

Tvari biljnog porijekla u liječenju psihijatrijskih poremećaja

El-Zayegh, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:502077>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lara El-Zayegh

**Tvari biljnog porijekla u liječenju
psihijatrijskih poremećaja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za Psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Henigsberga te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AB – Alzheimerova bolest

CNS – centralni živčani sustav

CYP – citokrom

DSM – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje

EGB – ekstrakt ginka bilobe

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

HAM-D – Hamiltonova skala za depresiju

HAM-A – Hamiltonova skala za anksioznost

MAOI – inhibitori monoamin oksidaze

MID – multiinfarktna demencija

PXR – pregnan x receptor

SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

TCA – triciklički antidepresivi

TSH – tireostimulirajući hormon

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
1.1. Fitoterapija.....	1
2. BILJNI LIJEKOVI.....	2
2.1. Kantarion.....	2
2.2. Valerijana.....	6
2.3. Pasiflora.....	9
2.4. Ginko.....	13
2.5. Kava kava.....	16
2.6. Matičnjak.....	20
3. ZAKLJUČAK.....	24
4. ZAHVALE.....	25
LITERATURA.....	26
5. ŽIVOTOPIS.....	31

SAŽETAK

Tvari biljnog porijekla u liječenju psihijatrijskih poremećaja

Lara El-Zayegh

Sve je veća incidencija psihijatrijskih poremećaja, posebno poremećaja raspoloženja poput depresije i anksioznosti, kao i insomnije i demencije. Stoga je i veća potreba za korištenjem alternativnih terapijskih metoda liječenja uz standardne terapije.

Fitoterapija je grana medicine koja se bavi liječenjem bolesti i unaprjeđenjem zdravlja biljnim lijekovima poznatima kao fitoterapeutici. Biljni pripravci tradicionalno su korišteni stoljećima za razne tegobe, od psihijatrijskih do somatskih. Neke od najistraživanijih biljnih tvari za liječenje depresije, anksioznosti i insomnije su kantarion, valerijana, pasiflora, kava kava i matičnjak dok se ginko smatra posebno učinkovit u poboljšanju pamćenja i kognicije. Usprkos svojim prednostima imaju i nuspojave kao i interakcije s ostalim lijekovima i tvarima te ih se mora uzimati s oprezom. Od posebne je važnosti edukacija liječnika o biljnim pripravcima te komunikacija s pacijentom o prednostima i rizicima njihovog uzimanja. Jedna od glavnih mana korištenja fitoterapeutika je manjak kliničkih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti njihova korištenja zbog čega još nije moguće zamijeniti standardne lijekove biljnim pripravcima.

Ključne riječi: psihijatrijski poremećaji, fitoterapija, klinička istraživanja

SUMMARY

Substances of plant origin in the treatment of psychiatric disorders

Lara El-Zayegh

There is an increasing incidence of psychiatric disorders, especially mood disorders such as depression and anxiety, as well as insomnia and dementia. Consequently, there is a greater need for the use of alternative therapeutic methods in addition to standard therapies. Phytotherapy is a branch of medicine that deals with the treatment of diseases and the promotion of health using plant-based medicines known as phytotherapeutics. Herbal preparations have been traditionally used for centuries for various ailments, from psychiatric to somatic. Some of the most researched plant substances for the treatment of depression, anxiety, and insomnia are St. John's Wort, valerian, passionflower, kava kava, and lemon balm, while ginkgo is considered particularly effective in improving memory and cognition. Despite their advantages, they also have side effects and interactions with other medications and substances, and must therefore be taken with caution. It is particularly important to educate physicians about herbal preparations and to communicate with patients about the benefits and risks of their use. One of the main drawbacks of using phytotherapeutics is the lack of clinical research on their effectiveness and safety, and thus it is not yet possible to replace standard medications with herbal preparations.

Keywords: psychiatric disorders, phytotherapy, clinical research

1.UVOD

Psihijatrijski poremećaji su u sve većem porastu te se ljudi sve više okreću korištenju alternativnih oblika liječenja. Cilj ovog rada je pobliže objasniti pojam fitoterapije te prikazati 6 najčešće korištenih biljnih lijekova u liječenju psihijatrijskih poremećaja poput poremećaja raspoloženja, insomnije i demencije. Prikazan je osvrt na indikacije, nuspojave, kontraindikacije, interakcije i doziranje biljnih lijekova temeljen na dokazima.

1.1. Fitoterapija

Fitoterapija je grana medicine koja koristi biljke bilo u svrhu liječenja bolesti ili unaprjeđenja zdravlja. Znanstveno je utemeljena medicinska praksa temeljena na dokazima i time se razlikuje od tradicionalnih pristupa poput medicinske herbalistike koja se oslanja na empirijsko razumijevanje ljekovitih biljaka. Pristup herbalista općenito nije ocijenjen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima dok za specifične fitoterapijske pripravke postoje brojna ispitivanja i farmakološke studije. Fitoterapija nastoji spojiti najbolje od tradicionalnih znanja i moderne znanosti kako bi pružila sigurne i učinkovite tretmane koji se temelje na ljekovitim svojstvima biljaka. Osnovni biljni pripravci za oralnu primjenu su čajevi, ekstrakti i tinkture, dok se za vanjsku primjenu koriste ulja, kreme i masti. Biljni čaj priprema se od sušenih ili svježih listova, cvjetova ili mekih dijelova stabljike koji se ne kuhaju jer bi se pri tome izgubio dio aktivnih sastojaka. Vodeni ekstrakti tokom pripreme moraju se prokuhati za razliku od čajeva, budući da se oni priređuju od tvrdih dijelova biljke to jest od korijena, kore, bobica ili sjemenki. Za pripremu tinktura rabi se minimalno 70-postotni alkohol, kako bi se dobio pripravak veće koncentracije od čaja ili ekstrakta te se

krajnji produkti koristi u kapima. Budući da biljke sadrže više kemijski aktivnih sastojaka, ako je to moguće, krajnji proizvod se označava kao standardiziran na glavni aktivni sastojak jer je svrha proizvesti krajnji proizvod sa željenom koncentracijom aktivnog sastojka u terapijski prikladnoj dozi (1,2).

