1.2. Mentalni poremećaji uzrokovani stresom**

Način na koji će pojedina osoba odgovoriti na stres kojem je izložena ovisi o biološkim i psihološkim karakteristikama osobe, ali i prethodnim iskustvima te ranijim traumama koje je

osoba doživjela. Loša adaptacija pojedinca na stresor kojem je izložen može dovesti do psihijatrijskih poremećaja. Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija (MKB-10), takve poremećaje uzrokovane stresom dijeli na: akutnu stresnu reakciju, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i poremećaj prilagodbe (4).

Reakcija na teški stres i poremećaji prilagodbe su kategorija mentalnih poremećaja koja uključuje poremećaje prepoznatljive na osnovi simptoma i tijeka poremećaja i na temelju postojanja uzročnih utjecaja, odnosno stresora. Stresni događaj ili trajne neugodne okolnosti najvažniji su i primarni čimbenik bez kojih se poremećaj ne bi niti pojavio.

### **1.2.1. Akutna reakcija na stres MKB F43.0**

Akutna reakcija na stres je prolazni poremećaj koji se razvija kao odgovor na intenzivan fizički i mentalni stres. Simptomi se obično javljaju nekoliko minuta nakon djelovanja stresora i nestaju tijekom dva do tri dana, a često mogu nestati i za nekoliko sati, prema opisu MKB-10. Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti (DSM-IV) trajanje poremećaja definira razdobljem od 3 dana do mjesec dana (5). U simptomima ove dijagnoze MKB-10 opisuje početno stanje zbunjenosti s nešto suženom svijesti i suženjem pažnje, nesposobnost razumijevanja podražaja i dezorijentaciju. Od autonomnih simptoma često su prisutni tahikardija, znojenje, crvenjenje. U kojoj mjeri će se akutna stresna reakcija kod pojedine osobe izložene stresoru javiti ovisi o osobnoj ranjivosti, odnosno vulnerabilnosti i sposobnosti savladavanja stresa svakog pojedinca (4).

### **1.2.2. Posttraumatski stresni poremećaj MKB F43.1.**

Posttraumatski stresni poremećaj je poremećaj koji se može javiti nakon izlaganja ekstremnom traumatskom događaju. Traumatski događaj može biti izloženost stvarnoj smrti ili prijetnji smrti, ozbiljnoj ozljedi ili ugrožavanju fizičkog integriteta na druge načine. Česti primjeri takvih događaja su vojne borbe, seksualno nasilje, pljačke, otmice, saobraćajne nesreće, prirodne

katastrofe i dijagnosticiranje po život opasne bolesti. Traumatski događaj može ostaviti posljedice na osobe koje mu same svjedoče, ali i na osobe koje saznaju da se takav događaj dogodio njima bliskoj osobi.

Tipična obilježja posttraumatskog stresnog poremećaja uključuju epizode ponovnog proživljavanja traume s kratkoročnim sjećanjima koja se nameću, snovima ili noćnim morama, stalnog izbjegavanja aktivnosti i okolnosti koje podsjećaju na traumu (4). Posljedica izloženosti traumi su trajni simptomi povećane pobuđenosti živčanog sustava u smislu nesanice, napetosti, pretjerane reakcije prestrašenosti, odvojenosti o ostalih ljudi i nereagirane na okolinu. Anksioznost i depresija često su udružene s već spomenutim simptomima i znakovima, a suicidalne ideje nisu rijetkost (4). Neke osobe navode osjećaj razdražljivosti, izljeva bijesa, teškoće koncentriranja ili ispunjavanja zadataka (5). Osobe s posttraumatskim stresnim poremećajem često opisuju osjećaj krivnje jer su preživjele i izbjegavaju situacije i aktivnosti koje ih podsjećaju na traumu. Često se ponašaju autodestruktivno i impulzivno, povlače se iz društva te ulaze u bračne konflikte i gube radno mjesto. Klinička slika sa svim simptomima mora biti prisutna dulje od mjesec dana, a smetnje moraju izazvati klinički značajne smetnje ili oštećenje u socijalnom, radnom i drugim oblicima funkcioniranja (5). Tijek je različit ali u većini slučajeva može se očekivati oporavak. U manjem broju slučajeva stanje može imati kronični tijek i može prijeći u trajnu promjenu ličnosti (4).

Posttraumatski stresni poremećaj smatramo akutnim kada je trajanje simptoma kraće od tri mjeseca, a ako simptomi traju tri ili više mjeseci radi se o kroničnom poremećaju. Poremećaj s odgođenim početkom upućuje na to da je najmanje 6 mjeseci prošlo između traumatskog događaja i pojave simptoma, a mogu proći i godine (5).

Kod djece u traumatske doživljaje mogu se uključiti i razvojno neodgovarajuća spolna iskustva, a reakcija mora uključivati smetenost i agitirano ponašanje. Ružni snovi o događajima mogu se u nekoliko tjedana kod djece promijeniti u noćne more o čudovištima, spašavanju drugih osoba,

o osobnoj ugroženosti ili ugroženosti drugih. Mala djeca obično nemaju osjećaj da ponovo proživljavaju prošlost, ali proživljavanje traume se može javiti kroz ponavljajuću igru koja ju oponaša. Djeca često navode i fizičke simptome kao trboboľju i glavobolju (5).

Prevalencija posttraumatskog stresnog poremećaja kreće se od 1 do 14 %, dok studije rađene na kritičnom uzorku, kakav su primjerice vojni veterani, pokazale su prevalenciju 3 do 58 % (5).

### **1.2.3. Poremećaj prilagodbe MKB F43.2**

Poremećaj prilagodbe pojavljuje se u razdoblju adaptacije osobe na znatnu promjenu života ili stresni događaj u životu. Stresor može biti jedan događaj, kao npr. završetak ljubavnog odnosa ili bolan gubitak zbog nečije smrti, ili mogu postojati višestruki stresori kao što su poslovni i braćni problemi istovremeno. Stresan događaj može biti i specifićni razvojni događaj u životu kao što su polazak u školu, roditeljstvo ili umirovljenje.

Manifestacije poremećaja prilagodbe su različite i uključuju depresivno raspoloženje, anksioznost ili zabrinutost, osjećaj nesposobnosti savladavanja poteškoća, planiranja unaprijed ili ostajanja u sadašnjem stanju, kao i određeni stupanj onesposobljenosti u obavljanju svakodnevnih poslova (4). Subjektivne smetnje ili oštećenje funkcioniranja osoba koje pate od Poremećaja prilagodbe često dovode do slabijeg uspjeha u školi ili na poslu, te su povezani i s povećanim rizikom od pokušaja i poćinjenja samoubojstva.

Simptomi se moraju razviti unutar mjeseca od početka djelovanja stresora, a po definiciji Poremećaj prilagodbe mora nestati unutar 6 mjeseci od prestanka djelovanja stresora. No simptomi mogu trajati i dulje ako se javljaju kao odgovor na kronićni stresor, primjer kojeg je kronićno onesposobljavajuće zdravstveno stanje (5).

Poremećaji prilagodbe mogu se javiti u bilo kojoj dobi, a muškarci i žene jednako su zahvaćeni. U izvanbolničkim uvjetima postotak osoba s glavnom dijagnozom Poremećaja prilagodbe kreće se od približno 5 do 20 % (5).

Ako su simptomi koji upućuju na Poremećaj prilagodbe posljedica smrti bliske osobe onda se postavlja dijagnoza Žalovanje.

Poremećaji prilagodbe šifriraju se prema podtipu koji najbolje karakterizira prevladavajuće simptome. To su: podtip s depresivnim raspoloženjem (F43.20), podtip s anksioznošću (F43.28), podtip s miješanom anksioznošću i depresivnim raspoloženjem (F43.22), podtip sa smetnjama ophođenja (F43.24), podtip s miješanim smetnjama emocija i ponašanja (F43.25), te neodređen podtip Poremećaja prilagodbe (F43.9).

### **1.3. Stresori koji mogu bitno utjecati na mentalno zdravlje pacijenata u Hrvatskoj**

Pandemija Covida-19, veliki javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj, ostavila je bitne posljedice na fizičko i psihičko zdravlje ljudi. Novootkriveni koronavirus pod nazivom SARS-CoV-2, prvi put je otkriven u Wuhanu u Kini 31. prosinca 2019. kao uzrok teškog akutnog respiratornog sindroma, bolesti pod nazivom COVID-19. Uslijed brzog širenja bolesti u brojnim državama u isto vrijeme Svjetska je zdravstvena organizacija 13. ožujka 2020. godine proglasila početak nove pandemije koja se pokazala velikim izazovom za čovječanstvo u cjelini. Na ozbiljnost situacije u Hrvatskoj kazuje i podatak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji govori da na ljestvici 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj u 2020. godini COVID-19 se nalazi na drugom mjestu za muškarce i 5. mjestu za žene (6). Iako ubrzano širenje virusa ugrožava ponajprije fizičko zdravlje, narušeno je i psihičko zdravlje mnogih. Mjere suzbijanja širenja virusa koje su vodile prema karanteni, imaju potencijal izazivanja akutnih stresnih reakcija, što može biti povezano s porastom različitih psihopatoloških simptoma (7).



Tako je potvrđena veća prevalencija trenutne depresivnosti, melankolije, rizika za suicid, povijesti paničnih napadaja, agorafobije bez napadaja panike, socijalne fobije, post-traumatskog stresnog poremećaja i povijesti psihoza kod oboljelih od akutnog stresnog poremećaja (7). Osobe zaražene koronavirusom mogu osjećati strah od posljedica infekcije, ali i sami simptomi infekcije kao što su vrućica i hipoksija, ili štetni učinci liječenja, mogu dovesti do pogoršanja tjeskobe. Brzo širenje i obujam pandemije COVID-19 doveli su do epidemije straha među svjetskom populacijom koja je postala predmetom istraživanja mnogih stručnjaka iz područja psihijatrije i javnog zdravstva. Istraživanje psiholoških reakcija na prethodne epidemije u svijetu sugerira da različiti psihološki čimbenici mogu igrati ulogu u koronafobiji. To uključuje individualne razlike kao što je razina netolerancije na neizvjesnost, samopercipirana ranjivost na bolest i sklonost anksioznosti (8). Istraživanje u Kini provedeno početkom 2020. godine pokazuje da je tijekom prve faze pandemije više od polovice ispitanih ljudi u Kini bilo pod umjerenim ili ozbiljnim psihološkim stresom, dok je jedna trećina ispitanika prijavila umjerenu do tešku anksioznost (9).

U to vrijeme uz pandemiju COVID-19 koju su obilježili neizvjesnost, strah i panika, značajan dio Hrvatske zahvatili su i potresi, te učestala naknadna podrhtavanja tla nakon toga. Stanovništvo potresom pogođenog područja koje je u to vrijeme živi u izolaciji, pod maskama, zatvoreno u stanovima, bez socijalnih kontakata, dovedeno je u situaciju da napušta svoje domove, ali i škole i radna mjesta zbog nastalih oštećenja.

Istraživanje koje je proveo Grad Zagreb i Poliklinika za zaštitu djece i mladih Grada Zagreba pokazalo je da su mladi itekako pogođeni novonastalim okolnostima. Tako se gotovo svaki sedmi zagrebački učenik srednje i osnovne škole suočava sa simptomima posttraumatskog stresnog poremećaja nastalog kao posljedica potresa, a gotovo 60 posto djece osjetilo je anksioznost u protekloj godini. Blizu polovice ih osjeća tugu te zabrinutost za sigurnost članova obitelji (10).

Ispitivanjem posljedica pandemije COVID-19 i jakog potresa na području Zagreba po psihičko zdravlje građana svih generacija bavio se veći broj stručnjaka u projektu Kako smo? Život u Hrvatskoj u doba korone. Prema prikupljenim podacima, najviše ljudi doživjelo je u prosjeku pet stresora: potres, razdvojenost od ranjivih članova obitelji, nemogućnost obavljanja važnih zdravstvenih pregleda, nemanje uvjeta za rad od kuće i promjena načina života zbog izolacije. Zabrinjavaju podaci o velikom broju ispitanih osoba koje imaju izrazito visoke razine depresivnosti, anksioznosti i stresa u odnosu na usporedne hrvatske podatke prije pandemije. Pokazano je da se u usporedbi s ostalim zemljama u Europi, Hrvatska nalazi među onima koji najmanje vode brigu o mentalnom zdravlju građana te da su rezultati na generalnoj populaciji poražavajući (11).

#### **1.4. Učinkovita komunikacija zdravstvenih djelatnika**

Učinkovitim zdravstvenom sustavu brige o mentalnom zdravlju uvelike doprinosi suradnja svih zdravstvenih djelatnika i njihov odnos prema pacijentu. Pacijentima je liječnička pomoć, izuzev hitne liječničke pomoći, često teško dostupna ili vremenski neprihvatljiva. Brži i jednostavniji pristup savjetovanju stručne osobe dostupan je u ljekarnama. Učinkovita komunikacija ljekarnika s pacijentima i ostalim zdravstvenim stručnjacima je bitan dio ljekarničke skrbi, kako bi pacijent osjetio sigurnost, potražio pomoć te postigao željeni terapijskih ishod. Uz usredotočenost na same lijekove, potrebno je pažnju posvetiti i psihosocijalnim pitanjima koja se odnose na pacijenta ili njegov način života. Dokazi sugeriraju da stručnjaci za mentalno zdravlje mogu također biti izvor stigmatizirajućih stavova i ponašanja. Stigma povezana s mentalnom bolešću definira se kao negativan stav potaknut obilježjem bolesti, utemeljen na predrasudama i dezinformacijama, a sastoji se od tri elementa; problemi znanja (neznanje), problemi stava (predrasude) i problemi ponašanja (diskriminacija). To ima značajne implikacije koje uključuju društvenu marginalizaciju koja smanjuje traženje

pomoći osoba s mentalnim bolestima i dovodi do nedostatka pristupa skrbi i nedovoljnog liječenja (12).

