

Prirodni lijekovi u terapiji mentalnih poremećaja

Herbal Medicine in Treatment of Mental Disorders

Miro Jakovljević¹, Alma Mihaljević-Peješ¹, Marina Šagud¹, Miro Rajačić²

¹Klinika za psihijatriju, KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

²PLIVA d.d., MEDICUS

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak Sve je veći interes i u Hrvatskoj za liječenje prirodnim metodama uključujući i biljne lijekove. Liječenje kako somatskih tako i mentalnih poremećaja treba biti utemeljeno na znanstvenim činjenicama (tzv. evidence based medicine). U ovom članku daje se prikaz najvažnijih prirodnih lijekova koji mogu poslužiti u liječenju mentalnih poremećaja, a uključuje njihove kliničke učinke, mehanizme djelovanja, interakcije s drugim lijekovima i nuspojave. Informacije su rezultat pretraživanja znanstvene literature na MEDLINE.

Ključne riječi: psihijatrijski poremećaji, prirodni lijekovi, gospina trava, kava-kava, valeriana, ginkgo biloba, ginseng, melatonin, omega-3, vitamini B, E, fosfatidilserin

Summary Growing number of people in Croatia are using varieties of alternative and complementary forms of natural therapies including herbal medicines. Evidence-based medicine should be the background of making decision how to treat mental as well as somatic disorders. This article provides a review of current information on natural (herbal) medicines pertinent to physicians who treat patients with mental disorders. Knowledge of the properties of natural agents can improve efficacy, effectiveness and efficiency of primary care treatment. Clinical effects, mechanisms of action, interactions, and adverse reactions of natural medicines are reviewed. The findings reviewed here were retrieved via a MEDLINE literature search of scientific journals.

Key words: psychiatric disorders, natural medications, St. John's wort, kava-kava, valerian, ginkgo biloba, ginseng, melatonin, omega-3 fatty acids, vitamins B, E, phosphatidylserin

Vis medicatrix naturae (Poštujte iscjeljujuću moć prirode)

Hipokrat

Tisućama godina ljudima su na raspolaganju bili samo prirodni lijekovi. Procvatom kemije i sintezom velikog broja različitih supstancija otvaraju se neslućene mogućnosti liječenja duševnih i tjelesnih poremećaja i bolesti. U razvijenim zemljama službena medicina napušta tradicionalne prirodne lijekove i fitoterapiju kao nedjelotvorne i neznatne metode liječenja. Uporaba biljnih i drugih prirodnih lijekova postaje ograničena samo na siromašne zemlje trećeg svijeta. Međutim, zbog čestih razočaranja u sintetske lijekove, posebice zbog ozbiljnih i neugodnih nuspojava, pa i visoke cijene, posljednjih godina svjedoci smo tzv. herbalne medicinske revolucije. Prema podacima SZO-a oko 80% ljudi u svijetu oslanja se na biljke u zadovoljavanju svojih potreba za boljim zdravljem pri čemu potrošnja biljnih lijekova raste i u najrazvijenijim zemljama kao što su Njemačka, Francuska, Italija, Japan, Australija, pa i SAD. Godine 1996. Amerikanci su potrošili 3,25 milijarda dolara, a Nijemci 6 milijarda dolara na biljne pripravke. Zanimljiv je fenomen da i sve veći broj ljudi u visokorazvijenim zemljama traži zdravstvenu pomoć od tzv. alternativaca, a vrlo je raširen pomodni slogan „povratak u ljekarnu Majke prirode“. Često se

u masovnim medijima sve više optužuju sintetski lijekovi zbog nuspojava koje su ne samo neugodne nego i za život opasne. Tako se navodi da u SAD-u tri od tisuću hospitaliziranih osoba umiru zbog posljedica uzimanja propisanih im lijekova (1). S druge strane, u medijima su sve prisutnije informacije o „čudotvornim prirodnim lijekovima“ i „čudesnim izlječenjima“, koje, nažalost, potiču na konfrontaciju sa službenom medicinom i dovode nerijetko u zabludu pacijente i njihove obitelji tako da se odriču dokazanih i djelotvornih metoda liječenja službene medicine. Službena medicina sve više i sama raznim edukativnim i preventivnim programima šalje javnosti poruku „da smo za zdravlje sami odgovorni“, što može, premda se to nije željelo, potaknuti mnoge primaocne poruke na samoliječenje i samopomoć.