2. BILJNI LIJEKOVI

2.1. Kantarion

2.1.1. Opis biljke i tradicionala primjena

Kantarion (*St. John's wort, Hypericum perforatum*) poznat kao i Gospina trava, Bogorodičina trava i Gospino zelje, višegodišnja je biljka žutih cvjetova s razgranatim korjenom. Cvjeta od svibnja do rujna te se najviše uzgaja na područjima Europe i Južne Amerike. Korištena je stoljećima kao lijek za depresiju, nesanicu, enurezu i druga psihijatrijska stanja. Postoje mnoga praznovjerja vezana uz ovu biljku, njeno ime *hypericum* potječe iz grčkog jezika i znači „iznad priviđenja“ što se odnosi na vjerovanje da je biljka odbojna zlim duhovima te su ju u srednjem vijeku skupljali i spaljivali kako bi pročistili zrak od istih (3).

2.1.2. Aktivni sastojci i mehanizam djelovanja

Žuti cvjetovi i vršci biljke njeni su aktivni dijelovi. Ekstrakt kantariona sadži namjane 10 komponenti koji mogu pridonjeti njenom farmakološkom učinku, od kojih su najbolje proučeni hipericin, pseudohipericin i hiperforin (4). Mehanizam djelovanja

Gospine trave nije u potpunosti poznat. Jedna studija na štakorima zabilježila je inhibiciju ponovne pohrane serotonina putem postsinaptičkih receptora (5). Druge studije su pokazale da su farmakološka svojstva kombinacija niske inhibicije monoamin oksidaze i blokade ponovnog pohrane serotonina i noradrenalina. Farmakološka svojstva poput poluvijeka i metabolizma lijeka nisu poznata (6).

2.1.3. Indikacije i terapijski dokazi

Kantarion se može koristiti kao lijek za ublažavanje simptoma blage do umjerene depresije, anksioznih stanja, premenstrualnog sindroma, simptoma menopauze kao što su valovi vrućine te za određene somatske tegobe kao što su bol, opća slabost te nedostatak zraka (7). Rane kliničke studije u pacijenata s depresijom pokazale su da je ekstrakt kantariona učinkovitiji od placeba i usporediv s učinkom tricikličkih antidepresiva (TCA) (8). Neki izvještaji podržali su učinkovitost u liječenju sezonskog afektivnog poremećaja i menopauzalnih simptoma. No ta istraživanja limitirana su manjkom standardizacije dijagnostike i instrumenata (9,10). Novije, rigoroznije studije uspoređivale su učinak ekstrakta kantariona, SSRI-a i placeba. Praćeno Hamiltonovom skalom za depresiju (HAM-D) kantarion je pokazao superiornost u odnosu na placebo te usporedive rezultate s fluoksetinom i sertralinom, i sugerirano je da nema prednosti za bilo koji lijek u pacijenata s umjereno teškim depresivnim poremećajem. No pomnijim pregledom podataka kantarion može dovesti do veće stope remisije te je učinkovitiji za osobe s manje teškom depresijom. Uz to pokazala se veća suradljivost pacijenata tokom uzimanja kantariona u odnosu na SSRI-e te manje nuspojave (11–14). Također privukao je pozornost kao mogući antiviralni lijek

za virus humane imunodeficijencije koji bi mogao spriječiti razvoj sindroma stečene imunodeficijencije (15).

2.1.4. Nuspojave

Nuspojave konzumacije Gospine trave su rijetke i blage. U istraživanju s više od 3000 uključenih ispitanika s blagom, umjerenom i teškom depresijom koji su koristili gospinu travu samo 2,4 % je prijavilo nuspojave, od kojih su najčešće bile alergijske reakcije, gastrointestinalne iritacije i umor. Ostale nuspojave uključuju suhoću usta i glavobolju (16). Kod konzumacije visokih doza zabilježena je fotosenzitivnost (17).

2.1.5. Kontraindikacije

Kontraindikacije za uzimanje pripravaka kantariona uključuju trudnoću, dojenje. Alzheimerovu bolest, poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje, u shizofreniji može povećati rizik od relapsa te bipolarni poremećaj gdje povećava učestalost maničnih epizoda. Također je kontraindicirana konzumacija do 5 dana prije kirurškog zahvata kako se ne bi povećao rizik nastanka komplikacija djelovanja opće anestezije (18).

2.1.6. Interakcije

U preporučenim dnevnim dozama samog ekstrakta hiperforina od maksimalno 1 mg na dan, nije za očekivati klinički relevantne farmakokinetičke interakcije (19). No, zahvaljujući mehanizmu djelovanju kantariona, ekstrakti se ne bi trebali kombinirati s

inhibitorima monoamin oksidaze niti selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina budući da bi njihova kombinacija mogla uzrokovati serotoniniski sindrom koji uključuje konfuziju, tahikardiju, vrućicu, tresavicu, halucinacije i gubitak koordinacije (20). Kliničke studije pokazale su djelovanje ekstrakta kantariona na PXR i CYP450 enzime te posljedično promjene farmakokinetike lijekova poput digoksina, takrolimusa, varfarina, statina te oralnih kontraceptiva (19). Zabilježena je interakcija ekstrakta hipericuma i olanzapina te je dokumentiran porast razine olanzapina za 300 % nakon započinjanja konzumacije kantariona, što se pripisuje učinku neke od komponenti ekstrakta na inhibiciju CYP1A2 enzima te posljedično interferiranju u metabolizmu olanzapina u jetri (21).

2.1.7. Doziranje i oblici pripravaka

Ne postoji dovoljno kliničkih podataka za pružanje standardne doze kantariona, no postoje doze koje se učestalo koriste tokom istraživanja učinka biljke na depresiju. Kantarion je moguće pronaći u više oblika, može biti u obliku tableta, ulja, masti i gelova, te tekućih preparata kao što su tinkture, kapsule, eliksiri i čajevi od kojih će svaki imati različitu potentnost. Uzima li se preparat za psihijatrijske poremećaje efektivnije je konzumirati oralne preparate nego topikalne koji su djelotvorniji za lokalizirane tegobe poput mišićne boli. Preporuča se ne uzimati više od 1800 mg dnevno (300 do 400 mg tri puta na dan uz obrok) te ne duže od 8 tjedana (22).