Poput drugih vještina, tako se i vještina učinkovite komunikacije kontinuirano mora razvijati i poboljšavati tijekom cjelokupne karijere ljekarnika. Uspješna komunikacija pretpostavlja dobro razvijene vještine slušanja, opažanja, verbalnog i neverbalnog iskazivanja (13). Potrebno je pokazati empatiju prema pacijentu, bez osuđivanja i nepotrebnog prekidanja, te kontrolirati neverbalne aspekte komuniciranja, kao što su položaj tijela, pokreti očiju, ton glasa i izraz lica, a sve kako bi se stvorilo povjerenje pacijenta koji će tada lakše zatražiti pomoć kada mu je potrebna i prihvatiti stručan savjet. Da bi pacijent dao kompletnu informaciju o sebi, ljekarnik u komunikaciji treba pokazati interes i aktivno slušati. Aktivno slušanje predstavlja aktivno nastojanje da čujemo i razumijemo što nam osoba želi poručiti, pokažemo zanimanje da želimo slušati, potičemo osobu da govori i provjeravamo jesmo li razumjeli informacije koje iznosi. Pacijenta treba ohrabriti da iznese svoje viđenje situacije i problema, svoje razloge uznemirenosti, zabrinutosti i očekivanja. Potrebno je pokazati empatiju za to što osoba osjeća i kako percipira situaciju. Ako osoba osjeća da ljekarnik razumije njezin problem, bolje će surađivati, što će pomoći u pronalaženju i prihvaćanju rješenja (13).

Pacijent pod stresom često misli da ga nitko ne može razumjeti, te se u komunikaciji često javljaju bijes i agresivnost. U takvim je slučajevima potrebno da ljekarnik ostane smiren bez obzira kako se osoba ponaša, pokaže empatiju za uznemirenost, pažljivo sluša s izrazom lica koji odgovara situaciji, pokaže razumijevanje te pomogne na prihvatljiv način, bilo da se radi o preporuci samoliječenja ili usmjeravanja na traženje liječničke pomoći. U komunikaciji s uznemirenom ili agresivnom osobom potrebno je jasno i nedvosmisleno se izražavati, uz provjeravanje čuje li osoba te sluša li sugovornika. U slučaju agresivnog ponašanja pacijenta, važno je znati prekinuti agresivni ispad. Cilj mora biti smiriti osobu, nikako ne reagirati na agresiju agresijom. Da bismo agresivnog bolesnika potaknuli na razgovor potrebno je osim

pokazati volju za razgovorom i slušanjem, ne pokušati prekinuti bolesnikov ispad i ne prijetiti mu, no upozoriti ga da, primjerice, ne psuje i držati se na sigurnoj udaljenosti. Potrebno je postavljati otvorena pitanja i davati pacijentu mogućnost izbora, no ne obećavati što ne možemo ispuniti i izrečene uvrede nikako ne primati osobno (14).

Nerijetko po saznanju iznimno loših vijesti, kao primjerice gubitka bliske osobe, pacijenti se upute u ljekarnu i traže pomoć. U komunikaciji s takvom osobom potrebno je osigurati tišinu u prostoriji, objašnjenja i odgovori koje dajemo moraju biti kratki, sažeti i jasni. Pacijentu treba dopustiti da opiše i izrazi osjećaje. Smireno i sabrano tijekom komunikacije treba pokušati pronaći izvor snage i eventualnu preporuku terapije koja će pacijentu omogućiti izlazak iz krize, a informacije koje dajemo moraju biti istinite (14).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Način života na koji danas živimo donio je sa sobom stalnu izloženost stresu. Kronična izloženost stresorima dovodi do raznih promjena u organizmu i bitno utječe na mentalno zdravlje ljudi. Bilo da se radi o takvoj kroničnoj izloženosti ili trenutnom doživljenju nekog većeg stresora, pacijentima je pomoć u otklanjanju psihičkih tegoba koje osjete najlakše isprva potražiti u ljekarni. Tako se ljekarnici često nađu u situaciji kada učinkovitom komunikacijom trebaju provjeriti mogu li preporučiti samoliječenje, uzima li pacijent već terapiju koju je liječnik propisao ili je lijek koji će preporučiti jedina terapija koju će uzimati.

Cilj ovog rada je utvrditi koje su stvarne mogućnosti ljekarničkog savjetovanja osoba koje pate od mentalnih tegoba uzrokovanih stresom u Republici Hrvatskoj, izuzev poremećaja usnivanja i spavanja. Namjera je prikazati s kojim bezreceptnim lijekovima i dodacima prehrani za tu namjenu, izuzev homeopatskih proizvoda, hrvatski ljekarnik trenutačno raspolaže u svom radu te utvrditi jesu li mu dostatni za potrebe samoliječenja.

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

U ovom specijalističkom radu teorijskog karaktera korištena je znanstvena i stručna literatura iz područja medicine, posebice psihijatrije, farmakologije i fitofarmacije.

Prikupljeni znanstveni članci rezultat su pretraživanja baza podataka kao što su Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar. Važan izvor informacija bile su i internet stranice poput Europske agencije za lijekove (European Medicines Agency) i HALMED-a (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode).

Pritom su korištene riječi kao što su: stress, anxiety, pharmacy counseling, phytotherapy, aromatherapy, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata*, *Crocus sativus*, *Melissa officinalis*, *Humulus lupulus*, adaptogens, magnesium supplementation, psychobiotics, tryptophan.

#### **3.1. Definiranje mogućnosti ljekarničkog savjetovanja kod samoliječenja reakcije na stres**

Proizvodi koji mogu biti dio stručne preporuke ljekarnika u Hrvatskoj, bez prethodnog liječničkog pregleda pacijenta, mogu biti biljne tvari, biljni pripravci i lijekovi iz njih dobiveni, aromaterapijski proizvodi, te ostali bezreceptni lijekovi i dodaci prehrani biljnog i drugog porijekla.

Dodaci prehrani su pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja (15). Dodaci prehrani na tržište dolaze u obliku kapsula, pastila, tableta, pilula, prašaka u vrećicama, tekućina u ampulama ili bočicama na kapaljku, te u ostalim sličnim oblicima tekućine i praha. Njihov sastav, označavanje i stavljanje na tržište u Republici Hrvatskoj regulirano je Zakonom o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani

obogaćenju nutrijentima (Narodne novine br. 39/13 i 114/18), Pravilnikom o dodacima prehrani (Narodne novine br. 126/13 ), Pravilnikom o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodataka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama (Narodne novine br. 83/13) i Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (Narodne novine br.160/13). Odobrenja za stavljanje dodataka prehrani u promet daje ili uskraćuje Ministarstvo zdravlja, a potrebna ispitivanja su u nadležnosti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Biljni dodaci prehrani mogu sadržavati biljne tvari i biljne pripravke. Biljne tvari su cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive, u osušenom ili svježem obliku te neobrađene izlučine biljaka (16). Biljni pripravci su pripravci dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (usitnjavanje, ekstrakcija, fermentacija, destilacija, pročišćavanje, koncentriranje, tiještenje) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka (16).

Lijekovi koji kao djelatne tvari sadrže biljne tvari (biljne droge) i/ili biljne pripravke, sukladno europskoj regulativi, u Republici Hrvatskoj mogu biti odobreni postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao biljni lijek, ili pojednostavljenim postupkom registracije kao tradicionalni biljni lijek. Svaki proizvod koji se želi staviti na tržište u kategoriji lijeka mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske Unije na području lijekova kako bi se osigurala njegova djelotvornost i sigurna primjena.

Biljni lijek je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka (16). Tradicionalni biljni lijek je biljni lijek čiju je djelotvornost i sigurnost primjene moguće prepoznati na temelju njegove dugotrajne primjene u Republici Hrvatskoj ili Europskoj uniji i koji ispunjava uvjete određene Zakonom o lijekovima (16). Kao tradicionalni biljni lijek

mogu se registrirati lijekovi koji se primjenjuju tijekom razdoblja od najmanje 30 godina, uključujući 15 godina u Europskoj uniji te za koje postoji dovoljno dokaza da je njihova primjena sigurna, a farmakološko djelovanje i učinkovitost su dokazani na temelju dugotrajne uporabe i iskustva. Takvi lijekovi su namijenjeni za vanjsku, peroralnu primjenu ili inhaliranje pri čemu nije potreban nadzor liječnika, jačina i način doziranja su im točno definirani, a dodatno mogu sadržavati vitamine i minerale poznate sigurnosti koji će doprinijeti učinku prisutnih biljnih djelatnih tvari (16).

Eterična ulja i aromaterapijski proizvodi u Republici Hrvatskoj nemaju jasan zakonski okvir kojem pripadaju. Svrstana su u više kategorija te su regulirana različitim zakonima, pravilnicima i uredbama. Bitno je da ljekarnik u svojem radu i savjetovanju koristi samo eterična ulja aromaterapijske kvalitete. Da bi to nedvojbeno utvrdili potrebno je da na spremniku eteričnog ulja namijenjenog prodaji budu navedeni podaci: latinski naziv biljke s precizno navedenim imenom vrste i eventualno podvrste ili varijeteta, biljni organ, dio biljke ili biljni produkt iz kojeg je ulje dobiveno, način dobivanja eteričnog ulja, način uzgoja, kemijski sastav koji podrazumijeva jednu do pet glavnih komponenti kako bi se mogao definirati kemotip, lot broj i zemlja podrijetla (17).

### **3.2. Fitoterapija kod reakcije na stres**

Fitoterapija je medicinska disciplina koja u svrhu očuvanja zdravlja te liječenja i prevencije bolesti koristi biljke i biljne organe i produkte te biljne ekstrakte. U svijetu se koristi velik broj biljnih vrsta u fitoterapiji reakcije na stres, uglavnom onih koje pokazuju anksiolitičko, sedativno, hipnotičko i antidepresivno djelovanje. Osim toga postoji i bitan interes za biljnim vrstama adaptogenog djelovanja. Ovaj rad bavi se pregledom biljnih vrsta čiji su pripravci dostupni u hrvatskim javnim ljekarnama u okviru samoliječenja reakcije na stres.



### 3.2.1. *Valeriana officinalis* L., Valerianaceae - odoljen

U Republici Hrvatskoj pripravci vrste *Valerianaa officinalis* nalaze se u obliku usitnjene droge, tekućih i suhih ekstrakata. Odoljen je trajna biljka rasprostranjena u Europi, Aziji i dijelovima Sjeverne Amerike. U nas raste od nizinskog do preplaninskog pojasa, najčešće na sjenovitim i vlažnim mjestima. U fitoterapiji se upotrebljava podanak s malim korjenčićima, tamno smeđe boje. Podanak je intenzivnog, pomalo neugodnog mirisa koji potječe od izovalerijanske kiseline (17).

Aktivni sastojci odoljena su: esterificirani iridoidni derivati poznati kao valepotrijati (valtrat, didovaltrat, izovalerenska kiselina), seskviterpeni (valerenska kiselina), flavonoidi (linanarin), alkaloidi (npr. valerini), triterpeni (ursolna kiselina) i monoterpeni (borneol, bornil acetat) (18).

Postoje brojne studije koje pokazuju učinkovitost odoljenovih pripravaka u raznim indikacijama, ali obilježene su brojnim nedostacima. Zato prema procjeni HMPC-a zaključci o uporabi lijekova iz odoljenovog korijena temelje se na njihovoj dugotrajnoj uporabi i postojanju dokaza da su se na siguran način koristili najmanje 30 godina (uključujući najmanje 15 godina unutar EU) (19).

Prema zaključcima HMPC tradicionalni biljni lijekovi koji se dobivaju sušenjem i usitnjavanjem podzemnih dijelova odoljena, te njihovi suhi ili tekući ekstrakti mogu se upotrebljavati za ublažavanje blage živčane napetosti i poremećaja spavanja (19).

Odoljen se može primijeniti kao infuz tako da se 2,5 g droge prelije s 250 mL kipuće vode i ostavi stajati 15 minuta te popije, a takav se može koristiti više puta na dan. Tinkture se obično uzimaju u najvišoj dnevnoj dozi od 10 g ili prema preporuci proizvođača drugih standardiziranih ekstrakata (17). Tako se primjerice suhi ekstrakt može se dozirati do 1780 mg dnevno, podijeljeno u četiri doze (20).

Pripravke odoljenovog korijena treba koristiti samo u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina. Tako predviđena uporaba ne zahtijeva medicinski nadzor. Ako se simptomi pogoršavaju ili traju duže od 2 tjedna, potrebno je prekinuti samoliječenje i obratiti se liječniku (19). Odoljen može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, pa se tijekom uzimanja lijeka ne preporučuje upravljanje vozilima ili strojevima. Pri primjeni se mogu pojaviti poremećaji probavnog sustava (npr. mučnina, grčevi u trbuhu) nepoznate učestalosti. Nakon jednokratne doze od oko 20 g ekstrakta odoljenovog korijena zabilježeni su simptomi kao što su umor, grčevi u trbuhu, stezanje u prsima, vrtoglavica, drhtanje ruku i midrijaza, koji su nestali unutar 24 sata. U slučaju predoziranja liječenje se provodi simptomatski (20).