Premda mnogi proklamirani biljni i drugi prirodni lijekovi nisu dovoljno znanstveno ispitani u kontroliranim kliničkim pokusima, već se slika o njima temelji na praktičnom iskustvu, tradiciji, na glasinama „rekla-kazala“ i neproverjenim informacijama u masovnim medijima, to nije razlog da se „s prljavom vodom izbaci i dijete u kanalizaciju“. Činjenica je da su i mnogi općeprihvaćeni

lijekovi u službenoj medicini prvotno bili dobiveni prirodnim, a ne sintetskim putem. Znanstveni pristup nekomu terapijskom problemu zahtijeva ne samo da se nešto dokaže da djeluje i objasni mehanizam djelovanja, nego je potrebno dokazati i da nešto nije djelotvorno ako individualna iskustva govore o nekom djelovanju. Sve je veći broj uglednih medicinskih institucija diljem svijeta koje nude integrativni i komplementarni pristup u liječenju sintetskim i prirodnim lijekovima. U kurikulumima mnogih medicinskih fakulteta pojavljuju se predmeti o prirodnim i tradicionalnim metodama liječenja. Mnoge prirodne lijekove već je standardizirala farmaceutska industrija i sve više se provjeravaju u kliničkim kontroliranim pokusima, koji uz djelotvornost pokazuju da i prirodni lijekovi imaju nuspojave i moguće interakcije sa sintetskim lijekovima (2).

Temeljno pravilo u medicini još je „Primum non nocere“, što znači „prije svega, ne škoditi“ pacijentu. To znači ne samo da se ne smije davati pacijentu ono što će pogoršati njegovo stanje nego i da mu se ne smije uskratiti ono što mu može koristiti i pomoći u liječenju. Čuvenom antičkom liječniku Asklepiju iz Tesalije pripisuje se savjet o liječenju: „Prvo riječ, a potom ljekovita biljka.“ U današnje vrijeme neki ugledni liječnici preporučuju „prvo riječ, potom biljni lijek, a zatim jako sintetsko kemoterapijsko sredstvo“ (1). U mnogim situacijama u osoba s mentalnim poremećajima ovaj je savjet vrlo prihvatljiv i racionalan.

Gospina trava - Hypericum perforatum (St. John's Wort)

Gospina trava ima jako dugu tradiciju, više od 2400 godina primjene u narodnoj medicini u poboljšanju raspoloženja, uklanjanju živčane napetosti i nesanice i psihoneurovegetativnoj stabilizaciji. Standardizirani pripravak ekstrakta gospine trave može se u mnogim zemljama naći u slobodnoj prodaji. Radi se o prirodnome lijeku nesporne djelotvornosti i dobre podnošljivosti, poznatih mehanizama djelovanja i identificiranih aktivnih sastojaka. Klinička djelotvornost i dobra podnošljivost, kao i prihvaćanje od bolesnika dokazani su i u kontroliranim kliničkim pokusima u usporedbi s placebom, maprotilinom, imipraminom, amitriptilinom, sertralinom itd. U 1997. godini u Njemačkoj je propisano 3,7 milijuna pakovanja hiperike, što u ukupnom broju propisanih antidepresiva čini više od 25%. Kako su i u nas pripravnici gospine trave sve popularniji i sve je veća njihova potrošnja, posebice u osoba koje preferiraju prirodne lijekove, važno je da liječnici PZZ-a i obiteljske medicine dobro poznaju gospinu travu, između ostaloga i zbog mogućih interakcija s drugim lijekovima. S obzirom na to da se radi o prirodnom lijeku dokazane djelotvornosti i dobre podnošljivosti, preporučuje se njegova primjena u liječenju blagih depresivnih i anksioznih poremećaja u PZZ-u (2, 3).