2.2. Valerijana

2.2.1. Opis biljke i tradicionalna primjena

Valerijana (*Valeriana officinalis*) jedna je od otprilike 250 vrsta valerijane i najčešća je vrsta korištena u lijekovite svrhe, poznata i kao ljekoviti odoljen i mačkina trava. Višegodišnja je biljka koja raste u cijeloj Europi. Naraste do 2 metra visine. Cvjeta od svibnja do kolovoza, te su joj cvat tvori mnoštvo malih cvjetova bijele do ružičaste boje ugodnog mirisa. Korijen joj je vrlo razgranat no za razliku od cvijeta, neugodnog je mirisa i gorkog okusa. Ime joj potječe od Latinske riječi „valere“ što u prijevodu znači „u zdravlju“ koje je dobila zbog svojih medicinskih svojstava (3). Tradicionalno je korištena kao pomagalo za nesanicu i za osjećaj tjeskobe (23).

2.2.2. Aktivni sastojci i mehanizam djelovanja

Korijen biljke je njen aktivan dio koji se obrađuje za proizvodnju produkata dok se cvjetovi ne obrađuju te nemaju aktivne sastojke. Kemijske komponente izolirane iz valerijane uključuju valeričnu kiselinu, valepotriate, hidrokspinoresinol i slobodne aminokiseline poput GABA-e, tirozina, arginina i glutamina. Pretpostavlja se da je valerična kiselina najodgovornija za ljekovito djelovanje valerijane. Neke od aktivnih tvari imaju direktno djelovanje na amigdalnu te se pokazalo da valerična kiselina inhibira razgradnju GABA-e u mozgu te posljedično uzrokuje sedaciju. Također ekstrakt korijena valerijane sadrži dostatne količine GABA-e koji izravno uzrokuju sedaciju no postoje kontroverze o bioraspoloživosti ove komponente. Dokazana je sposobnost vezanja hidrokspinoresinola na benzodiazepinske receptore te njihova

aktivacija. Stoga valerijana predstavlja vrlo dobar primjer negativnog i pozitivnog mehanizma djelovanja lijekovite biljke (24).

2.2.3. Indikacije

Valerijana se koristi kao sedativ i hipnotik. Najčešće indikacije su blaga do umjerena insomnija, studija slučaj-kontrola o djelovanju ekstrakta valerijane naspram placeba u svrhu poboljšanja kvalitete spavanja pokazala je da je skupina s aktivnim lijekom iskusila znatno poboljšanje u latenciji spavanja i kvaliteti spavanja u odnosu na kontrolnu skupinu (25). Druga slučaj-kontrola studija ispitivala je pacijente s dijagnosticiranom insomnijom te se uspoređivalo korištenje višestrukih doza ekstrakta valerijane tokom 14 dana u usporedbi s kontrolnom skupinom, parametri su bili mjereni polisomnografijom i pokazali su značajno poboljšanje spavanja u skupini s aktivnim lijekom (26). Također indikacije su nervoza, razdražljivost i anksioznost te se koristi kao antikonvulziv (3).

2.2.4. Nuspojave

Malo je poznato o toksičnim efektima valerijane. U istraživanjima koja su uključivala valerijanu samo su dvije nuspojave prijavljene, migrena i utjecaj na gastrointestinalni sustav. Pripisuje joj se i osjećaj omaglice kod dugotrajnog korištenja (23).

2.2.5. Kontraindikacije

Nisu zabilježene kontraindikacije za konzumaciju produkata valerijane. Ne postoje dokazi o pojačavanju efekta djelovanja valerijane uz konkomitantnu konzumaciju alkohola no kombinacija bi se unatoč tome trebala izbjegavati.

2.2.6. Interakcije

Valerijana bi mogla potencirati sedativne efekte barbiturata, anestetika i ostalih lijekova koji uzrokuju depresiju centralnog živčanog sustava. Zbog toga bi se korištenje biljnog ekstrakta trebalo prekinuti u preoperativnom stadiju kako se ne bi pojačao sedativni efekt anestezije tokom kirurškog zahvata (27). Dugotrajno korištenje visokih doza valerijane moglo bi rezultirati simptomima ustezanja poput onih koji se javljaju tokom konzumacije benzodiazepinskih lijekova. No isto tako korištenje valerijane tokom sindroma ustezanja od benzodiazepina će ublažiti simptome, zbog njenog efekta na GABA neurotransmitore (28).

2.2.7. Doziranje i oblici pripravaka

Pripravci valerijane dolaze u raznim oblicima, postoje tinkture, ulja, kapi i čajevi. Bazirano na proučenim studijama doza ekstrakta korijena valerijane za liječenje insomnije je u rasponu od 300 do 600 mg dnevno. Dok je ekvivalentna doza sušenog korijena valerijane 2 do 3 grama, namakana u jednoj šalici vruće vode 10 do 15 minuta, konzumirana 30 minuta do 2 sata prije spavanja (29).

2.3. Pasiflora

2.3.1. Opis biljke

Pasiflora incarnata (*Passiflora incarnata* L.) jedna je od 500 vrsta genusa *Passiflora* te je ujedno i najistraženija, poznata i kao Kristov cvijet i trubanj. Biljka je trajnica i penjačica. Velikih bijelo ljubičastih cvjetova koji cvatu od lipnja do kolovoza te donekle podsjećaju na krunu od trnja zbog čega je dobila svoj naziv od latinske riječi „passio“ (patnja). Može narasti do 8 metara te je podrijetlom iz Južne Amerike no može je se naći i na područjima Sjeverne Amerike, Europe, Azije i Australije. Plod pasiflore je ovalnog oblika, veličine šljive, ugodnog mirisa te kiselkastog okusa. Ima dugu tradiciju korištenja u herbalnoj medicini u razne svrhe, tako je u nekim dijelovima Europe korištena u svrhe liječenja insomnije i anksioznosti dok je u drugim dijelovima poslužila kao antiepileptik, lijek za neuralgije i dismenoreje. U Sjevernoj Americi kao sedativ, u Južnoj Americi kao analgetik, spazmolitik, sedativ te lijek protiv astme i parazita (30). Također koristila se u ayurvedskoj medicini kao pomagalo tokom odvikavanja od opijuma.

2.3.2. Aktivni sastojci i mehanizam djelovanja

Cijeli nadzemni dio biljke njen je aktivan dio te razne bioaktivne komponente pridonose njenom kliničkom učinku. Samo dio komponenti je precizno identificiran od kojih su najbrojniji flavonoidi, maltol, cijanogeni glikozidi i indolni alkaloidi. Flavonoidi predstavljaju 2,5 % komponenti ove biljke te se pretpostavlja da su najzaslužniji za ljekovito djelovanje biljke uz harman alkaloida (31). Flavonoid krizin je identificiran

kao ligand benzodiazepinskih receptora no ispostavilo se da ima mali afinitet vezanja (32). Usprkos dugotrajnoj upotrebi i dalje točan mehanizam djelovanja pasiflore nije opisan. Harmanovi alkaloidi, zbog njihovog inhibitornog djelovanja na MAO enzime su pretpostavljeni kao jedni od glavnih bioaktivnih komponenti. Sedativni i anksiolitički učinak pasiflore pripisan je djelomično agonističkom benzodiazepinskom djelovanju uz GABA receptor posredovane procese u tijelu (33) no usprkos ovim nalaziima, opsežna istraživanja na *P.incarnata* isključuju ulogu svih poznatih fitokomponenti na njeno anksiolitičko i sedativno djelovanje (34).