Nisu opažene klinički značajne interakcije s lijekovima metaboliziranim enzimima CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 ili CYP 2E1. U istraživanju utjecaja nekih biljnih droga, uključujući i odoljen, na CYP 450, ustanovljena je vrlo mala vjerojatnost interakcije s lijekovima posredovana CYP-om (20, 21). Istovremena primjena odoljena s konvencionalnim sedativima zahtjeva medicinsku dijagnozu i stručni nadzor liječnika ili ljekarnika (20).

Budući da nema relevantnih podataka o primjeni odoljena u trudnica i dojilja, primjena se ne preporučuje (20). Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su nedostatna. Istraživanje Carvalho i sur. na životinjama pokazalo je da su visoke doze odoljena promijenile sastav mlijeka i pamćenje potomaka, dok najniža doza, najbliža onoj koja se koristi u ljudi, nije izazvala štetne učinke i bila je sigurna za primjenu s obzirom na procijenjene parametre (22).

U studiji koju su proveli Murphy i sur. ekstrakt odoljenovog korijena smanjio je anksiozno ponašanje štakora, a valerenska kiselina se istaknula kao glavna anksiolitička komponenta u ispitivanom ekstraktu (23). Fernandes i sur. su pokazali u uvjtima *in vivo* da anksiolitički i sedativno djeluju i druge sastavnice odoljena kao što su borneol, lignani i flavonoidi (24). Istraživanja različitih vrsta roda *Valeriana* koje sadrže male količine valerijanske kiseline

pokazale su anksiolitičku i sedativnu djelotvornost, potvrđujući sinergistički učinak bioaktivnih sastavnica (17, 25). Anksiolitičke učinke ekstrakata odoljena proučavali su mnogi autori koristeći različite modele. Na animalnim modelima Hattesoehl i sur. istraživali su miorelaksirajuća, anksiolitička, sedativna i antidepresivna svojstva različitih ekstrakata. Zabilježena su antidepresivna i anksiolitička svojstva ispitanih ekstrakata, dok miorelaksirajuće i sedativno djelovanje odoljena nije dokazano u primijenjenim dozama (26).

U jednoj recentnoj kliničkoj studiji ustanovljeno je da primjena 100 mg ekstrakta odoljena jedan sat prije dentalnog zahvata smanjuje anksioznost u pacijenata, što je procijenjeno prema smanjenom broju otkucaja srca i smanjenom krvnom tlaku u ispitivanoj skupini u odnosu na placebo (27).

Način na koji djeluju pripravci odoljena nije u potpunosti poznat. Provedeno je mnogo studija kako bi se razjasnili mehanizmi uključeni u farmakološke učinke ovih ekstrakata. Pokazano je da vrste Valerianaceae obiluju spojevima koji djeluju na razinu GABA-e, serotoninergičke, dopaminergičke, noradrenergičke i adenozijske A1 receptore. Način djelovanja spojeva odoljena povezan je s inhibicijom GABA transaminaze, interakcijom s GABA receptorom i intervencijom u preuzimanju i unosu GABA u sinaptosomima (25). Uočeno je da ekstrakt odoljena može potisnuti reakcije fizičkog i psihičkog stresa kontroliranjem varijacija u prometu neurotransmitera serotonina i norepinefrina u hipokampusu i amigdali (28).

### **3.2.2. *Passiflora incarnata* L., Passifloraceae - pasiflora**

Pasiflora je trajnica čije se duge stabljike penju ili pužu po podlozi. Samonikla je u dijelovima Sjeverne Amerike, te na Bermudima, a kao ukrasna biljka sadi se diljem svijeta. U farmaciji se koriste nadzemni dijelovi biljke. Bioaktivne sastavnice pasiflore su flavonoidi među kojima se ističe viteksin, prema kojem se i izražava udio ukupnih flavonoida u ekstraktu. Od davnina se pasiflora koristi kao sedativ, anksiolitik i spazmolitik. Za farmakološko djelovanje jednako su

bitne lipofilne i hidrofilne sastavnice koje djeluju sinergistički. Zato se preporuča isključivo SIPF ekstrakt ili infuz kao alternativa, za oralnu uporabu, više puta dnevno, ovisno o preporuci proizvođača (17, 29).

Zaključci HMPC-a o primjeni lijekova na bazi pasiflore temelje se na njihovoj dugogodišnjoj tradicionalnoj primjeni. Preporučeni su u odraslih osoba i djece starije od 12 godina za olakšanje blagih simptoma povezanih sa stresom koji se mogu očitovati kao psihička napetost te kao pomoć kod blažih poteškoća pri usnivanju, uz potrebu dodatne konzultacije s liječnikom ukoliko ne dolazi do poboljšanja nakon dva tjedna (29).

Pasiflora je sigurna za upotrebu, ne izaziva ovisnost niti toleranciju, a korisna je u odvikavanju od benzodiazepina (17). Iako nije utvrđena korelacija između ozbiljnih nuspojava i unosa pasiflore, prijavljene su neke vrlo rijetke nuspojave među kojima su mučnina, povraćanje i pospanost, pa je preporuka izbjegavati uzimanje pasiflore prije vožnje (30). Ne preporučuje se primjena pasiflore prije opće anestezije, te istodobna primjena pasiflore i sedativa kao što su benzodiazepini, zolpidem, barbiturati, alkohol, zbog mogućih farmakokinetičkih interakcija (30, 31). U interakciji s antikoagulansima može povećati rizik od krvarenja (32). Sigurnost primjene u trudnoći i za vrijeme dojenja nedovoljno je istražena, te se primjena ne preporuča (31).

Flavonoidi u sastavu pasiflore vrlo vjerojatno djeluju modulacijom GABA sustava, no oko toga su brojne nedoumice unatoč mnogim studijama na životinjama (30, 31).

Pasiflora je prilično dobro klinički istražena biljka i danas ju možemo preporučiti s velikom sigurnošću. Sustavni pregled studija iz 2020. godine koji je uključivao devet kliničkih ispitivanja ukazao je na smanjenu razinu tjeskobe nakon primjene pripravaka pasiflore, uz napomenu da je učinak manje vidljiv u osoba s blagim simptomima tjeskobe. Štetni učinci nisu zabilježeni (32).

Kako bi se ocijenila učinkovitost i sigurnost ekstrakta pasiflore provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo istraživanje u usporedbi s meksazolamom u Japanu (Mori i sur.,1993). Ekstrakt pasiflore je pokazao značajan pozitivan učinak na tjeskobu, napetost i iritaciju (29).

Kliničke studije ukazuju da kod pacijenata s općom anksioznošću učinak ekstrakta (45 kapi/dan) pasiflore može biti učinkovit kao i oksazepam (30 mg/dan) (33). Nadalje, autori zaključuju da premedikacija s ekstraktom pasiflore u dozi od 500 mg smanjuje prijeoperativnu anksioznost bez izazivanja sedacije ili promjena psihomotoričke funkcije (34). U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji ispitivana je kvaliteta spavanja nakon konzumacije čaja pasiflore u usporedbi s placebo. Rezultati studije upućuju na to da konzumacija male doze pasiflore u obliku čaja, donosi kratkoročna subjektivna poboljšanja spavanja, ali ne utječe na ukupno vrijeme spavanja i noćno buđenje (35).

Na hrvatskom tržištu pasiflora dolazi kao dodatak prehrani, nema odobrenih bezreceptnih lijekova koji u svom sastavu imaju ekstrakte pasiflore.

### **3.2.3. *Crocus sativus* L., Iridaceae - šafran**

Rod *Crocus* obuhvaća oko 100 vrsta rasprostranjenih od zapadne Europe i sjeverne Afrike do zapadne Kine. Višegodišnja je lukovičasta biljka koja naraste 8-30 cm visine. Kao biljna droga koriste se tučci cvjetova dugi 10 mm i njuške tučka (stigme) karakteristične svijetlo narančaste boje, dok novije studije uključuju i upotrebu latica šafrana (36). Jedan je od najskupljih začina na svijetu, a kao ljekovita biljka u tradicionalnoj arapskoj i islamskoj medicini koristi se stotinama godina (37). Glavni bioaktivni spojevi su safranal, koji je dio eteričnog ulja biljke, te nehlapljivi krocin i pikrokrocin, koji su također odgovorni za njegovu aromu i gorak okus (37).

Suvremeni znanstveni dokazi podupiru blagotvoran učinak ekstrakta stigme i latica šafrana u liječenju blage do umjerene depresije (36, 38). Šafran se može uzimati samostalno za poboljšanje raspoloženja kod prolaznih poremećaja poput predmenstrualnog sindroma,

anksioznosti te blažih i umjereno teških oblika depresije (39, 40, 41). Značajno poboljšava raspoloženje u usporedbi s placebo, pretpostavljenim mehanizmima, inhibicijom ponovne pohrane serotonina, dopamina i noradrenalina (38, 39, 40). Inhibiranjem sinaptičke ponovne pohrane serotonina duže zadržava serotonin u mozgu, čime se povećavaju njegovi pozitivni učinci u borbi protiv depresije, na što su ukazale animalne studije (38,39). Kliničkim studijama ustanovljena je učinkovita i sigurna dnevna doza ekstrakta šafranovih stigmi koja iznosi 30 mg kroz 6 do 12 tjedana, a prvi rezultati primijećeni su već nakon tjedan dana (40, 42).

Godine 2017. provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija o učinku standardiziranog ekstrakta stigmi šafrana Affron® na poboljšanje raspoloženja, kvalitetu spavanja, stres i anksioznost u zdravih odraslih osoba. Sudionici su nasumično podijeljeni u tri skupine. Jedna skupina primala je ekstrakt šafrana u dozi u dozi 28 mg dnevno, druga 22 mg dnevno, a treća placebo. Skupina koja je primala Affron® u dozi 28 mg dnevno imala je značajno smanjenje lošeg raspoloženja i simptoma povezanih sa stresom i anksioznošću, bez nuspojava, dok doza od 22 mg dnevno nije pokazala učinak. Glavno ograničenje ove studije temelji se na velikom utjecaju samoprocjene na rezultate (43).

Šafran djeluje i modulacijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i djeluje neuroprotektivno (38). Bioaktivni spojevi šafrana pokazuju i antioksidacijsko djelovanje, te tako potencijalno imaju važnu ulogu u zaštiti od slobodnih radikala, proupalnih i reaktivnih molekula (38).

Gout i suradnici 2010. proveli su studiju u kojoj su pretpostavili da će oralni dodatak prehrani koji sadrži ekstrakt šafranovih stigmi smanjiti nekontrolirano jedenje, često povezano sa stresom. Nakon osam tjedana, ekstrakt šafrana je uzrokovao značajno veće smanjenje tjelesne mase te je smanjio prosječnu učestalost jedenja u odnosu na placebo (44).

Usprkos brojnim kliničkim studijama, još uvijek nema osnove za registraciju fitopreparata u kategoriji biljnog lijeka, pa se šafran nalazi na tržištu isključivo u dodacima prehrani. U nedostatku dokaza ne preporučuje se trudnicama, dojiljama, djeci i adolescentima do 18 godina (45). Dnevna konzumacija šafrana do 1,5 g/dan nije štetna. Doze veće od 5 g su toksične, a od 20 g smrtonosne. Najčešći štetni učinci šafrana koji se spominju su glavobolja, mučnina, vrtoglavica, suzbijanje apetita, žutilo kože (37).

#### **3.2.4. *Melissa officinalis* L., Lamiaceae - matičnjak**

Matičnjak je trajna zeljasta biljka rasprostranjena u Europi, Bliskom Istoku i Sjeveru Afrike (46). Kao droga koristi se list koji je službeno odobren za unutarnju primjenu kao infuz, tinktura ili ekstrakt (17, 47). Matičnjakov list sadrži vrlo malo eteričnoga ulja pa se svrstava u skupinu skupocjenih ulja koja se često patvore. Osim eteričnog ulja, droga sadrži flavonoide (heterozide luteolina i kvercetina), fenolne kiseline (kavenu i ružmarinsku kiselinu), terpenke kiseline i sluzi (17).

Matičnjak je tradicionalni biljni lijek za olakšanje blagih simptoma psihičkog stresa i kao pomoć kod nesаницe, te kao pomoć kod poremećaja gastrointestinalnog sustava (47). Poboljšava kognitivne sposobnosti i raspoloženje, smanjuje inducirani stres i ima anksiolitički učinak kod ljudi (48-51). Može se koristiti u odraslih i djece starije od 12 godina, dok se uporaba u trudnoći i laktaciji ne preporučuje budući da nema dostatnih kliničkih podataka. Djeca u dobi 5-12 godina mogu uzimati polovicu doze za odrasle (52). Još su uvijek ograničeni podaci o mehanizmu djelovanja, kao i o farmakokinetici, neželjenim učincima te potencijalnim interakcijama s lijekovima (47). Zabilježen je slučaj sindroma ustezanja u osobe koja je duže vrijeme uzimala četiri šalice čaja na dan, koji može biti povezan s učinkom ovisnosti uzrokovanom dugotrajnom primjenom matičnjaka (53).