Farmakodinamika. Identificirani sastojci gospine trave su hipericin, pseudohipericin, hiperforin, biapigenin, rutin, kvercitrin. Antidepresivni učinak ekstrakta hiperike

povezuje se s inhibicijom monoaminooksidaze A, kao i ponovne pohrane serotonina, zatim blokadom serotoninskih 5-HT₂-receptora, djelovanjem na GABU, benzodiazepinske i serotoninske 5-HT₁-receptore, smanjenjem oslobađanja interleukina, prije svega IL-6, te kortizola (4).

Farmakokinetika. Ovisi o kvaliteti pripravka. Maksimalna koncentracija hipericina postiže se za 2,5-5 sati, a vrijeme poluživota u plazmi je između 6 i 25 sati (5). Ravnotežna koncentracija se postiže za 4 dana. Poluživot pseudohipericina varira između 16,3 i 36 sati.

Kliničke studije. Linde i suradnici su godine 1996. objavili metaanalizu najvažnijih kliničkih studija koja je pokazala statistički značajno bolji učinak hiperike u usporedbi s placebom u 1008 bolesnika s blagom do umjereno teškom depresijom. U 6 studija hiperika je imala učinak jednak onomu u standardnih sintetskih antidepresiva, ali su nuspojave bile blaže i rjeđe (10,8%:35,9%). Studija s 3250 bolesnika koji su liječeni s 3x300mg ekstrakta hiperike od strane 633 liječnika pokazala je terapijsku učinkovitost (značajno poboljšanje ili potpuna remisija) od 79% po procjeni bolesnika, 82% po procjeni liječnika) nakon 4 tjedna liječenja, pri čemu su u svega 2,4% ispitanika registrirane nuspojave. U liječenju teških depresija u dozi 3x600mg ekstrakt hiperike pokazao je jednaku učinkovitost (35,3%) kao i 3x50mg imipramina (41,2%), ali uz značajno manje nuspojave (6). U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji (7) u usporedbi ekstrakta hiperike (900 mg/d) sa sertralinom (75 mg/d) u 30 bolesnika tijekom 6 tjedana nađena je nešto bolja učinkovitost ekstrakta hiperike, ali ne statistički značajno (49% : 40%). U dvostruko slijepoj randomiziranoj kliničkoj usporedbi ekstrakta hiperike i fluoksetina u liječenju 240 bolesnika s blagom do umjereno izraženom depresijom tijekom 6 tjedana (8) djelotvornost mjerena promjenom skora na Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za depresiju bila je podjednaka, dok je statistički značajno veći broj respondera nađen u skupini bolesnika liječenih ekstraktom hiperike (p=0,05), a mjerenje CGI (Clinical Global Impression) ljestvicom pokazalo statistički značajno veću djelotvornost