2.3.3. Indikacije

Indikacije za korištenje pasiflore su anksiozni poremećaji posebno generalizirani anksiozni poremećaj, također nesanicu i hiperaktivnost te blaga depresija. Osim najčešćih indikacija također se može koristiti za bolove u mišićima, dismenoreju i glavobolju (30). Biljka ublažuje simptome iritabilnosti nastale zbog produžene bolesti, menstrualnih tegoba te mentalnog sagorijevanja, također poboljšava kvalitetu spavanja i umanjuje osjećaj umora pri buđenju. Hvaljena je zbog mogućnosti poboljšanja spazama u djetinjstvu kao i spazma uzrokovanim meningealnom upalom. Korisna je u neuralgičnoj boli, rektalnoj boli i također kardijalnoj boli (35). Jedna od indikacija za korištenje je sindrom ustezanja od opijata kada pacijenti doživljavaju anksioznost i poremećaje spavanja, budući da su benzodiazepini kontraindicirani (30). Istraživanja na animalnim modelima pokazala su anksiolitički efekt ekstrakta cijele biljke u dozama u rasponu od 50 do 400 mg/kg no bitno je napomenuti da su korišteni različiti preparati s pozitivnim efektom na različitim dozama dok je sedativni

efekt prikazan tokom konzumacije viših doza ekstrakta (33). Provedena je dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana studija u svrhu istraživanja usporedbe utjecaja ekstrakta pasiflore s oksazepamom u pacijenata s DSM dijagnozom generaliziranog anksioznog poremećaja. Ishod studije je pokazao statistički značajno sniženje anksioznosti u obje skupine bez značajnih razlika između dvije skupine, osim u brzini početka djelovanja, kod oksazepama je to bilo 3 dana dok je kod pasiflore bilo 7 dana (36).

2.3.4. Nuspojave

Pasiflora je na američkoj FDA listi sigurnih herbalnih sedativa, te nije zabilježeno mnogo nuspojava niti kontraindikacija korištenju ove biljke. No ipak postoje rijetki slučajevi povraćanja čak i uz medicinski preporučene doze ekstrakta. Uz ekscesivne doze zabilježeni su spazmi i paraliza životinja. Neke od drugih rijetkih nuspojava su mučnina, omaglica i ventrikularna tahikardija tokom samomedikacije pasiflorom (35,37).

2.3.5. Kontraindikacije

Iako nema strogo propisanih kontraindikacija, preporuča se ne koristiti pripravke pasiflore tokom trudnoće te tokom dojenja. Također ih ne bi trebalo koristiti zajedno s lijekovima koji djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava.

2.3.6. Interakcije

Budući da pasiflora djeluje kao i lijekovi koji uzrokuju depresiju centralnog živčanog sustava njihovu zajedničku uporabu trebalo bi izbjegavati kako ne bi djelovali sinergistički i povećali si međusobni sedativni učinak. Naglašen je oprez uz korištenje sintetskih MAO inhibitora. Također savjetuje se ne koristiti biljne pripravke uz korištenje anti-neoplastičkih lijekova kako bi se također smanjila depresija CNS-a. Efekt neuromuskularne relaksacije pasiflore bio je povećan uz korištenje aminoglikozidnih antibiotika poput klindamicina (35).

2.3.7. Doziranje i oblici pripravaka

Pasiflora incarnata dolazi u raznim oblicima, najčešće je se može naći u obliku tekućih ekstrakta i tinktura, mekih kapsula ili u sušenom obliku za pripremu čajeva. Tradicionalno korištene doze blagog sedativa su u rasponu od 0,5 do 2 g sušene biljke u pripravku čaja uzimana 3 do 4 puta dnevno. U obliku tinkture 1 do 4 mililitra 3 do 4 puta dnevno. Za liječenje insomnije preporučena je konzumacija čaja pripremljenog od 2 grama sušenih dijelova pasiflore, otopljenih 10 minuta u vrućoj vodi jednom dnevno prije spavanja tokom 7 dana (38).

2.4.Ginko

2.4.1. Opis biljke i tradicionalna primjena

Ginko (*Ginkgo biloba*) poznat i kao japanska lijeska, dvorežnjasti ginko i vilina rosa. Jedno je od najstarijih vrsta stabala, preživio je stotine milijuna godina te je naziv dobio iz kineskog jezika što prijevodu znači srebrni plod. Listopadno je drvo lepezastog svilenkastog lišća sa plodom veličine šljive, može narasti u visinu preko 30 metara. Nativna je biljka u istočnoj Aziji no sada je se može pronaći i u Europi i Sjevernoj Americi. Korištena je u medicinske svrhe u Kini tisućama godina u obliku čaja kao lijek za poremećaje pamćenja i astmu (20,39).

2.4.2. Aktivne tvari i mehanizam djelovanja

Aktivni dijelovi biljke su list, koštice i njen mesnati omotač, korijen i kora. Ginkov ekstrakt se najviše proizvodi od lista koji sadrži niz farmakološki aktivnih flavonoida i terpena. Koncentrirani ekstrakti ginka bilobe (EGB) sadrže 22-26 % flavonoida i 5-7 % terpena. Pretpostavlja se da flavonoidi imaju svojstvo antioksidansa dok ginkgolidi, posebno ginkgolid B ima učinak inhibicije faktora aktivacije tromobocita za koji se vjeruje da ima ulogu u smanjenju oštećenja tokom cerebralne hipoksije (20).

Mehanizam djelovanja aktivnih tvari ginka i dalje ostaje nepoznat, no poznato je da se korištenjem biljnog pripravka povećava krvni protok, umanjuje agregacija crvenih krvnih stanica, pretpostavlja se da mehanizam uključuje učinak dušikova oksida i prostaciklina (39). Ekstrakt ginka ima učinak na mnoge neurotransmitske receptore i razine, uključujući muskarinske, alfa-2, acetilkolinske, noradrenalinske,

serotoninske i GABA (40). Također se pokazalo da ginko ekstrakt inhibira beta-amiloid-posredovanu staničnu toksičnost i smrt stanice *in vitro* (41).