*In vitro* istraživanja na uzorcima mozga štakora pokazali su da matičnjak povećava koncentracije GABA-e inhibirajući enzim GABA transaminazu, čime dovodi do anksiolitičkog učinka (54). Matičnjak sadrži flavonoide koji mogu inhibirati monoaminooksidazu A i tako dovesti do antidepresivnog učinka (55). Studije koje su potvrdile navedena djelovanja provedene su uglavnom korištenjem akutnog liječenja ekstraktom matičnjaka, no postoje i studije koje govore u prilog tomu da i kronična primjena ublažava učinke stresa i smanjuje anksioznost (56, 57). Matičnjak se tradicionalno koristi kod tahikardija izazvanih stresom. Studija provedena 2015. godine koja se bavila procjenom učinkovitosti i sigurnosti osušenog ekstrakta matičnjaka korištenog u odraslih osoba koje pate od benignih palpitacija, u dozi od 500 mg ekstrakta dva puta dnevno, pokazala je da matičnjak može biti ispravan i siguran biljni lijek za tu indikaciju (58).

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana studija pokazala je da matičnjak u dozi od 600 mg standardiziranog ekstrakta ima potencijal umanjiti učinke stresa na organizam te predložila daljnje istraživanje istog (48).

Iako regulatorne agencije nisu odobrile eterično ulje, aromaterapeuti se slažu da su indikacije slične upotrebi lista, stoga se koristi kod nervoze, nesаницe, napada histerije i fobija, te kao dodatna pomoć kod tahikardije izazvane stresom (17).

Matičnjak se može pronaći na hrvatskom tržištu kao tradicionalni biljni lijek i dodatak prehrani u obliku čajnih mješavina, tekućih ekstrakata, oralnih oblika koji sadrže suhi ekstrakt, kao dodatak sirupima protiv kašlja i pripravcima koji reguliraju probavu.

### **3.2.5. *Humulus lupulus* L., Cannabaceae - hmelj**

Hmelj je trajnica dugih tankih stabljika koje se penju po drveću i grmlju. Rasprostranjena je u mnogim područjima Europe i Azije, a u Hrvatskoj najviše u riječnim dolinama sjeverozapadne i sjeverne Hrvatske (46).



Ženski cvjetovi hmelja od davnina se koriste u tradicionalnoj medicini. Prema zaključcima HMPC-a pripravci cvjetova se mogu koristiti oralno u obliku ustnjene ili praškaste biljne droge, njenih suhih ili tekućih ekstrakata, te tinktura i infuza. Mogu se uzimati samostalno, ali češće dolaze u kombinacijama s drugim drogama (59). Pripravci hmelja koriste se ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa i kod nesаницe. Jedna od bioaktivnih tvari koje se nalaze u cvjetovima hmelja je ksantohulum koji se veže na GABA A receptore i ometa lateralnu pokretljivost neurona, te na taj način dovodi do sedativnog učinka. No, ne može se isključiti ni sinergističko djelovanje s ostalim djelatnim sastavnicama (60).

Pripravci hmelja smiju se primjenjivati samo u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina, a uporaba kod djece, trudnica i dojilja nije preporučena radi nedovoljno informacija o sigurnosti uporabe. Nuspojave i kontraindikacije nisu prijavljene. Ako simptomi traju više od dva tjedna ili se pogoršaju tijekom primjene lijeka, potrebno je konzultirati liječnika. Pripravci hmelja mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (59).

Zaključci HMPC-a o korištenju pripravaka cvijeta hmelja temelje se na njihovoj tradicionalnoj upotrebi. U svojoj je procjeni HMPC uzeo u obzir i kliničke studije, ali budući da su ove studije koristile kombinacije pripravaka hmelja i korijena oodoljena za pomoć spavanju, nisu se mogli donijeti čvrsti zaključci o učincima samog cvijeta hmelja (59).

U Republici Hrvatskoj ekstrakti cvjetova hmelja nalaze se kao dio raznih dodataka prehrani za oralnu uporabu, kao biljni čaj samostalno i u kombinacijama s drugim biljnim drogama.

### **3.2.6. *Rhodiola rosea* L., Crassulaceae - ružičasti žednjak**

Ružičasti žednjak je višegodišnja biljka sporog rasta, visine 30-70 cm. Ružičasti žednjak samoniklo raste u planinskim područjima sjeverne hemisfere na 2000-2600 m nadmorske visine. Zbog sve veće primjene, smatra se ugroženom vrstom u nekim zemljama. Kao biljna droga ružičastog žednjaka koristi se podanak s korijenjem. Iako farmakološkom učinku biljke

pridonose različite tvari svojim sinergističkim djelovanjem, smatra se da su za njenu biološku aktivnost prvenstveno odgovorni glikozidi salidrozyd, rozavini te aglikon salidrozida tirozol. Salidrozyd i rozavini su najbolje istraženi spojevi ružičastog žednjaka. Zato su pripravci koji sadrže podanak ružičastog žednjaka uglavnom standardizirani na rozavine i salidrozyd kako ne bi došlo do zamjene s drugim vrstama roda *Rhodiola* koje ne pokazuju isti učinak (61).

Ružičasti žednjak ima dugu povijest uporabe, naročito na području Rusije i skandinavskih zemalja. Korišten je dugo godina kao tonik i adaptogen, te sredstvo protiv umora i stresa (61). Budući da se smatra adaptogenom, jedna od najčešćih indikacija u kojima se ona koristi je upravo stres. Trenutačno se u zemljama Europske unije pripravci na bazi ružičastog žednjaka registriraju kao tradicionalni biljni lijekovi, a prisutni su u prometu i kao dodaci prehrani, u indikaciji privremenog ublažavanja simptoma stresa kao što su umor i iscrpljenost. Pojedinačne doze koje preporuča Europska agencija za lijekove su od 144 mg do 200 mg, a dnevne doze 144 mg do 400 mg te ih se ne preporučuje uzimati dulje od 2 tjedna. Preparci ružičastog žednjaka koji se danas koriste sadrže tekući i suhi ekstrakt korijena i podanka, a uzimaju se oralno (62).

Ne preporučuje se primjena ružičastog žednjaka u djece, osoba mlađih od 18 godina te trudnica i dojilja zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene u tim skupinama, a nuspojave i interakcije nisu poznate (62,63).

Velik je broj kliničkih studija koje su istraživale učinak ružičastog žednjaka na simptome povezane sa stresom, poput umora, iscrpljenosti i bezvoljnosti. Olsson i suradnici 2009. proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju kako bi utvrdili može li unos 576 mg ekstrakta ružičastog žednjaka u obliku tableta tijekom 28 dana imati utjecaj na umor povezan sa stresom. Tijekom ispitivanja praćeno je smanjenje simptoma umora i depresije, sposobnost zadržavanja pažnje i kvaliteta života pomoću različitih upitnika i testova. Kako je poznato da osobe pod stresom imaju veću razinu kortizola kao odgovor na jutarnje

buđenje, mjereno je i kortizol u slini koji je mogao ukazati na djelovanje ružičastog žednjaka. U skupini koja je uzimala ružičasti žednjak smanjen je umor te zadržana pozornost i koncentracija. Zabilježeno je također i značajno smanjenje u odgovoru kortizola na buđenje u odnosu na kontrolnu skupinu koja je uzimala placebo. Nuspojave nisu zabilježene niti u jednoj skupini (64).

U Ujedinjenom Kraljevstvu je provedena klinička studija kojom se ispitaio terapijski učinak, sigurnost i podnošljivost četverotjednog uzimanja ekstrakta ružičastog žednjaka, aktivne tvari lijeka Vitango®, u osoba sa simptomima stresa. Dnevno su uzimane 2 tablete od 200 mg suhog ekstrakta korijena i podanka ružičastog žednjaka, po jedna prije doručka i ručka. Već nakon tri dana uzimanja ružičastog žednjaka uočeno je poboljšanje svih simptoma stresa. Njihov se intenzitet dodatno smanjio nakon jednog i četiri tjedna, a nije bilo ozbiljnih nuspojava. Pokazalo se da je uzimanje 400 mg ekstrakta dnevno tijekom četiri tjedana sigurno i učinkovito u uklanjanju simptoma stresa poput umora, iscrpljenosti i anksioznosti (65).

Godine 2007. napravljena je randomizirana, placebo kontrolirana klinička studija učinkovitosti i sigurnosti standardiziranog ekstrakta ružičastog žednjaka kao monoterapije u liječenju blage i umjerene depresije. Uspoređen je antidepresivni učinak dviju dnevni doza od 340 i 680 mg koje su dovele do ublažavanja depresije, nesanice, emocionalne nestabilnosti i tjelesnih simptoma, bez zabilježenih nuspojava. Ova studija dokazala je antidepresivni potencijal ekstrakta ružičastog žednjaka u terapiji blage i umjerene depresije kada se koristi u ispitanim dozama više od šest tjedana (66).

Bystritsky i sur. 2008 ispitali učinak ružičastog žednjaka na generalizirani anksiozni poremećaj kojeg karakterizira pretjerana tjeskoba i zabrinutost oko svakodnevnih životnih događaja. Ispitanici kojima je dijagnosticiran generalizirani anksiozni poremećaj tijekom 10 tjedana su u dnevnoj dozi dobivali 340 mg ekstrakta ružičastog žednjaka. Na temelju dobivenih rezultata, zaključeno je da ružičasti žednjak dovodi do ublažavanja simptoma generaliziranog

anksioznog poremećaja, a zabilježene nuspojave su bile blage poput vrtoglavice i suhih usta (67).

U Republici Hrvatskoj je 2016. godine odobrenje za stavljanje u promet dobio tradicionalni biljni lijek koji u svojem sastavu sadrži suhi ekstrakt korijena i podanka ružičastog žednjaka, no ono je isteklo tijekom 2021. godine i nije produženo. Tako je na hrvatskom tržištu ekstrakt ružičastog žednjaka dostupan samo kao dodatak prehrani (63).

### **3.2.7. *Panax ginseng* C.A. Meyer, Araliaceae - ginseng**

U rodu *Panax* ima više biljnih vrsta čiji se korijen koristi u fitoterapiji. Ginseng je rijetka samonikla biljka brdskih šuma istočne Azije, a pripravci se rade iz kultiviranih vrsta koje se uzgajaju u mnogim zemljama (17). Primjer je ljekovite biljke, široko korištene u antičko doba, ali i danas s velikom primjenom. Korijen ginsenga se ili samo suši (poznat kao bijeli ginseng) ili se prvo može tretirati parom, a zatim osušiti (crveni ginseng) (68). Može se uzimati prašak mljevenog korijena ili kao njegov suhi ekstrakt bogatog fitokemijskog sastava. Smatra se da su adaptogena svojstva ekstrakta ginsenga posljedica ginsenosida. Ekstrakti iz biljke stimulativno djeluju na središnji živčani sustav, povećavaju kognitivne funkcije i funkcije pamćenja, poboljšavaju san i umanjuju umor (69).

Ginseng je indiciran za sezonske umore, poticanje radne sposobnosti kod povećanih intelektualnih i fizičkih napora, te kod oporavka od bolesti (17). Lijekovi iz korijena ginsenga smiju se koristiti samo u odraslih najduže tri mjeseca, a ako simptomi traju dulje od 2 tjedna ili se pogoršaju tijekom primjene lijeka, potrebno je konzultirati liječnika (68). Istovremeno uzimanje s ljekovitim tvarima i napitcima koje sadrže kofein nije preporučljivo, kao niti primjena s litijem i antidepresivima. Potreban je oprez uz varfarin, imunosupresive, i antidijabetike. Dva tjedna prije operativnog ili dentalnog zahvata potreban je prekid uzimanja ginsenga. Trudnice i dojilje trebaju ga izbjegavati (17). Također podaci studija sugeriraju da je

unos ekstrakta ginsenga povezan s anaboličkim djelovanjem i povećanom snagom mišića, poboljšanim profilom lipida u plazmi i razinom glukoze u krvi, a njihov unos nije povezan s ozbiljnim nuspojavama (6, 17). Zabilježene nuspojave blagog su i prolaznog karaktera, a javljaju se nakon konzumacije visokih doza (više od 2 grama mljevenog korijena na dan) (17).

Korejski znanstvenici proveli su ispitivanje na ljudima starosti 25-60 godina koji su imali tegobe vezane uz kronični umor koji je trajao minimalno 6 mjeseci. Sudionici su bili podijeljeni u 3 skupine: prva je primjenjivala 1 g ginsenga na dan, druga 2 g ginsenga na dan, a treća placebo tijekom četiri tjedna. Učinak na umor procjenjivao se na osnovi rezultata upitnika koji su ispunjavali sudionici, a provođena su i laboratorijska mjerenja biomarkera oksidacijskog stresa i antioksidacijski učinak. Rezultati su pokazali da je primjenom ginsenga u obje doze došlo u odnosu na placebo do značajnog ublažavanja mentalnog umora, što je izostalo kod fizičkog umora (70).

### **3.2.8. *Eleutherococcus senticosus* Maxim, Araliaceae - eleuterokok**

Sibirski ginseng ili eleuterokok je puzavi grm rasprostranjen u šumama sjeveroistočne Azije. U fitoterapiji se koristi njegov korijen bogat eleuterozidima. Ekstrakti korijena sibirskog ginsenga stimuliraju imunološki sustav, utječu na prilagodbu na vanjske čimbenike, poboljšavaju psihičko i tjelesno stanje i funkcije pamćenja, djeluju hipoglikemijski i protuupalno (69). Stoga je indiciran kod sezonskog umora te potreba za jačim umnim i fizičkim radom (17).

Smatra se da sibirski ginseng ispoljava svoje adaptogene učinke utječući na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (69). Njegova je primjena preporučljiva kroz više mjeseci bez zabilježenih ozbiljnih nuspojava, nakon čega treba napraviti pauzu od barem mjesec dana. Nije dobro primjenjivati sibirski ginseng s barbituratima, dok kod primjene s inzulinom treba pojačan oprez doziranja inzulina. Moguće ga je koristiti kod odraslih i djece

starije od 12 godina, a kod mlađih uz korekciju doze prema uputi proizvođača. Ne preporučuje se trudnicama i dojiljama (17).