Slika 1. Gospina trava - *Hypericum perforatum*

hiperike ($p < 0,03$). Nedavno su objavljeni rezultati randomizirane studije usporedbe ekstrakta gospine trave (do 1200 mg/d) s placebom u liječenju 200 bolesnika s velikim depresivnim poremećajem tijekom 12 tjedana koji su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike, premda je stopa remisija bila veća u skupini bolesnika liječenih ekstraktom gospine trave (9). Premda je riječ o relativno dobro dizajniranoj studiji, treba imati u vidu činjenice da je stopa placebo reaktora bila vrlo mala što je neuobičajeno za depresije, da je prosječno trajanje depresivne epizode bilo dulje od 2 godine, tako da nedjelotvornost u kronificiranoj depresiji ne isključuje djelotvornost u akutnoj depresivnoj epizodi. Radilo se o težim kliničkim slikama depresije u usporedbi s drugim studijama, te se s ovakvim profilom depresivnih bolesnika bez usporedbe sa standardnim antidepresivnom ne može govoriti o nedjelotvornosti ekstrakta hiperike u liječenju depresivnih poremećaja općenito, posebice blagih i umjerenih akutnih depresivnih epizoda. Pompezno najavljena dvostruko slijepa randomizirana studija dr. Davidsona i sur. usporedbe hiperike, sertralina i placeba (10) u 304 bolesnika s velikom depresivnom epizodom pokazala je razočarajuće rezultate jer je postotak potpunih remisija bio najveći u placebo skupini (37%), a isti u skupinama bolesnika liječenih sertralinom (27%) i hiperikom (27%). Djelomično poboljšanje utvrđeno je u 26% bolesnika liječenih sertralinom, 16% liječenih hiperikom i 1,3% tretiranih placebom. S obzirom na najnovije polemike o vrijednosti ekstrakta gospine trave u liječenju depresivnih poremećaja valja istaknuti kako najnovija meta-analiza (11) pokazuje kako je djelotvornost, dobra podnošljivost i sigurnost ekstrakta gospine trave nedvojbeni, te da je u dvije najnovije kontrolirane studije nađena podjednaka djelotvornost hiperike i sertralina (12) i fluoksetina (13).

Terapijske indikacije. Ekstrakt hiperike ponajprije se preporučuje za liječenje blagih do umjereni izraženih anksioznih i depresivnih poremećaja, posebice u osoba koje ne vole „kemiju“ i sintetske lijekove, već preferiraju prirodne metode liječenja. Gospina trava može pomoći i u sezonskom afektivnom poremećaju. Zahvaljujući antidepresivnom i anksiolitičkom učinku, ekstrakt hiperike može pomoći i u odvikavanju od pušenja (1). Potvrđena je djelotvornost i u liječenju depresije u menopauzi.

Nuspojave. U terapijskim dozama su rijetke i obično blage. Opisani su gastrointestinalna iritacija, suhoća usta, umor, vrtoglavica, blage alergijske reakcije. U studiji postmarketinškog praćenja bolesnika manje od 2% prestaje s uzimanjem ekstrakta gospine trave zbog nuspojave. Zbog moguće fotosenzitivnosti što je uzrokuje hipericin, a očituje se crvenilom kože i svrbežom preporučuje se pažljivo izlaganje suncu. Istraživanja pokazuju kako visoke doze od 1800 mg mogu samo malo povećati senzitivnost na UV svjetlo ali nije utvrđena fototoksičnost (14). Ako se pojavi mučnina i gastrointestinalni distres, preporučuje se uzimati lijek uz jelo. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi nakon predoziranja. Pri dozama od 1800 mg nisu utvrđene promjene u EKG-u poput promjena frekvencije, PR, QRS i QTc intervala (15).

Pri istovremenoj primjeni ekstrakta gospine trave sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina opisan je serotoninski sindrom, što se objašnjava inhibicijom monoaminooksidaze (16-18).

Interakcije. Hiperforin je, čini se, induktor CYP 3A4, dok nema učinak na CYP 2D6 (16). Ekstrakt hiperike može sniziti koncentraciju ciklosporina, digoksina, indinavira, peroralnih kontraceptiva, teofilina, karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina, varfarina. Moguće su ozbiljne smetnje nakon istodobne primjene sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i inhibitorima MAO (19).