2.4.3. Indikacije i terapijski dokazi

Indikacije za konzumaciju ekstrakta ginka bilobe su slabo pamćenje i razne vrste demencije, poremećaji koncentracije, umor, anksioznost i osjećaj depresije. Pregledom više od 40 kontroliranih studija efekta ginka pokazalo se značajno poboljšanje navedenih tegoba (42). Jedne od važnijih indikacija su također Alzheimerova bolest (AB) i multiinfarktna demencija (MID), budući da je AB dijelom uzrokovana promjenama u neurotransmisiji vjeruje se da ginko ima pozitivnu ulogu zbog svog mehanizma djelovanja na neurotransmitske putove (39). Stoga je učinak ginka na kogniciju i pamćenje u pacijenata s demencijom povezanom s AB-om ili cerebralnom insuficijencijom istraživao. Jedna od najbolje dizajniranih studija na pacijentima s AB-om i MID-om tokom dvanaestomjesečnog perioda, pokazala je da pacijenti tretirani ekstraktom ginka bilobe nisu pokazali promjene kognitivnih sposobnosti ili su pokazali blago poboljšanje, što ukazuje da terapija EGB-om može usporiti progresiju simptoma Alzheimerove bolesti (43). Stoga pacijentima s blagim i umjerenim AB-om, čije su terapijske mogućnosti već limitirane, EGB može poslužiti kao dodatna terapijska mogućnost. Neke studije sugerirale su da bi ginko mogao olakšati seksualnu disfunkciju uzrokovanu antidepresivima (SSRI, SNRI, TCA i MAOI) (44).

2.4.4. Nuspojave

Nuspojave tokom korištenja ginka su rijetke no zabilježene su gastrointestinalne tegobe, glavobolja, kožne alergijske reakcije, tinitus i vertigo (11,42). Vrlo rijetko je korištenje ekstrakta bilo povezano sa cerebralnim krvarenjem (45).

2.4.5. Kontraindikacije

Nema studija koje evaluiraju učinak ginka tokom trudnoće i dojenja no preporuča se izbjegavati konzumaciju. Pacijenti na terapiji s lijekovima koji utječu na centralni živčani sustav trebali bi s pažnjom uzimati ekstrakt ginka. Kao i pacijenti na terapiji aspirinom i varfarinom, poremećajima zgrušavanja te oni koji konzumiraju alkohol (39).

2.4.6. Interakcije

Ginko ima učinak interakcije lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, kao što su aksiolitici i antidepresivi budući da može potencirati njihov učinak. Također u kombinaciji s aspirinom, varfarinom ili drugim antikoagulantnim ili antiagregatnim lijekovima zbog svog djelovanja na zgrušavanje može doći do ozbiljnog krvarenja (40). Zabilježen je jedan slučaj interakcije EGB-a s trazodonom, u kojoj se pacijent prezentirao s komom koje je bila reverzirana s flumazenilom, no nije poznat mehanizam ove interakcije (46).

2.4.7. Doziranje i oblici pripravka

Ginko biloba dolazi u raznim oblicima pripravaka, najčešći su tinkture, kapsule, tablete i čajevi. Preporučena doza ekstrakta ginka je 120-240 mg na dan, korištena dva do tri puta dnevno (11).

2.5. Kava kava

2.5.1. Opis biljke i tradicionalna primjena

Kava kava (*Piper methysticum*) visoka je grmolika biljka velikih zelenih listova iz obitelji papra koja potiče sa Pacifičkih otoka i Polinezije. Kava je dobila ime po svom okusu što u prijevodu s Tonganskog jezika znači gorko. Tradicionalno je korištena u socijalnim i kulturološkim zbivanjima te ceremonijama pomiješana s vodom i kokosovim mlijekom zbog svojih smirujućih svojstava (20,39).

2.5.2. Aktivni sastojci i mehanizam djelovanja

Korijen biljke njen je aktivan dio te se koristi za pripremu produkata. Kava kava je jedan od rijetkih biljnih preparata čija je aktivna komponenta u potpunosti poznata. Dokazano je da su za efekte kave zaslužni kavapironi uključujući kavain, dihidrokavain, metiscin i dihidrometiscin (29,47). Najviše istraživani ekstrakt kave sadrži 70 % kavapirona. Učinci viđeni u kliničkim istraživanjima pokazuju da kava kava posjeduje sedativno-hipnotička svojstva bez promjene budnosti ili kordinacije.

Kavapironi imaju različite učinke na neurotransmitore i njihove receptore. Mjesto djelovanja uključuje limbički sustav, odgovoran za raspoloženje (29). Kava djeluje na GABA receptore i povećava gustoću GABA A receptora, blokira ponovnu pohranu noradrenalina, smanjuje otpuštanje glutamata, inhibira monoamin oksidazu B, antagonizira dopamin te svi ovu učinci zajedno smanjuju ekscitatornu neurotransmisiju. Kava ne utječe na opioidne receptore (40,48). Također sumnja se da kavain posjeduje antiagregacijske i antiinflamatorne učinke (40).

2.5.3. Indikacije i terapijski dokazi

Kava koristi se u terapiji anksioznosti zbog svojih djelovanja na centralni živčani sustav. Brojne kliničke studije uspoređivale su efekte kave s placeboom i s benzodiazepinima. Analiza dvostruko slijepih, randomiziranih slučaj-kontrola studija pokazala je da je u pacijenata koji su konzumirali preparate kave znatno smanjena razina anksioznosti u odnosu na placebo, praćena Hamiltonovom ocjenskom ljestvicom za anksioznost (HAM-A) (49). Randomizirana dvostruko slijepa studija usporedila je učinak kave s benzodiazepinima oksazepamom i bromazepamom tokom 6 tjedana, a ishod istraživanja nije pokazao značajnu razliku između dvije skupine osim u početku učinka koji je kod kave bio sporiji nego u slučaju benzodiazepina (50). Istraživanja na životinjama sugeriraju da kava ima antikonvulzivno djelovanje i učinak relaksacije mišića (40).