Na hrvatskom tržištu sibirskog ginseng dostupan je kao dodatak prehrani u obliku praha korijena biljke i njegova ekstrakta.

### **3.2.9. *Withania somnifera* (L.) Dunal, Solanaceae - ashwagandha**

Ashwagandha ili indijski ginseng je indijska biljka koja može narasti do visine od 170 cm čiji korijen u tradicionalnim ayurvedskim sustavima medicine ima dugu povijest upotrebe kao adaptogen. Koristi se najčešće korijen biljke samljeven u prah ili njegovi ekstrakti, dok su i ostali dijelovi biljke bogati bioaktivnim tvarima. Među glavnim sastavnicama ističu se triterpenoidi, poznati i kao withanolidi (71).

Farmakološke studije su potvrdile da je ashwagandha višenamjenska biljka koja ima protuupalna, neuroprotektivna, adaptogena i anksiolitička svojstva, poboljšava san i pamćenje (72). Provedena su brojna istraživanja na glodavcima korištenjem vodenih suspenzija korijena ashwagandhe u prahu koja su pokazala antistresno djelovanje i smanjenje razine kortizola (73).

Ashwagandha je kontraindicirana u trudnica i dojilja, a oprez je potreban uz istovremenu primjenu barbiturata, benzodiazepina i antikonvulziva, kod bolesti štitnjače, dijabetesa i tumora prostate osjetljivog na hormone (74, 75). Iako postoje studije koje sugeriraju pozitivne učinke ashwagandhe na zdravlje djece, preporučuje se ako koristi nadilaze potencijalne rizike (74, 76).

Salve i sur. su 2019. u Indiji istražili učinak ekstrakta korijena ashwagandhe na oslobađanja od stresa u zdravih odraslih osoba pod stresom. U osmotjednoj, prospektivnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 60 ispitanika. U studiji su procjenjivani stres, anksioznost, serumski kortizol i kvaliteta spavanja. Studija se sastojala od tri skupine, gdje je prva skupina dobivala 250 mg/dan ekstrakta korijena ashwagandha, druga

600 mg/dan, a placebo skupina je dobila 250 mg/dan škroba tijekom cijelog trajanja studije. Ispitivana skupina koja je primala 250 mg pokazala je statistički značajno smanjenje razina stresa (procijenjeno korištenjem skale percipiranog stresa) i serumskog kortizola. Značajno poboljšanje uočeno je i u kvaliteti spavanja sudionika, što je važan pokazatelj boljeg upravljanja stresom. Smanjenje anksioznosti nije bilo statistički značajno u usporedbi s placeboom. Skupina koja je primala 600 mg pokazala je statistički značajno smanjenje ublažavanja simptoma stresa i anksioznost te statistički značajno poboljšanje kvalitete sna (72).

Na hrvatskom tržištu ashwagandha je dostupna kao dodatak prehrani u obliku mljevenog suhog korijena i njegova ekstrakta.

### **3.3. Aromaterapija kod reakcije na stres**

Aromaterapija je dio fitoterapije u kojoj se koriste posebne vrste ekstrakata iz biljnog materijala koji se zovu eterična ulja, a dobivaju se destilacijom vodenom parom i/ili tiještenjem (17). Ovaj rad donosi pregled biljnih vrsta čija se eterična ulja mogu u hrvatskim ljekarnama ponuditi u okviru samoliječenja reakcije na stres.

#### **3.3.1. *Lavandula angustifolia* Miller, Lamiaceae - prava lavanda**

Uskolisna ili prava lavanda je grm rasprostranjen u Europi. Cvjetni vrhovi biljke koriste se kao usitnjena droga za pripremu čajeva ili tinktura za oralnu uporabu. Destilacijom cvjetnih vrhova dobiva se eterično ulje koje se može koristiti oralno, dermalno i inhalacijski (77). Ulje prave lavande bogato je linalolom, esterima i kumarinima. Kvalitetnija ulja bogatija su kumarinima, koji su zastupljeni manjim postotkom, ali su bitna za smirujući učinak lavande (17). Pripravci iz cvjetnih vrhova prave lavande koriste se kao blagi sedativi i hipnotici indicirani kod nervoze, poremećaja spavanja, mentalnog stresa, poremećaja raspoloženja i tjeskobe, a prvi zapisi o takvoj uporabi eteričnog ulja lavande datiraju još iz 15. stoljeća (17, 77).

Europska agencija za lijekove odobrila je eterično ulje lavande kao tradicionalni biljni lijek za ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa i iscrpljenosti, te za pomoć kod problema sa spavanjem. Oralno se uzima u obliku kapsula s eteričnim uljem. Takva se uporaba preporuča samo za osobe starije od 18 godina, dok je uporaba vrućih kupki u kojima se dodano eterično ulje, te aromamasaža s baznim uljem obogaćenim eteričnim uljem preporučljiva već nakon 12 godine. Za mlađe od 12 moguće je koristiti čajeve s pravom lavandom i inhalacije eteričnim uljem putem ulja nakapanog na maramicu ili masažom prsa i leđa balzomom s eteričnim uljem (77).

Kliničke studije i studije na životinjama potvrdile su anksiolitički i antidepresivni učinak, ali sam mehanizam djelovanja nije potvrđen. Studija na životinjama ukazuje da su anksiolitički i antidepresivni učinci koji se pripisuju lavandi posljedica antagonizma na NMDA-a receptoru i inhibicije serotoninskog transportera (SERT) (78).

Kontrolirana klinička studija iz 2010. godine procijenila je učinkovitost oralnog pripravka ulja lavande u kapsulama (Silexan) u odnosu na lorazepam u odraslih osoba s GAD-om kroz 6 tjedana. Rezultati studije pokazali su da je Silexan jednako učinkovita i dobro podnošljiva alternativa benzodiazepinima za ublažavanje generalizirane anksioznosti (79) .

Anksiolitičko djelovanje lavande potvrđuju i brojne studije koje su istraživale djelovanje lavande inhalacijama ili aromamasažama kod stresnih zanimanja i situacija. Tako je istraživanje u Brazilu pokazalo da aromamasaže eteričnim uljem lavande smanjuju krvni tlak i otkucaje srca povećane stresom u medicinskog osoblja (80). Druga studija pokazala je da inhalacija eteričnim uljem prave lavande može smanjiti anksioznost pacijenata u čekaonici dentalne medicine (81). Imanishi i sur. ispitali su kako aromaterapijska masaža mješavinom eteričnih ulja prave lavande, gorke naranče i sandala utječe na psihološke i imunološke parametre kod bolesnica s karcinomom dojke. Korišteno je 8 aromaterapijskih masaža kroz 4 tjedna. Rezultati sugeriraju



da terapija aromaterapijskim masažama značajno smanjuje anksioznost u pacijentica s rakom dojke (82).

U studiji provedenoj na Tajvanu proučavan je utjecaj korištenja čaja prave lavande u postporođajnoj zdravstvenoj skrbi majki. Studija je pokazala da su u razdoblju uzimanja čaja prave lavande majke primijetile manje umora i depresije te su pokazale veću povezanost sa svojim djetetom, u usporedbi sa kontrolnom skupinom (83).

Na hrvatskom tržištu dostupni su dodaci prehrani koji u svom sastavu sadrže ekstrakt cvijeta ili eterično ulje lavande, te suha droga samostalno i u kombinaciji s drugim drogama za pripremu čajeva. Eterično ulje lavande dostupno je čisto ili kao dio kombinacije s drugim uljima u aromaterapijskim proizvodima.

### **3.3.2. *Citrus aurantium* L., Rutaceae - gorka naranča**

Gorka naranča je samonikla biljka Kine i Indije, a veliki proizvođači su Europa i SAD (17). Ljekoviti oblik droge su cvijet i eterično ulje. Gorka naranča primjer je biljke iz koje se mogu dobiti tri različita eterična ulja. Tako se destilacijom cvjetova dobiva eterično ulje naziva neroli, destilacijom listova petit grain, a hladnim tiještenjem usplođa dobiva se eterično ulje gorke naranče (17).

Američka agencija za hranu i lijekove potvrdila je da je oralna primjena ekstrakata gorke naranče sigurna, uz zabilježene slučajeve glavobolje i gastrointestinalnih nuspojava (84).

Eterično ulje usplođa može se koristiti oralo i dermalno, uz oprez zbog fototoksičnosti (17). Ono smanjuje simptome anksioznosti, depresije, poboljšava raspoloženje i produžava vrijeme spavanja kod nesаницe (17,85,86).

U studiji koja je procjenjivala učinak eteričnog ulja gorke naranče na liječenje anksioznosti, u trenutku koji prethodi prikupljanju medularnog materijala u pacijenata s kroničnom

mijeloičnom leukemijom pokazana je učinkovitost u usporedbi s placebom i diazepamom (87). U studiji rađenoj 2014. godine eterično ulje gorke naranče pokazalo se učinkovito u smanjenju ozbiljnosti porođajne boli i anksioznosti u prvom porođajnom stadiju u prvorotkinja (84).

Neroli se uglavnom koristi u kozmetici radi ugodnog mirisa. Njegova parfemska svojstva potisnula su zanimljiva farmakološka svojstva nerolija, među kojima je i smirujuće djelovanje na središnji živčani sustav i jako antidepresivno djelovanje (17). Može se primijeniti dermalno uz oprez u doziranju i moguću fototoksičnost, dok u trudnoći nije dozvoljen (17). Slično ulju usplođa, neroli smanjuje simptome anksioznosti, nesanicu, poboljšava raspoloženje i stvara osjećaj blagostanja. Neroli se ne smije koristiti u trudnoći (17, 85). Dokazano je da je učinkovit u smanjenju prijeoperativne anksioznosti prije manjih operacija (88). Svoje antianksiozne učinke pokazao je regulacijom 5-HT receptora u štakora (89). Udisanje nerolija pojačava seksualnu želju i učinkovit je za palpitacije srca koje su posljedica šoka ili straha (17, 84).

Petit grain gorke naranče može se primijeniti kod nervoze, dermalno i oralno (17).

Spomenuti učinci eteričnih ulja ove biljke pretpostavlja se da su posljedica izravnog djelovanja biljne arome na limbički sustav kroz njih i izravnog djelovanja terpena na GABA i serotoninergičke 5-HT<sub>1A</sub> receptore (87).

### **3.3.3. *Citrus sinensis* L., Rutaceae - slatka naranča**

Eterično ulje usplođa slatke naranče može se koristiti oralno, dermalno i inhalacijski, a indicirano je kod nervoza i stresova. Ulje nije fototoksično (17).

#### **3.3.4. *Citrus bergamia* Riso et Poit., Rutaceae - bergamot**

Eterično ulje usplođa bergamota naziva se kao i biljka bergamot. Može se koristiti oralno, dermalno i inhalacijski, a indicirano je kod stresa, nervoze i nesanice. Izrazito je fototoksično te se ne smije primjenjivati 24 sata prije izlaganja UV zrakama (17).

#### **3.3.5. *Citrus reticulata* Blanco, Rutaceae - mandarina**

Pod eteričnim ulje mandarine većina aromaterapeuta podrazumijeva ulje usplođa. Može se koristiti oralno i dermalno, a indicirano je kod stresa, uznemirenosti, nesanice i depresije. Eterično ulje mandarine nije fototoksično i sigurno je za primjenu u djece (17).

## **4. RASPRAVA**

### **4.1. Uloga ljekarnika u savjetovanju osoba s reakcijama na stres**

Svjetska zdravstvena organizacija definira mentalno zdravlje kao „stanje dobrobiti u kojem pojedinac ostvaruje svoje potencijale, može se nositi s normalnim životnim stresovima, može raditi produktivno i plodno te je sposoban(na) pridonositi svojoj zajednici“ (90). Mentalno zdravlje ne znači da smo uvijek sretni i ugodno raspoloženi. Dobro mentalno zdravlje omogućuje nam svoje emocije prihvatiti i kada se suočavamo sa svakodnevnim problemima, stresovima i gubicima te koristeći vlastite vještine i sposobnosti uhvatiti se u koštac s problemima koji nam predstoje. Poremećaji mentalnog zdravlja i dalje su nedovoljno prijavljeni. Prema procjenama istraživanja rađenog 2019. godine jedna od deset osoba na svijetu pati od „poremećaja mentalnog zdravlja“, definiranih Međunarodnom klasifikacijom bolesti (MKB 10), koji uključuju depresiju, anksioznost, poremećaje u prehrani, shizofreniju i dr. (91). Lijekovi su glavni način liječenja mnogih mentalnih bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija navodi da su ljekarnici u javnim ljekarnama najdostupniji zdravstveni radnici i kao stručnjaci za lijekove uvijek su dostupan i povjerljiv izvor savjeta. To im daje mogućnost i obvezu da promoviraju očuvanje mentalnog zdravlja s potencijalom smanjenja povezanog tereta mentalnih poremećaja (92). Izostanak naručivanja pacijenata i radno vrijeme javnih ljekarni prilagođeno njihovim potrebama, pacijentima pruža mogućnosti da prvo od ljekarnika potraže savjet za liječenje manjih bolesti ili preventivne skrbi, a ponekad i ozbiljnijih stanja, prije nego što potraže pomoć od svog obiteljskog liječnika. Stoga su ljekarnici u idealnoj poziciji pružiti prvi kontakt unutar zdravstvenog sustava, u ulozi probira ili kao poveznica između drugih zdravstvenih djelatnika, posebice liječnika. Velika je odgovornost ljekarnika da odgovorno procijeni je li za pojedinog pacijenta samoliječenje prihvatljiva opcija, koliko ono već traje i je li nužan hitan posjet liječniku. Nasuprot tome, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ljekarnici tradicionalno imaju ograničen ili nikakav izravan pristup kliničkim podacima o pacijentima, što

uvelike otežava ljekarničku skrb. Druge identificirane prepreke uspješnoj provedbi probira u javnoj ljekarni, po podacima studije koja je proučavala probir depresije, uključuju ograničeno vrijeme, nedostatak privatnosti i neadekvatne naknade za profesionalni doprinos ljekarnika. Važan čimbenik koji su identificirali farmaceuti bilo je podizanje svijesti o tome da je ljekarna u zajednici sigurno mjesto za raspravu o pitanjima mentalnog zdravlja, putem prilagođenih promocija mentalnog zdravlja (12). Po dolasku u ljekarnu pacijenti opterećeni stresom većinom opisuju tegobe kao što su nemir, razdražljivost, napetost zbog psihičke preopterećenosti, žele ukloniti neprestanu brigu i osjećaj neizvjesnosti, te se žale na nesanicu. Nerijetko se ljekarnik nađe u situaciji da ga pacijent traži pomoć i preporuku lijeka koji bi umanjio tugu neposredno po gubitku bliske osobe. Kada ljekarnik razgovorom utvrdi da opisane tegobe ne upućuju na potrebitost hitnog liječničkog pregleda, u mogućnosti je, ovisno o indikaciji, ponuditi bezreceptni lijek, dodatak prehrani ili aromaterapijski proizvod.