Kava-kava

- *Piper methysticum* (Kawanorm)

Biljka kava-kava sve više privlači pozornost zbog svojega dobrog anksiolitičkog učinka. O njoj se govori kao o „biljnoj zvijezdi“ (herbal superstar) jer bi možda mogla zamijeniti benzodiazepine (1). Naime, dok benzodiazepini mogu izazvati ovisnost, dovesti do smetnja pamćenja i pogoršati depresiju, dotle kava-kava utklanja anksioznost, poboljšava raspoloženje i kognitivne funkcije, a sve to bez razvoja ovisnosti. Istraživač na otoku Fiji Levin još je davne 1884. godine zapazio da kava-kava „bistri um i izoštrava mentalne sposobnosti“. Naime, korijen biljke kava-kava na pacifičkim se otocima tisućljećima rabi za pripremu napitka (čaja) uz tradicionalni religiozni obred koji umiruje i opušta (20).

Farmakodinamika. Aktivnu tvar čine kavapironi (kavalaktoni): kavain, dihidrokavain, metisticin, dihidrometisticin, jangonin i dezmetiloksijangonin. Kavapironi djeluju anksiolitički pospješujući gabaergičnu aktivnost, a smiruju mezolimbicki sustav i preko dopaminergičnih i serotoninergičnih neurona. Poboljšavaju kvalitetu sna bez supresije REM spavanja. Posjeduju, navodno, još i spazmolitički, antipiretski, analgetski i lokalnoanestetički učinak.

Farmakokinetika. Kavapironi su izraziti lipofilni spojevi, pa se brzo resorbiraju, posebice ako se uzimaju uz obrok hrane. Vršna koncentracija postiže se za oko 1,8 sati, a prosječno vrijeme poluizlučivanja je oko 9 sati.

Kliničke studije. U randomiziranom 25-tjednom pokusu usporedbe kava-kavina ekstrakta s placebom u liječenju ambulantnih bolesnika s anksioznim poremećajima utvrđen je značajno bolji učinak kava-kavina ekstrakta u razdoblju od 8 do 24 tjedna liječenja na Hamiltonovoj ocjenskoj ljestvici za anksioznost (20).

Indikacije. Kava-kavin ekstrakt uklanja ili ublažava tjeskobu, napetost i strah, dovodi do opuštanja u stanjima uzbuđenosti i razdražljivosti, olakšava uspavlivanje i poboljšava kvalitetu sna, pa se preporučuje u liječenju blažih anksioznih poremećaja. Anksiozne smetnje u menopauzi dobro reagiraju na kava-kavin ekstrakt.

Nuspojave. Biljni lijekovi koji sadržavaju ekstrakt biljke kava-kava obično su dobre podnošljivosti u preporučenim dozama. Rijetke su alergijske reakcije i blage probavne smetnje te vertigo. Na početku liječenja moguća

je pojava jutarnje mamurnosti i umora. Može doći do proširenja zjenica i poremećaja akomodacije oka. Opisana je i porast jetrenih enzima, sniženje albumina i proteina te porast kolesterola kod Aboridžina koji su mnogo uzimali biljku kava-kava. Jedan od sastojaka, najvjerojatnije jangonin, pohranjuje se u keratinskom sloju kože, noktiju i kose, pa može uzrokovati njihovu žutu obojenost. U bolesnika s parkinsonizmom može se pogoršati mišićna slabost i trzanje mišića.

Interakcije. Ekstrakt biljke kava-kava može pojačati depresorni učinak na SŽS lijekova kao što su barbiturati, sedativni antidepresivi, sedativni antipsihotici, benzodiazepini, hipnotici. Istodobna primjena kava-kavina ekstrakta i benzodiazepina može uzrokovati letargiju i dezorijentaciju.

Valeriana - Valeriana officinalis

Zbog svoje popularnosti u Europi, ali i diljem svijeta (ayurvedska i tradicionalna kineska medicina), dobila je naziv „prirodni valium“ jer uspješno uklanja anksioznost i nesanicu. Više od stotinu različitih pripravaka valerijane prodaje se na europskome tržištu.