2.5.4. Nuspojave

Kada se kava uzima u dozama između 100 do 120 mg na dan postoji mogućnost javljanja neželjenih simptoma. U studijama učinkovitosti kave prijavljen je blagi jutarnji umor, smanjena mentalna oštrina i smanjena brzina reakcije tokom vožnje. Također prijavljen je slučaj ataksije (51,52). U rijetkim slučajevima konzumacija kave može dovesti do alergijskih reakcija, žute ili ljuskaste kože, gastrointestinalnih tegoba, dilatacije pupila i zamućenja vida (51). Obilna konzumacija kod aboridžina u područjima s dugom tradicijom korištenja kave povezana je s nastupom hepatotoksičnosti, hematurije, makrolitičke anemije, povećanog patelarnog refleksa, gubitka težine i kose i osipom, no u tim slučajevima ingestirane doze su bile više od 50 000 mg dok je preporučena doza 210 mg dnevno (53).

2.5.5. Kontraindikacije

Kontraindikacije za korištenje produkata kave su trudnoća i dojenje. Konzumiranje lijekova sa sedativno-hipnotičkim djelovanjem i alkohola može potencirati njezino djelovanje. Također bi pacijenti s Parkinsonovom bolesti trebali izbjegavati kavu (40).

2.5.6. Interakcije

Poznate su interakcije s lijekovima koji djeluju na centralni živčani sustav budući da djeluju sinergistički s kavom. Kava također može antagonizirati efekt dopaminskih agonista te pogoršati simptome u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti (40).

2.5.7. Doziranje i oblici pripravaka

Kava može doći u raznim oblicima pripravaka kao što su kapsule, ekstrakti, prašci i u sušenom obliku za pripremu čajeva. Najčešće formulacije kapsula dolaze u rasponu doza od 50 do 100 mg dok je maksimalna preporučena doza 210 mg dnevno, ne korištena duže od 3 mjeseca (54).

2.6. Matičnjak

2.6.1. Opis biljke i tradicionalna primjena

Matičnjak (*Melissa officinalis*) biljka je trajnica koja potječe s mediteranskih područja te zapadne Azije no danas je se može naći diljem svijeta. Uspravnih razgranatih nježnih stabljika visine do 80 centimetara s ovalnim listovima te sitnim cvjetovima od ljubičaste, ružičaste do žuto bijele boje, punim nektara koji privlače pčele zbog čega je dobila latinski naziv „*melissa*“ što u prijevodu znači pčela. S blagim mirisom limuna te je po tome dobila engleski naziv „*lemon balm*“. Tradicionalno je korištena stoljećima kao lijek za smirenje, smanjivanje vrućice, poboljšanje pamćenja te kao antibakterijsko, antiviralno, spazmolitičko i hipotenzivno sredstvo. Korištena je diljem Europe kao topički antiviralni lijek za oralni i genitalni herpes. Neki su je smatrali lijekom koji liječi sve (55).

2.6.2. Aktivni sastojci i mehanizam djelovanja

Svi nadzemni dijelovi biljke su njeni aktivni dijelovi, no aktivni sastojci su u najvećoj koncentraciji nađeni u listovima. Poznate glavne aktivne komponente matičnjaka su derivati hidroksicinamičke kiseline, tanini, flavonoidi, glikozidi monoterpena, sekviterpeni, triterpeni i eterična ulja uključujući citronelal, citral a i b i druge (55). Nije poznat točan mehanizam djelovanja, no u svrhu dokazivanja mehanizma sedativnog učinka testirao se afinitet ekstrakta matičnjaka na GABA A benzodiazepinske receptore i umjereni afinitet je dokazan (56). Za brojna druga djelovanja matičnjaka

postoji različit opseg znanja u vezi mehanizma akcije. Podaci poput farmakodinamike i farmakokinetike nisu poznati.

2.6.3. Indikacije i terapijski dokazi

Postoje mnoge indikacije za korištenje matičnjaka od kojih je na prvom mjestu anksioznost i nesanica, u miševa ekstrakt matičnjaka uzrokovao je sedaciju ovisnu o dozi, indukciju spavanja i potencirao je hipnotičko djelovanje pentobarbitala. U visokim dozama zabilježena je periferalna analgezija (57). Zbog manjka kliničkih informacija matičnjak nije preporučan kao spazmolitičko sredstvo, no u studijama na izoliranom duodenumu štakora zabilježio se spazmolitički efekt matičnjaka *in vitro* (58). Osim sedativnog učinka matičnjak je pokazao antiviralno djelovanje protiv raznih virusa, uključujući herpes viruse i HIV. Ta svojstva pripisana su učinku rozmarinične kiseline, tanina i eteričnih ulja za koja se smatra da inhibiraju replikaciju HSV-2 (59,60). Osim antiviralnog djelovanja pripisuje mu se antibakterijsko djelovanje posebno zbog rozmarinične kiseline. Također ima antiinflamatorni, antioksidantni, antiprotozoalni, antitrombotični, antitiroidni i pozitivni kardiovaskularni učinak (55).

2.6.4. Nuspojave

S obzirom na dostupna istraživanja, oralni oblici pripravaka matičnjaka konzumirani tokom 8 tjedana dobro su podnošeni (61). Uz lokalnu administraciju pripravka prijavljene su reakcije hipersenzitivnosti uključujući kontaktni dermatitis, lokalno

crvenilo, hiperpigmentacije i iritacije na apliciranom području (62,63). Zabilježena je glavobolja, smanjenje budnosti, umor, mučnina i gastrointestinalne tegobe. U jednoj studiji prijavljeno je javljanje palpitacija (61). Postoji vjerojatnost da bi matičnjak mogao povisiti intraokularni tlak no to nije potvrđeno (55).

2.6.5. Kontraindikacije

Potencijal matičnjaka na inhibiciju tiroidnog hormona postavlja kontraindikaciju korištenja u pacijenata s Gravesovom bolesti (64). S oprezom koristiti kod pacijenata s glaukomom zbog opasnosti povišenja intraokularnog tlaka. Zbog manjka informacija nije preporučeno korištenje tokom trudnoće i dojenja (55).

2.6.6. Interakcije

Bazirano na pretkliničkim studijama kombinacija matičnjaka sa sedativnim lijekovima to jest lijekovima koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava može rezultirati aditivnim efektom (65). Pokazalo se da matičnjak povećava hipnotički efekt barbiturata (57). U *in vitro* studijama matičnjak ima interakcije s lijekovima koji djeluju na serotonin tj selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (66).