#### **4.2. Bezreceptni lijekovi koji mogu biti preporuka kod samoliječenja reakcije na stres**

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode u Republici Hrvatskoj u farmakoterapijskoj skupini N05 ostalih hipnotika i sedativa nalazi se pet bezreceptnih lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, prema podacima dostupnima u svibnju 2022. godine (93). Od toga za dva bezreceptna lijeka tijekom 2021. godine odobrenje je ukinuto temeljem zahtjeva Nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

##### **4.2.1. Biljni lijekovi**

Jedini bezreceptni biljni lijek u Republici Hrvatskoj u farmakoterapijskoj skupini ostalih hipnotika i sedativa biljnog podrijetla je lijek koji sadrži samo ekstrakt odoljenoovog korijena. Dolazi u obliku obloženih tableta gdje svaka tableta sadrži 445 mg suhog ekstrakta (korijen odoljena) (3–6 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V. Indiciran je za ublažavanje

poremećaja spavanja i blagih simptoma živčane napetosti u adolescenata starijih od 12 godina, odraslih i starijih osoba. Za ublažavanje blagih simptoma živčane napetosti uzima se 1 tableta do najviše 3 puta na dan, a 4 tablete su maksimalna dnevna doza. Da bi se postigao optimalni učinak liječenja, preporučuje se kontinuirano korištenje tijekom 2-4 tjedna. Ako simptomi potraju ili se pogoršaju nakon 2 tjedna kontinuirane primjene lijeka, potrebno se posavjetovati se s liječnikom. Obložene tablete trebaju se progutati cijele, ne smiju se lomiti ni žvakati zbog neugodnog mirisa i okusa odoljenovog ekstrakta.

Nisu opažene klinički značajne interakcije s lijekovima metaboliziranim putem CYP 2D6, CYP 3A4/5, CYP 1A2 ili CYP 2E1, a kombinacija sa sintetskim sedativima zahtjeva medicinsku dijagnozu i nadzor. Budući da nema odgovarajućih podataka, ne preporučuje se uzimanje u trudnoći i za vrijeme dojenja. Ekstrakt odoljena u dozi u kojoj se nalazi u biljnom lijeku može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Od nuspojava zabilježeni su poremećaji probavnog sustava (npr. mučnina, grčevi u trbuhu), nepoznate učestalosti. Podaci o predoziranju govore da nakon primjene jednokratne doze od približno 20 g ekstrakta korijena valerijane zabilježeni su simptomi kao što su umor, grčevi u trbuhu, stezanje u prsima, vrtoglavica, drhtanje ruku i midrijaza, koji su nestali unutar 24 sata od pojave (20).

#### **4.2.2. Tradicionalni biljni lijekovi**

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode u Republici Hrvatskoj u farmakoterapijskoj skupini N05 ostalih hipnotika i sedativa nalaze se dva tradicionalna biljna lijeka, istog sastava. Oba sadrže 17,5 mg suhog ekstrakta lista matičnjaka (3-6:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V i 17,5 mg suhog ekstrakta lista paprene metvice (3-6:1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 40 % V/V. Razlikuju se u dozi suhog ekstrakta korijena odoljena (4-7:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V i farmaceutskom obliku lijeka. Tvrde kapsule sadrže 87,5 mg suhog ekstrakta odoljenovog korijena, a obložene tablete sadrže 35 mg suhog ekstrakta.

Oba su lijeka indicirana za ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa (kao što su psihička napetost i nemir), te kao pomoć kod nesanice, u odraslih i djece starije od 12 godina. Njihova je uporaba u navedenim indikacijama temeljena na iskustvu iz dugotrajne primjene. Za istu indikaciju ublažavanja blagih simptoma psihičkog stresa tvrde kapsule s višom dozom ekstrakta odoljenovog korijena mogu se uzimati dva puta po dvije s maksimalnom dnevnom dozom od 4 kapsule, a obložene tablete s nižom dozom ekstrakta mogu se uzimati tri puta dnevno po 3 tablete, s maksimalnom dozom od 9 tableta dnevno.

Za oba vrijedi upozorenje da ih ne smiju uzimati pacijenti sa žučnim kamencima, kolangitisom ili bilo kojim drugim poremećajem bilijarnog trakta koji zahtijeva stručan medicinski nadzor. Nadalje, u sažetku opisa svojstava oba lijeka navedeno je da pacijenti koji boluju od gastroezofagealne refluksne bolesti trebali bi izbjegavati list paprene metvice, zbog mogućeg pogoršanja žgaravice, te da se ne preporučuje istovremena primjena sa sintetskim sedativima. Bez obzira na različitu dozu ekstrakta odoljena, za oba je navedeno da malo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, te se tijekom uzimanja lijeka ne preporučuje upravljanje vozilima ili strojevima. Uzimanje u trudnoći i dojenju nije dozvoljeno, a od nuspojava zabilježene su mučnina, grčevi u trbuhu, pogoršanje gastroezofagealne refluksne bolesti i pogoršanje žgaravice (94, 95).

#### **4.3. Dodaci prehrani koji mogu biti preporuka kod liječenja reakcije na stres**

Za razliku od malog broja odobrenih bezreceptnih biljnih lijekova, broj dodataka prehrani koji mogu biti preporuka kod liječenja reakcije na stres daleko je veći. Osobito je potrebno pacijentima osigurati opskrbu isključivo kvalitetnim dodacima prehrani koji zadovoljavaju tražene zakonske propise i imaju certifikate kvalitete proizvodnje, kako bi njihova uporaba bila sigurna i učinkovita prema zdravstvenim tvrdnjama koje im pripadaju.

#### **4.3.1. Dodaci prehrani koji sadrže djelatne tvari biljnog porijekla**

Ranije u radu opisano je više biljnih vrsta koje se tradicionalno koriste kod tegoba koje nerijetko pacijenti opisuju u razgovoru s ljekarnikom, a mogu biti produkt reakcije na stres. Neke od tih tegoba su nemir, tjeskoba, nervoza, kronični umor i bezvoljnost, a dodaci prehrani dobiveni iz oodoljena, pasiflore, matičnjaka, hmelja, šafrana i prave lavande tradicionalno se koriste u njihovoj terapiji. Pacijentima koji pate od tegoba proizašlih iz stresa, osim pomoći u otklanjanju psihičkih smetnji, korisno je preporučiti i dodatke prehrani koji normaliziraju fiziološke procese kod reakcije na stres, odnosno adaptogene.

Adaptogeni su farmakološki aktivni spojevi ili biljni ekstrakti iz različitih biljnih vrsta. Postoje dvije glavne klase, a to su biljni adaptogeni i sintetički adaptogeni. Sintetički se koriste od 1970-tih godina, nailaze na mnoge zabrane i ograničenja uporabe, dok uporaba biljnih ima bogatu povijest bez zapisa o ozbiljnim nuspojavama (69). Adaptogeni poboljšavaju odgovore na stres i pomažu tijelu pri adaptaciji normalizirajući fiziološke procese u vrijeme pojačanog stresa (72). Oni povećavaju koncentraciju, performanse i izdržljivost tijekom umora i fizičkih opterećenja bez povećanja potrošnje kisika (96). Idealan adaptogen mora smanjiti štetu uzrokovanu stresom, biti siguran, pokazivati stimulirajuće učinke, biti bezopasan, ne smije poremetiti nikakve tjelesne funkcije i mora biti lišen negativnih učinaka kao što su simptomi ustezanja (72). Iako se biljni adaptogeni koriste stoljećima, njihov se učinak proučava do danas, uz vjerojatnu široku uporabu i u budućnosti.

Biološki učinci biljnih adaptogena povezani su s kompleksom biološki aktivnih spojeva koje sadrže. Biljni adaptogeni imaju vrlo bogat fitokemijski sastav. Njihov mehanizam djelovanja je složen i nije u potpunosti razriješen. Nedavne studije izvještavaju da adaptogeni ostvaruju svoj učinak djelovanjem na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i neke medijatore stresa. Unos adaptogena utječe na razinu dušikovog oksida, laktata, glukoze u krvi, razinu kortizola, profil lipida u plazmi, jetrene enzime i dr. (69). Većina adaptogena također ima



anksiolitička i antioksidacijska svojstva, a ona se pripisuju njihovom adaptogenom učinku (97).

Među adaptogene biljke koje mogu biti predmet preporuke kod reakcije na stres, a dostupne su u hrvatskim ljekarnama kao dodaci prehrani ubrajaju se: ružičasti žednjak, ginseng, sibirski ginseng ili eleuterokok, indijski ginseng ili ashwagandha. Ekstrakt ružičastog žednjaka tijekom 2016. godine bio je odobren u Republici Hrvatskoj kao tradicionalni biljni lijek, no odobrenje je isteklo tijekom 2021. godine i nije produženo (63).

#### **4.3.2. Dodaci prehrani koji sadrže vitamine B skupine**

Značajan dio stanovništva razvijenih zemalja pati od nedostatka vitamina B skupine. B vitamini, skupina od osam vitamina topivih u vodi, obavljaju bitne uloge u staničnom funkcioniranju, a njihovi zajednički učinci posebno su bitni u brojnim aspektima moždane funkcije. Dodatak vitamina i minerala, a naročito visokih doza vitamina B u prehrani, ima povoljan učinak na percipirani stres, blage psihijatrijske simptome i aspekte svakodnevnog raspoloženja kod naizgled zdravih osoba (98). Vitamini B skupine sudjeluju u metabolizmu homocisteina, pa njihov nedostatak može uzrokovati povišenje razine homocisteina u plazmi. Studija koja je koristila mjerenje njegove razine u plazmi pokazala je da mentalni stres u mladih muškaraca, uz mjerljivo povišenje broja otkucaja srca i krvnog tlaka, povišuje i razinu ukupnog homocisteina u plazmi (99). Studija koja je obuhvatila 60 ispitanika ispitala je učinkovitost primjene visokih doza B vitamina na raspoloženje i psihičko opterećenje povezano s kroničnim stresom na poslu. Rezultati tog dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja upućuju na značajno smanjenje iskustva stresa na radnom mjestu nakon 90-dnevne suplementacije B vitaminima (100). Uzimanje pojedinačnih vitamina iz B skupine može kroz duže vremensko razdoblje rezultirati neravnotežom svih vitamina B skupine u organizmu. Kod većine pacijenata korisno je preporučiti uzimanje svih B vitamina istovremeno, uzevši u obzir

da se njihove funkcije međusobno nadopunjuju. Preporučene doze za pojedine vitamine B skupine nalaze se u tablici br.1, prema podacima Pravilnika o dodacima prehrani (101).

Tablica 1. Dnevni unos vitamina i minerala namijenjen zdravim odraslim osobama, Prilog IV, Pravilnik o dodacima prehrani (NN 46/2011)

	<b>Najveći dopušteni dnevni unos</b>	<b>Preporučeni dnevni unos</b>
<b>B1 (tiamin)</b>	4 mg	1,1 mg
<b>B2 (riboflavin)</b>	4 mg	1,4 mg
<b>B3 (niacin)</b>	35 mg	16 mg
<b>B6 (piridoksin)</b>	6 mg	1,4 mg
<b>Folna kiselina</b>	600 µg	200 µg
<b>B12 (cijanokobalamin)</b>	9 µg	2,5 µg
<b>Pantotenska kiselina</b>	15 mg	6 mg
<b>Biotin</b>	100 µg	50 µg

#### **4.3.3. Dodaci prehrani koji sadrže magnezij**

Magnezij je među najzastupljenijim mineralima u tijelu i ima važnu ulogu u brojnim tjelesnim funkcijama. Nezaobilazan je dodatak prehrani u svim stanjima umora i povećane tjelesne aktivnosti, te kod stresa i anksioznosti. Kod anksioznosti povezane s izlaganjem stresoru mjerljivo je povećanje izlučivanja magnezija u mokraći, što rezultira djelomičnim smanjenjem intracelularne i serumske razine magnezija u organizmu. Suplementacija magnezijem smanjuje aktivnost hipotalamske hipofizne nadbubrežne osi, uključujući smanjenje središnjih (ACTH) i perifernih (kortizol) endokrinih odgovora ovog sustava (102). Jedna je sudija na miševima ukazala da prehrana siromašna magnezijem i posljedično smanjenje magnezija u organizmu doprinose hiperemocionalnosti (103).