Farmakodinamika. Aktivni sastojak je valerična kiselina, dok je valepotriat elimiran iz standardnih ekstrakata. Ekstrakt valerijane slično benzodiazepinima pojačava gabaergičnu aktivnost.

Kliničke studije. U usporedbi s benzodiazepinima i placebom u liječenju nesanice, valerijana je pokazala jednaku djelotvornost kao i benzodiazepini, s tim da su nuspojave bile značajno rjeđe (10%) nego u benzodiazepinskoj skupini (50%), ali i bitno blaže.



Slika 2. Odoljen - *Valeriana officinalis*



Slika 3. Ginko - *Ginkgo biloba*

Indikacije. U dozama od 50 do 100 mg ekstrakta rabi se za uklanjanje lakših oblika anksioznosti i nesanice, posebice u stresnim situacijama. Može pomoći i u odvikavanju od benzodiazepina, ali su tada potrebne više doze. Može poboljšati spavanje i u pušača, kavopija i kronično loših spavača.

Nuspojave. Na glasu je zbog dobre podnošljivosti. Sporadično se može pojaviti glavobolja te paradoksalni učinci u obliku nervoze, nemira i palpitacija. Preporučuje se oprez pri vožnji. Pri predoziranju je sigurna. Opisan je slučaj žene koja je u suicidalnoj namjeri uzela 20 puta višu dozu, a sutradan je već bila otpuštena iz bolnice bez ikakvih posljedica.

Interakcije. Nisu opisane ozbiljnije interakcije, ali se, ipak, ne preporučuje istodobna primjena s alkoholom i benzodiazepinima.

Ginkgo - Ginkgo biloba

Ginkgo biloba je predstavnik porodice Ginkgoaceae koji je jedini preživio ledeno doba, raste samo u Aziji, gdje ga tisućljećima štiju kao sveto drvo zbog njegovih ljekovitih svojstava. Jedina je biljka koja je preživjela atomsku bombu u Hiroshimi. U zapadnoj medicini sve više privlači pozornost. Dobio je naziv „antidot za strah od starenja“.

Farmakodinamika. Ginkgo poboljšava oslabljenu cirkulaciju u mozgu i tako popravlja oslabljene moždane funkcije ublažavajući ili uklanjajući simptome kao što su vrtoglavica, glavobolja, šum u ušima, oslabljeno pamćenje, slabija koncentracija, nesanica, neraspoloženje, osjećaj tjeskobe i straha (21). Aktivna tvar su glikozidi (bioflavonidi), koji su jaki antioksidansi i usporavaju zgrušavanje krvi i ginkolidi, koji poboljšavaju cirkulaciju i zaštitno djeluju na neurone (22). Prema nekim studijama pospješuje i seksualne funkcije.

Kliničke studije. U nekim kliničkim studijama pokazao je relativno dobar učinak u bolesnika s Alzheimerovom bolešću poboljšavajući u 27% bolesnika mentalne funkcije

uključujući pamćenje i sposobnost učenja, dok je placebo pokazao učinak u 14% bolesnika koji su ga uzimali (23). I neke druge studije su potvrdile učinak na simptome demencije (24). Zanimljiva je studija koja je pokazala da davanje ginka depresivnim bolesnicima u starijoj životnoj dobi, koji prethodno nisu reagirali na primjenu antidepresiva, može dovesti do poboljšanja kliničkog stanja nakon 4 tjedna primjene (25).

Indikacije. Primarno se rabi u neurologiji te u ublažavanju i usporavanju staračke demencije u dozama od 120 do 160 mg na dan, a ako se lijek dobro podnosi, može se doza povisiti do 240 mg na dan. Može se davati i u liječenju depresije, posebice u starijih osoba. Psihijatrijski interesantne indikacije su još vertigo, migrena i impotencija vaskularnog tipa.

Nuspojave. Obično su rijetke. U osjetljivih osoba može uzrokovati probavne smetnje. Ginkolična kiselina je snažan kontaktni alergen, pa su moguće alergijske reakcije kad se uzimaju više doze.