Povećanjem intraokularnog tlaka može smanjiti učinak lijekova za glaukom (55). U animalnim pokusima na eutiroidnim miševima administracija ekstrakta matičnjaka dovela je do smanjenja koncentracija serumskog i hipofiznog TSH-a. (67) Jedna studija sugerirala je da komponente matičnjaka blokiraju vezanje TSH-a na njegov

receptor djelujući i na sam hormon i na receptor (68). Stoga je za zaključiti da matičnjak može interferirati s nadoknadnom terapijom tireoidnih hormona.

2.6.7. Doziranje i oblici pripravaka

Matičnjak dolazi u puno oblika pripravaka, od kojih su najčešće upotrebljavani čajevi, tinkture, ekstrakti, sušeni listovi ili kombinacija pripravaka. Doziranje se razlikuje s obzirom na oblik pripravka, uobičajena doza čaja od matičnjaka je od 1,5 g do 4,5 grama na šalicu konzumirana nekoliko puta dnevno po potrebi. Doza tinkture je u rasponu 2-6 mL tri puta na dan. Doza ekstrakta preuzeta iz istraživanja na pacijentima s Alzheimerovom bolesti u cilju poboljšanja kognicije je 60 kapi po danu. Dok je doza suhog lišća 8-10 grama po danu (55). U svrhu liječenja aktivnog viralnog oralnog ili genitalnog herpesa koriste se topički pripravci poput kreme s aplikacijom do 4 puta na dan tokom 5 do 10 dana, te također topički pripravci u obliku gaza namočenih u čaj matičnjaka, aplicirani nekoliko puta dnevno na zahvaćeno područje (63).

3. ZAKLJUČAK

Biljni lijekovi postaju sve popularnija alternativa ili nadopuna u terapiji za osobe s psihijatrijskim poremećajima. Stoga je vrlo važno da kliničari budu upućeni u njihovu uporabu, posebno u smislu sigurnosti. Liječnici bi rutinski trebali pitati svoje pacijente koriste li ikakve alternativne lijekove kako bi s njima mogli razmotriti prednosti i rizike te ih informirati o potencijalnim štetnim interakcijama s ostalim lijekovima. Najbolji kandidati za terapiju prirodnim lijekovima su pacijenti s blagim ili umjerenim bolestima koji ne bi imali teške posljedice ako terapija ne bi djelovala, također oni s bolestima otpornima na drugo liječenje koji nemaju što izgubiti probajući prirodni lijek, pod nadzorom liječnika. Jedna od mana terapije biljnim pripravcima je da i dalje postoji nedostatak dobro kontroliranih studija o sigurnosti i učinkovitosti, iako dokazi o učinkovitosti određenih biljnih pripravaka u liječenju psihijatrijskih stanja rastu. Također postoji manjak standardizacije doza aktivnih sastojaka u dostupnim pripravcima što otežava učinkovite tretmane poremećaja. Kao rezultat toga, prerano je da liječnici preporučuju biljne pripravke umjesto konvencionalnih terapija, no i dalje su dobra komplementarna metoda liječenja.

4. ZAHVALE

Najviše želim zahvaliti svojoj obitelji što su uvijek bili uz mene, bodrili me i bili puni podrške. Hvala tati na neprestanoj vjeri u mene i na svakoj vožnji do Šalate i Rebra, hvala mami na razumijevanju i svakoj zdjelici narezanog voća koju bi mi donosila na radni stol tokom učenja te hvala bratu na svakom savjetu i nasmižavanju čak i u najstresnijim situacijama. Hvala mojim Majdančićima, tetku Mirku, tetki Dubravki i mojoj Ines na navijanju za mene i na svakoj čestitci nakon položenih ispita.

Zatim hvala svim mojim prijateljima koji su mi olakšali i uljepšali fakultetsko razdoblje.

Hvala Hani koja mi je bila glavni suputnik i partner na fakultetu kroz sve ove godine.

Hvala Niki bez čijih bi savjeta, silnih skripti i bodrenja cijeli ovaj put bio puno teži.

Hvala mojim curama, Miji, Petri i Emi na svakoj belu i zabavi kad su bile najpotrebnije.

Hvala Karli koja je bila uz mene sve od vrtića do sada.

Također hvala mom mentoru, profesoru Nevenu Henigsbergu na pomoći i lakoći dogovora tokom pisanja diplomskog rada.

LITERATURA

1. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy. *Prim Care Clin Off Pract*. 2017 Jun;44(2):217–27.
2. Cooper L. The Medical Advisor: The Complete Guide to Alternative and Conventional Treatments. *Bull Med Libr Assoc*. 1997 Jan;85(1):64–5.
3. Heiligenstein E, Guenther G. Over-the-Counter Psychotropics: A Review of Melatonin, St John's Wort, Valerian, and Kava-Kava. *J Am Coll Health*. 1998 May;46(6):271–6.
4. Wagner H, Blatt S. Pharmaceutical Quality of Hypericum Extracts. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994 Jan 1;7(1):65–8.
5. Perovic S, Müller WE. Pharmacological profile of hypericum extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung*. 1995 Nov;45(11):1145–8.
6. Nordfors M, Hartvig P. [St John's wort against depression in favour again]. *Lakartidningen*. 1997 Jun 18;94(25):2365–7.
7. Mayo Clinic [Internet]. [cited 2024 May 27]. St. John's wort. Available from: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-st-johns-wort/art-20362212>
8. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD000448.
9. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther*. 1999;16(4):177–86.
10. Wheatley D. Hypericum in seasonal affective disorder (SAD). *Curr Med Res Opin*. 1999;15(1):33–7.
11. Popular Herbal and Natural Remedies Used in Psychiatry [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://focus.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.focus.20170041>
12. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 18;285(15):1978–86.
13. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, Dienel A, Kieser M. Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Med*. 2006 Jun 23;4:14.
14. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):441–7.
15. Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne JP, Mauboussin JM, Laureillard D, Faure H, et al. Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep 1;26(9):1161–70.