Dnevna potreba za magnezijem za muškarce iznosi 420 mg na dan. Za žene dnevna doza je 320 mg, dok se u trudnoći i dojenju povećava na 360 mg. Doze za djecu ovise o dobi i mogu se

svrstati u 6 kategorija (tablica br.2) (104). Diuretici Henleove petlje i tijazidski diuretici, te inhibitori protonske pumpe uzeti kroz duži vremenski period mogu izazvati hipomagneziemiju. Pacijentima koji koriste te lijekove potrebno je preporučiti suplementaciju magnezijem (105).

Tablica 2. Doze magnezija prema dobi djeteta (preuzeto s [www.plivazdravlje.hr](http://www.plivazdravlje.hr))

Dnevno preporučeni unos magnezija (mg)	Dob djeteta
30	prvih 6 mjeseci
75	6-12 mjeseci
80	1-3 godine
130	4-8 godina
240	9-12 godina
410	od 13-19 godine

#### 4.3.4. Dodaci prehrani koji sadrže L-triptofan

Triptofan je esencijalna aminokiselina koja se nalazi u mnogim namirnicama proteinskog sastava. Prekursor je brojnih metabolita, među kojima je i serotonin. Triptofan je jedini prekursor periferno i centralno proizvedenog serotonina. Dok središnja proizvodnja serotonina predstavlja samo manji dio ukupne sinteze serotonina, velika većina se stvara na periferiji, a najvećim izvor je gastrointestinalni epitel. Manipulacija razinama triptofana, smanjenjem ili suplementacijom, eksperimentalni je postupak za modificiranje periferne i središnje razine serotonina. Studije na glodavcima su pokazale da akutni nedostatak triptofana smanjuje razinu triptofana u mozgu do 70 %, s povezanim smanjenjem središnjeg serotonina. U ljudi akutni nedostatak triptofana inhibira sintezu serotonina i snižava koncentraciju triptofana u cerebrospinalnoj tekućini (106). Dodatak prehrani s L-triptofanom doprinosi normalnom funkcioniranju živčanog sustava, normalnim mentalnim sposobnostima, smanjenju umora i iscrpljenosti. Ne preporuča se djeci mlađoj od 12 godina (107).

Preporučena doza kod odraslih osoba za poticanje raspoloženja je do tri puta 300 mg L-triptofana, a za poticanje opuštanja i prije nastupanja doza je 450 mg L-triptofana odjednom u najviše dva navrata u razmaku od 2 sata (107). L-triptofan se ne uzima zajedno s 5HTP ili antidepresivnim lijekovima koji također podižu razinu serotonina u mozgu, osim uz liječnički nadzor (107).

#### **4.3.5. Dodaci prehrani koji sadrže psihobiotike**

Psihobiotici su posebna klasa probiotika, koji pružaju dobrobiti za mentalno zdravlje. Imaju širok spektar primjena kod lošeg raspoloženja i stresa, a koriste se i kao pomoć u terapijskom liječenju različitih neurorazvojnih i neurodegenerativnih poremećaja. Među uobičajene psihobiotičke bakterije pripadaju Lactobacilli, Streptococci, Bifidobacteria, Escherichia i Enterococci (108). Mikrobiota crijeva većinom se nalazi u debelom crijevu, ali može se naći u cijelom gastrointestinalnom traktu. Kolonizacija crijeva počinje rođenjem i uspostavlja se u prve tri godine života. Početna interakcija između crijevne mikrobiote i domaćina neophodna je za sazrijevanje živčanog sustava, imunološkog sustava i za razvojnu regulaciju crijevne fiziologije. Način na koji se bakterijska zajednica uspostavlja po rođenju ili se mijenja tijekom života, može imati posljedice na metabolizam triptofana, a time i na serotonergički sustav. Potrebna je ravnoteža između bakterijske iskorištenosti triptofana i triptofana potrebnog za sintezu serotonina u crijevnom i središnjem živčanom sustavu. Serotonin osim što djeluje kao neurotransmiter u CNS-u, prisutan je i u crijevnom živčanom sustavu te je ključni element osovina mozga i crijeva, sustava komunikacije između mozga i gastrointestinalnog trakta. Ta osovina povezuje emocionalne i kognitivne centre mozga s perifernom kontrolom i funkcijom crijeva i njegove mikrobiote (108). Kao dvosmjerna komunikacijska mreža osovina mozga i crijeva omogućuje slanje signala iz mozga i utječe na motorni, senzorni i sekretorni dio crijeva, i obrnuto, visceralne poruke iz crijeva mogu utjecati na moždane funkcije, posebno u područjima posvećenim regulaciji stresa. Kronični stres može utjecati na sastav crijevne

mikrobiote pa uvođenje psihobiotika u prehranu može pokazati povoljan učinak (109). Manja studija pokazala je da je uvođenje probiotika *Bifidobacterium* u crijeva zdravih dobrovoljaca smanjilo njihov osjećaj stresa i poboljšalo njihovo pamćenje (110).

#### **4.4. Aromaterapijski proizvodi**

Čista eterična ulja i aromaterapijski pripravci, ovisno o karakteristikama sastava, mogu se uzimati: inhalacijski, dermalno, oralno, vaginalno i rektalno. Inhalacijska i dermalna primjena eteričnih ulja jednostavne su i prihvatljive pacijentu, te sigurne kod samoliječenja. Inahalacijska primjena najčešće se odnosi na jednostavno udisanje eteričnog ulja nakapanog na maramicu ili se eterična ulja mogu raspršiti po prostoriji upotrebom aromadifuzera. Kod dermalne primjene važno je napomenuti kako čista eterična ulja vrlo lako prolaze kroz kožu i brzo postižu visoke koncentracije svojih sastavnica u krvi, no brzo bivaju i eliminirana. Nanošenje čistog eteričnog ulja na kožu moguća je preporuka samo na malu površinu kože uz korištenje ulja koje nedvojbeno smije biti primijenjeno na koži. Miješanje eteričnog ulja s baznim uljima sigurna je i učinkovita formulacija koja produžava djelovanje eteričnog ulja u kojoj bazno ulje služi kao depo eteričnog ulja iz kojeg sastavnice eteričnog ulja polako ulaze u krv (17).

Na hrvatskom tržištu dostupan je i aromaterapijski proizvod u obliku džepnog inhalatora s eteričnim uljima koja smanjuju stres, napetost i nervozu (111).

## 5. ZAKLJUČAK

Moderan način života koji obiluje mnoštvom informacija, obveza i očekivanja doveo je do poimanja stresa kao neizostavne sastavnice života pojedinca. Bilo da se radi o kroničnoj izloženosti stresoru kao što je život u vrijeme pandemije COVID 19 ili akutnom kakav je primjerice polaganje ispita, bitno je biti dobrog mentalnog zdravlja. Mentalno zdravlje podrazumijeva sposobnost pojedinca da se mijenja, prilagođava i suočava s teškoćama i stresom. Suočavanje se odnosi na ponašanje i psihičke reakcije kojima pojedinac nastoji svladati ili ublažiti pritiske izazvane prijetećom situacijom. Zdrav način života, mjere za poboljšanje zdravlja i naučene vještine nošenja sa stresom u većine ljudi dovode do povećanja otpornosti na stres. Ovisno o snazi stresora, vrsti traume kao i o njihovim osobnim predispozicijama, nakon izlaganja traumatskom iskustvu, ponekad dolazi do razvoja akutne reakcije na stres. Ukoliko takvo stanje potraje, govorimo o poremećaju prilagodbe, te ako je prisutno i šest mjeseci nakon izlaganja akutnom stresoru, govorimo o posttraumatskom stresnom poremećaju. Psihičke posljedice djelovanja stresa na organizam mogu biti razne, a često pacijenti opisuju razdražljivost, tjeskobu, potištenost, bespomoćnost, osjećaj krivnje, depresiju i tegobe sa spavanjem. Kada odluče potražiti pomoć, vrlo često nastoje izbjeći naručivanje i čekanje slobodnog termina liječnika, te se upute u javnu ljekarnu i zatraže pomoć ljekarnika. U tom ključnom momentu, o komunikacijskim vještinama i ostalim kompetencijama ljekarnika ovisi hoće li taj pacijent biti kvalitetno zbrinut i hoće li mu biti pružena dostatna ljekarnička skrb. Nakon utvrđivanja da je samoliječenje sigurna opcija za pacijenta, ljekarnik zaposlen u javnim ljekarnama Republike Hrvatske (u vrijeme pisanja ovog rada) može savjetovati uzimanje nekog od ukupno tri bezreceptna lijeka koji imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Ti su lijekovi indicirani za ublažavanje blagih simptoma psihičkog stresa (kao što su psihička napetost i nemir), te kao pomoć kod nesаницe u odraslih i djece starije od 12 godina. Dodatna ili druga opcija savjetovanja trebala bi biti potpora očuvanju zdravlja, kako

fizičkog tako i psihičkog, uzimanjem dodataka prehrani. Broj dodataka prehrani koji mogu biti učinkovit dio ljekarničkog savjetovanja kod reakcije na stres u Republici Hrvatskoj daleko je veći od broja bezreceptnih lijekova. Koristeći dodatke prehrani koji zadovoljavaju standarde kvalitete i imaju jasno naznačene djelatne tvari ljekarniku poznatog djelovanja i doziranja, te kroz suplementaciju vitaminima i mineralima moguće je bitno doprinijeti smanjenju psihičkih tegoba kod reakcije na stres. Aromaterapija te korištenje adaptogena i probiotika često su nedovoljno iskorištene opcije učinkovite borbe sa stresom, te njihova preporuka uvelike ovisi o stručnosti ljekarnika i njegovom sustavnom obrazovanju kroz cijelo razdoblje rada.

## LITERATURA

1. Ptičar M. Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu. Sres na radnom mjestu i psihosocijalni rizici. Dostupno na: <http://hzzzsr.hr/wp-content/uploads/2016/11/Stres-na-radnom-mjestu-i-psihosocijalni-rizici.pdf>, pristupljeno 25.4.2022.
2. Stress and the Body. Dostupno na: <https://courses.lumenlearning.com/boundless-psychology/chapter/stress-and-the-body> , pristupljeno 1.6.2022.
3. Šupe S, Poljaković Z, Kondić Lj, Unušić L, Alvir D. Neurološke osnove stresa i rizik razvoja moždanog udara. *Neurologia Croatica*. 2011; 60(1):21-28
4. Kuzman M, ur. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 10. revizija. Svezak 1. 2.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 296-297.
5. Folnegović-Šmalc V, ur. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. 4. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap;1996. str. 435-645.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2020-godini/>. Pristupljeno: 20. 2. 2022.
7. Ivanović M, Šimić N. Psihopatološki distress kod muškaraca i žena mlađe odrasle dobi tijekom COVID-19 pandemije. *Medica Jadertina*. 2021;51(3):253-259. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/263202>. Pristupljeno: 1. 6. 2022.
8. Peitl V, Golubić Zatezalo V, Karlović D. Mental health issues and psychological crisis interventions during the COVID-19 pandemic and earthquakes in Croatia. *Arch Psych Res* 2020;56(2):193-198.
9. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease



(COVID-19) epidemic among the general population in china. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(5):1729.

10. Buljan Flander G, Mikloušić I, Redžepi G, Selak Bagarić E, Brezinščak T. Rezultati probira mentalnog zdravlja djece u Zagrebu. Grad Zagreb. 2021. Dostupno na: <https://www.poliklinika-djeca.hr/wp-content/uploads/2021/03/PROBIR-digitalna-verzija-min.pdf>. Pristupljeno: 20. 2. 2022.
11. Jokić-Begić N, Hromatko I, Jurin T i sur. Kako smo? Život u Hrvatskoj u doba korone: preliminarni rezultati istraživačkog projekta. Dostupno na: [https://web2020.ffzg.unizg.hr/covid19/wpcontent/uploads/sites/15/2020/06/Kako-smo\\_Preliminarni-rezultati\\_brosura.pdf](https://web2020.ffzg.unizg.hr/covid19/wpcontent/uploads/sites/15/2020/06/Kako-smo_Preliminarni-rezultati_brosura.pdf). Pristupljeno: 7. 3. 2022.
12. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10967-10990.
13. Arambašić L. Stres. U: Pregrad J: Stres, trauma, oporavak. Zagreb: Društvo za psihološku pomoć;1996. str 93-103.
14. Sindik J, Vučković Matić M, ur. Komuniciranje u zdravstvu (zbirka nastavnih tekstova). Dubrovnik: Sveučilište u Dubrovniku; 2016. str. 8-32.
15. Pollak L. Dodaci prehrani. U:Priručnik za samoliječenje. Zagreb: Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih proizvoda; 2017. str. 26-35.
16. Zakon o lijekovima. NN 76/2013. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1521.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1521.html): Pristupljeno: 20. 2. 2022.
17. Marković S. Fitoaromaterapija-monografije esencijalnih ulja i ljekovitih biljaka temelji fitoaromaterapije. Zagreb: Centar Cedrus; 2005. str. 20-33, 85-109, 229- 230, 388.