16. Woelk H, Burkard G, Grünwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994 Oct;7 Suppl 1:S34-38.
17. Brockmöller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hübner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry.* 1997 Sep;30 Suppl 2:94–101.
18. Mount Sinai Health System [Internet]. [cited 2024 May 28]. St. John's wort Information | Mount Sinai - New York. Available from: <https://www.mountsinai.org/health-library/herb/st-johns-wort>
19. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol.* 2020 Mar;177(6):1212–26.
20. A Review of Herbal Medicines for Psychiatric Disorders [Internet]. [cited 2024 May 28]. Available from: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ps.51.9.1130>
21. Herbal Medicines Pose Potential Drug Interaction Hazard. 1998 Aug 1 [cited 2024 May 28];15. Available from: <https://www.psychiatrytimes.com/view/herbal-medicines-pose-potential-drug-interaction-hazard>
22. Cleveland Clinic [Internet]. [cited 2024 May 28]. St. John's Wort (Hypericum Perforatum): Risks & Potential Benefits. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/9304-st-johns-wort>
23. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician.* 2003 Apr 15;67(8):1755–8.
24. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol.* 1999 May;51(5):505–12.
25. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982 Jul;17(1):65–71.
26. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry.* 2000 Mar;33(2):47–53.
27. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA.* 2001 Jul 11;286(2):208–16.
28. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM. Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA.* 1998 Nov 11;280(18):1566–7.
29. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Medicinal Plants, Phytomedicines, and Phytotherapy. In: Schulz V, Hänsel R, Tyler VE, editors. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001 [cited 2024 May 29]. p. 1–39. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-98093-0_1

30. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 2013 Dec;150(3):791–804.
31. Marchart E, Krenn L, Kopp B. Quantification of the Flavonoid Glycosides in *Passiflora incarnata* by Capillary Electrophoresis. *Planta Med.* 2003 Jun 1;69:452–6.
32. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-Based Medicines for Anxiety Disorders, Part 2: A Review of Clinical Studies with Supporting Preclinical Evidence. *CNS Drugs.* 2013 Apr;27(4):301–19.
33. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J Ethnopharmacol.* 2001 Dec 1;78(2):165–70.
34. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol.* 1997 Jun;57(1):11–20.
35. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. *J Ethnopharmacol.* 2004 Sep;94(1):1–23.
36. 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 Oct;26(5):363–7.
37. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):63–6.
38. Drugs.com [Internet]. [cited 2024 May 30]. Passion Flower Uses, Benefits & Dosage - Drugs.com Herbal Database. Available from: <https://www.drugs.com/npp/passion-flower.html>
39. Assemi M. Herbs Affecting the Central Nervous System: Ginkgo, Kava, St. John’s Wort, and Valerian: *Clin Obstet Gynecol.* 2001 Dec;44(4):824–35.
40. Katzung’s Basic & Clinical Pharmacology, 16th Edition | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3382>
41. The Ginkgo biloba Extract (EGb 761) Protects and Rescues Hippocampal Cells Against Nitric Oxide-Induced Toxicity. [cited 2024 May 31]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-4159.2000.0742268.x>
42. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet Lond Engl.* 1992 Nov 7;340(8828):1136–9.
43. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA.* 1997 Oct 22;278(16):1327–32.
44. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction? - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081736/>

45. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet Lond Engl.* 1998 Jul 4;352(9121):36.
46. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 May;68(5):679–80.
47. Meyer HJ. Pharmacology of kava. 1. *Psychopharmacol Bull.* 1967 Dec;4(3):10–1.
48. Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from Piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 1994 Dec;116(4):469–74.
49. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Feb;20(1):84–9.
50. Lehl S, Woelk H. [Long-term study with kava special extract. Anxiety symptoms decrease over time]. *MMW Fortschr Med.* 2002 Jun 6;144(23):47.
51. Singh YN. Kava: an overview. *J Ethnopharmacol.* 1992 Aug;37(1):13–45.
52. Münte TF, Heinze HJ, Matzke M, Steitz J. Effects of oxazepam and an extract of kava roots (Piper methysticum) on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiology.* 1993;27(1):46–53.
53. Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community. *Med J Aust.* 1988 Jun 6;148(11):548–55.
54. Verywell Mind [Internet]. [cited 2024 May 31]. How to Use Kava Safely. Available from: <https://www.verywellmind.com/kava-kava-what-you-need-to-know-89703>
55. Ulbricht C, Brendler T, Gruenwald J, Kligler B, Keifer D, Abrams T, et al. Lemon balm (*Melissa officinalis* L.): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother.* 2005 Feb 1;5:71–114.
56. Salah SM, Jäger AK. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol.* 2005 Feb 10;97(1):145–9.
57. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med.* 1991 Apr;57(2):105–9.
58. Recherche de l'activité biologique de *Melissa officinalis* L. sur le système nerveux central de la souris in vivo et le duodenum de rat in vitro | Semantic Scholar [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Recherche-de-l'activit%C3%A9-biologique-de-Melissa-L.-le-Soulimani-Younos/33fa03b18deb9a7dcdac41401ff97fdb4122db60>
59. Yamasaki K, Nakano M, Kawahata T, Mori H, Otake T, Ueba N, et al. Anti-HIV-1 activity of herbs in Labiatae. *Biol Pharm Bull.* 1998 Aug;21(8):829–33.

60. Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex* virus type-2. *Phytomedicine*. 2004 Nov 25;11(7):657–61.
61. [Double blind study as evidence of the therapeutic effect of Melissengeist on psycho-vegetative syndromes (author's transl)] - PubMed [Internet]. [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4603097/>
62. West I, Maibach HI. Contact urticaria syndrome from multiple cosmetic components. *Contact Dermatitis*. 1995 Feb;32(2):121.
63. Wölbling RH, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 1994 Jun;1(1):25–31.
64. Auf'mkolk M, Ingbar JC, Kubota K, Amir SM, Ingbar SH. Extracts and auto-oxidized constituents of certain plants inhibit the receptor-binding and the biological activity of Graves' immunoglobulins. *Endocrinology*. 1985 May;116(5):1687–93.
65. Gyllenhaal C, Merritt SL, Peterson SD, Block KI, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2000 Jun;4(3):229–51.
66. Sadraei H, Ghannadi A, Malekshahi K. Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions. *Fitoterapia*. 2003 Jul;74(5):445–52.
67. Sourgens H, Winterhoff H, Gumbinger HG, Kemper FH. Antihormonal effects of plant extracts. TSH- and prolactin-suppressing properties of *Lithospermum officinale* and other plants. *Planta Med*. 1982 Jun;45(2):78–86.
68. Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, et al. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest*. 2003 Oct;26(10):950–5.

5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. siječnja 1998. godine u Zagrebu gdje sam i odrasla. Pohađala sam Osnovnu školu Lovre pl.Matačića te sam svoje srednjoškolsko obrazovanje stekla u Gimnaziji Tituša Brezovačkog nakon koje sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.