18. Orhan IE. A review focused on molecular mechanisms of anxiolytic effect of *Valerina officinalis* L. in connection with its phytochemistry through in vitro/in vivo studies. *Curr Pharm Des* 2021;27(28):3084-3090.
19. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. European Medicines Agency 2016. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf). Pristupljeno: 11. 1. 2022.
20. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Persen Noć. 2021. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-Noc-oblozene-tablete/12896/>.. Pristupljeno: 26. 4. 2022.
21. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(5):415-426.
22. Carvalho DP, Peters VM, Dias AF, Dutra SCPL, Guerra MO. Valerian treatment during the postpartum period alters breast milk composition and impairs long-term memory in female rat offspring. *Braz J Med Biol Res* 2021;54(11):e10192.
23. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010;17(8-9):674-678.
24. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;77(2):399-404.

25. Das G, Shin HS, Tundis R, et al. Plant species of sub-family Valerianaceae - A review on its effect on the central nervous system. *Plants (Basel)* 2021;10(5):846.
26. Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008;15(1-2):2-15.
27. Araújo JO, Bergamaschi CC, Lopes LC, et al. Effectiveness and safety of oral sedation in adult patients undergoing dental procedures: a systematic review. *BMJ Open* 2021;11(1):e043363.
28. Jung, H.Y., Yoo, D.Y., Kim, W. et al. *Valeriana officinalis* root extract suppresses physical stress by electric shock and psychological stress by nociceptive stimulation-evoked responses by decreasing the ratio of monoamine neurotransmitters to their metabolites. *BMC Complement Altern Med* 2014;14: 476.
29. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency. 2014. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf) . Pristupljeno: 27. 4. 2022.
30. da Fonseca LR, Rodrigues RA, Ramos AS, et al. Herbal medicinal products from *passiflora* for anxiety: An unexploited potential. *Sci World J* 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/6598434>
31. Medscape. Passion Flower (Herb/Suppl). Dostupno na: <https://reference.medscape.com/drug/apricot-vine-corona-de-cristo-passion-flower-344546>. Pristupljeno: 13. 1. 2022.

32. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders - A systematic review. *Nutrients* 2020;12(12):3894.
33. 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.
34. 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. *Anesth Analg* 2008;106(6):1728-1732.
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(8):1153-1159.
36. Dwyer AV, Whitten DL, Hawrelak JA. Herbal medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of depression: a systematic review. *Altern Med Rev* 2011;16(1):40-49.
37. Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. A survey on saffron in major islamic traditional medicine books. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16(1):1-11.
38. Khaksarian M, Behzadifar M, Behzadifar M, et al. The efficacy of *Crocus sativus* (Saffron) versus placebo and Fluoxetine in treating depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Res Behav Manag* 2019;12:297-305.
39. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med* 2013;11(6):377-383.

40. Dai L, Chen L, Wang W. Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for treating mild to moderate depression: A systematic review and meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2020;208(4):269-276.
41. Marx W, Lane M, Rocks T, et al. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Re* 2019;nuz023. doi: 10.1093/nutrit/nuz023.
42. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2005;19(2):148-151.
43. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2017;33:58-64.
44. Gout B, Bourges C, Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutr Res* 2010;30(5):305-313.
45. Nutripharm. Optizen. Dostupno na: <https://www.nutripharm.hr/proizvod/optizen>. Pristupljeno: 13.1. 2022.
46. Grdinić V, Kremer D, ur. Ljekovite biljke i ljekovite droge: farmakoterapijski, botanički i farmaceutski podaci. Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora; 2009. str. 334, 371-372.
47. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Melissa

- officinalis L., folium. European Medicines Agency 2012. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melissae-folium>. Pristupljeno: 20. 1. 2022.
48. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med* 2004;66(4):607-613.
49. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(4):953-964.
50. Kennedy DO, Wake G, Savelev S, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of single doses of *Melissa officinalis* (Lemon balm) with human CNS nicotinic and muscarinic receptor-binding properties. *Neuropsychopharmacol* 2003;28(10):1871-1881.
51. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006 Feb;20(2):96-102.
52. SoriaNatural. Melisa ili matičnjak. Dostupno na: <https://soria-natural.hr/proizvod/melisa-ili-maticnjak/>. Pristupljeno: 20. 1. 2022.
53. Demirci K, Akgonul M, Demirdas A, Akpinar A. Does *Melissa officinalis* cause withdrawal or dependence? *Med Arch* 2015; 69(1): 60-61.
54. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009;23(8):1075-1081.

55. López V, Martín S, Gómez-Serranillos MP, Carretero ME, Jäger AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res* 2009;34(11):1955-1961.
56. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab* 2011;4(3):211-218.
57. Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Lesburgere E, Beracochea D. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine* 2010 ;17(6):397-403.
58. Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, Faghihzadeh S, Sadrai S. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *J Ethnopharmacol* 2015;164:378-84.
59. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. European Medicines Agency 2016. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lupuli-flos>. Pristupljeno: 20. 1. 2022.
60. Liu M, Hansen PE, Wang G, et al. Pharmacological profile of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*). *Molecules* 2015;20(1):754-779.
61. Marchev AS, Dinkova-Kostova AT, György Z, Mirmazloun I, Aneva IY, Georgiev MI. *Rhodiola rosea* L. from golden root to green cell factories. *Phytochem Rev* 2016;15(4):515-536.
62. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. European Medicines Agency 2016. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea-first-version_en.pdf). Pristupljeno: 27. 12. 2021.

63. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Vitango. 2016. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Vitango-filmom-oblozene-tablete/12954/>. Pristupljeno: 27. 12. 2021.
64. 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.
65. 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.
66. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry* 2007;61(5):343-348.
67. 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.
68. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Ginseng radix, L. European Medicines Agency 2017. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/ginseng-radix>. Pristupljeno: 20. 1. 2022.
69. Todorova V, Ivanov K, Delattre C, Nalbantova V, Karcheva-Bahchevanska D, Ivanova S. Plant adaptogens - history and future perspectives. *Nutrients* 2021;13(8):2861.



70. Kim HG, Cho JH, Yoo SR, et al. Antifatigue effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One 2013;8(4):e61271.
71. Dutta R, Khalil R, Green R, Mohapatra SS, Mohapatra S. *Withania somnifera* (ashwagandha) and withaferin a: Potential in integrative oncology. Int J Mol Sci 2019;20(21):5310.
72. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and anxiolytic effects of ashwagandha root extract in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. Cureus 2019;11(12):e6466.
73. Udayakumar R, Kasthuriangan S, Vasudevan A, et al. Antioxidant effect of dietary supplement *Withania somnifera* L. reduce blood glucose levels in alloxan-induced diabetic rats. Plant Foods Hum Nutr 2010;65(2):91-98.
74. Medscape. Ashwagandha (Herb/Suppl). Dostupno na: <https://reference.medscape.com/drug/indian-ginseng-withania-ashwagandha-344464>.  
Pristupljeno: 27. 12. 2021
75. Gannon JM, Forrest PE, Roy Chengappa KN. Subtle changes in thyroid indices during a placebo-controlled study of an extract of *Withania somnifera* in persons with bipolar disorder. J Ayurveda Integr Med 2014;5(4):241-245.
76. Mishra RK, Trivedi R, Pandya MA. A clinical study of Ashwagandha ghrita and Ashwagandha granules for its Brumhana and Balya effect. Ayu 2010;31(3):355-360.
77. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. European Medicines Agency 2012. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report->

lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum-lavandula-angustifolia-miller-flos\_en.pdf.

Pristupljeno: 14. 1 .2022.

78. López V, Nielsen B, Solas M, Ramírez MJ, Jäger AK. Exploring pharmacological mechanisms of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on central nervous system targets. *Front Pharmacol* 2017;8:280.
79. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the lavender oil preparation silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 2010;17(2):94-99.
80. Montibeler J, Domingos TDS, Braga EM, Gnatta JR, Kurebayashi LFS, Kurebayashi AK. Effectiveness of aromatherapy massage on the stress of the surgical center nursing team: a pilot study. Efetividade da massagem com aromaterapia no estresse da equipe de enfermagem do centro cirúrgico: estudo-piloto. *Rev Esc Enferm USP* 2018;52:03348.
81. Zahirunnisa M, Gadagi JS, Gadde P, Myla N, Koneru J, Thatimatla C. Dental patient anxiety: Possible deal with llavender fragrance. *J Res Pharm Pract* 2014;3(3):100-103.
82. Imanishi J, Kuriyama H, Shigemori I, et al. Anxiolytic effect of aromatherapy massage in patients with breast cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009;6(1):123-128.
83. Chen SL, Chen CH. Effects of lavender tea on fatigue, depression, and maternal-infant attachment in sleep-disturbed postnatal women. *Worldviews Evid Based Nurs* 2015;12(6):370-379.

84. Namazi M, Amir Ali Akbari S, Mojab F, Talebi A, Alavi Majd H, Jannesari S. Effects of *Citrus aurantium* (bitter orange) on the severity of first-stage labor pain. *Iran J Pharm Res* 2014;13(3):1011-1018.
85. Anwar S, Ahmed N, Speciale A, Cimino F, Saija A. Bitter orange (*Citrus aurantium* L.) oils. Elsevier Inc 2015;29:259-268.
86. Carvalho-Freitas MI, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol Pharm Bull* 2002;25(12):1629-1633.
87. Brunetti P, Lo Faro AF, Tini A, Busardò FP, Carlier J. Pharmacology of herbal sexual enhancers: A review of psychiatric and neurological adverse effects. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(10):309.
88. Akhlaghi M, Shabani G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M. *Citrus aurantium* blossom and preoperative anxiety. *Rev Bras Anestesiol* 2011;61(6):702-712.
89. Costa CA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT(1A)-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:42.
90. World Health Organization. (2004). Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: summary report / a report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne. 2004. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/>. Pristupljeno: 20. 2. 2022.
91. Ritchie H, Roser M. „Mental Health”. Our World in Data. 2018. Dostupno na: <https://ourworldindata.org/mental-health>. Pristupljeno: 22. 4. 2022.

92. Developing pharmacy practice. A focus on patient care, 2006. Dostupno na:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69399/WHO\\_PSM\\_PAR\\_2006.5\\_en](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69399/WHO_PSM_PAR_2006.5_en).  
Pristupljeno: 22. 4. 2022.
93. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Baza lijekova.  
Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>: Pristupljeno:  
22. 4. 2022.
94. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa  
svojstava lijeka Persen forte. 2021. Dostupno na:  
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-forte-tvrde-kapsule/14750/>.  
Pristupljeno: 22. 4. 2022.
95. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa  
svojstava lijeka Persen.2021. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Persen-oblozene-tablete/14751/>. Pristupljeno: 22. 4. 2022.
96. Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Adaptogens exert a stress-protective effect  
by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine* 2009;16(6-  
7):617-622.
97. Provino R. The role of adaptogens in stress management. *Austral J Med Herbalism*  
2010;22(2):41-49.
98. Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild  
psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. *Psychosom*  
*Med* 2013;75(2):144-153.
99. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: From labs  
to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20(1):231.

100. Stough C, Scholey A, Lloyd J, Spong J, Myers S, Downey LA. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B-complex on work stress. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(7):470-476.
101. Narodne novine 126/213. Pravilnik o dodacima prehrani. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html). Pristupljeno: 20. 4. 2022.
102. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium supplementation on subjective anxiety and stress - A systematic review. *Nutrients* 2017;9(5):429.
103. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacol* 2012;62(1):304-312.
104. Verbanac D. Magnezij - uloga u organizmu. *Plivazdravlje*. 2021. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/35832/Magnezij-uloga-u-organizmu.html>: Pristupljeno: 25. 4. 2022.
105. Bandić A. Nesanica. U: Priručnik za samoliječenje. Zagreb: Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih proizvoda; 2017. str.315-321.
106. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016;8(1):56.
107. Roje Novak M. Triptobel. *Neuronutricija*, 2021. Dostupno na: <https://triptobel.eu>. Pristupljeno 22. 4. 2022.
108. Sharma R, Gupta D, Mehrotra R, Mago P. Psychobiotics: The Next-generation probiotics for the brain. *Curr Microbiol* 2021;78(2):449-463.

109. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Bitzer-Quintero OK. From probiotics to psychobiotics: Live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients* 2019;11(4):890.
110. WAN H, Braun C, Murphy EF, Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress. *Am J Gastroenterol* 2019;114(7):1152-1162.
111. Antistres inhalator. [www.biovitalis.hr](http://www.biovitalis.hr). Dostupno na:  
<https://www.biovitalis.hr/proizvodi/aromaterapija/antistres-inhalator.html>.  
Pristupljeno: 22. 4. 2022.

## 7. POPIS KRATICA

ACTH - adrenokortikotropni hormon

CNS - centralni nervni sistem

CRH- kortikotropin-oslobađajući hormon

CYP – citokrom P450

DSM IV – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti, 4. revizija (engl. *diagnostic and statistical manual of mental disorder*)

EMA - Europska agencija za lijekove

GABA – gama-amino-maslačna kiselina (engl. Gama-AminoButyric Acid)

GAD - generalizirani anksiozni poremećaj

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HHA os - osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

HMPC- Povjerenstvo za biljne lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove (engl. *Committee on Herbal Medicinal Products*)

MKB 10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

NMDA- N-metil D-aspartat

PTSP - Posttraumatski stresni poremećaj

SAD - Sjedinjene Američke Države

SERT – serotoniniski transporter

SIPF ekstrakt - integralna suspenzija svježeg bilja (od francuskog naziva *suspension intégrale des plantes fraîches*)

5HT– 5-hidroksitriptamin