Interakcije. Preporučuje se velik oprez pri istodobnom uzimanju aspirina i nekih antidepresiva zbog smanjenja sposobnosti zgrušavanja krvi.

Ginseng - Panax ginseng, P. Quinquefolius, Eleutherococcus senticosus

U azijskoj medicini tisućljećima se rabi kao tonik za oporavak i kao panacea za opće iscjeljenje. Na zapadu je dobio naziv adaptogena i antistresna biljka. Pripravci se rabe peroralno, intranazalno ili parenteralno, a razlikuju se azijski (*Panax ginseng*), američki (*Panax Quinquefolius*) i sibirski (*Eleutherococcus*). Problem je velik broj pripravaka na tržištu, tako da treba biti dobro educiran da bi se odabrao pravi.

Farmakodinamika. Aktivna tvar su ginsenosidi ili eleuterozidi (ima ih za sada 7) koji sadržavaju triterpenoidni saponinski glikozid, a učinak se objašnjava centralnim kolinergičkim i promjenjivim dopaminergičnim djelovanjem,



Slika 4. Ginseng - *Panax ginseng*

kao i stimulacijom aktivnosti hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi (5).

Animalne studije su pokazale učinke ginsenga kao što su stimulacija sinteze proteina, inhibicija trombocitne agregacije, pojačanje imunosne aktivnosti, prevencija nastanka stresnog ulkusa i antikonvulzivno djelovanje, ali nedostaju istraživanja na ljudima (5).

Nuspojave. Sindrom zlorabe ginsenga očituje se nervozom, hipertenzijom, nesanicom, jutarnjom dijarejom i kožnim erupcijama u osoba koje uzimaju 3 grama na dan tijekom 1-3 tjedna (5). Opisane su i manične epizode izazvane ginsengom te Stevens-Johnsonov sindrom.

Omega 3-masne kiseline (DHA i EPA)

Popularnost ovog preparata temelji se na činjenici da su Eskimi unatoč ekstremno masnoj hrani zaštićeni od srčanih bolesti zahvaljujući višestruko nezasićenim masnim kiselinama poznatim pod nazivom omega 3. Posljednjih godina sve je više istraživanja koja upućuju na povezanost depresije, ali i drugih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja i niske razine omega 3 masnih kiselina u središnjem živčanom sustavu (26, 27). Zanimljivo je da je u zemljama (Tajvan, Kina) u kojima je visoka potrošnja omega-3 masnih kiselina u prehrani deset puta niža stopa depresije u usporedbi sa SAD gdje je vrlo niska zastupljenost omega-3 u prehrani i majčinu mlijeku (26). Kronična intoksikacija alkoholom ima za posljedicu smanjenje omega-3 u neuronskim membranama što pridonosi velikoj učestalosti depresije u alkoholičara. Deficit omega-3 može biti odgovoran i za pojavu postpartalne depresije (28, 29). Utvrđena je korelacija između težine kliničke slike i sniženja razine omega-3, odnosno omjera između omega-6 i omega-3.

Opisani su raznovrsni mehanizmi terapijskog učinka omega-3 kao što su: smanjenje sekrecije infamatornih citokina IL-1, IL-6 (30), povećanje fluidnosti neuronske membrane s posljedičnim povećanjem serotoninskog transporta (31), pojačanje dopaminergične aktivnosti u prefrontalnim regijama (32), regulacija intraneuronskog provođenja signala (27).

Omega-3 se preporuča kao dopunska terapija standardnoj psihofarmakoterapiji različitih oblika depresije, ali i u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije. Terapijska doza nije definitivno utvrđena za pojedine nozološke entitete, a ovisi i o vrsti preparata. Doza ribljih preparata za depresivne bolesnike je između 1,5 do 6 g EPA (eikosapentanonska kiselina) ili oko 3,4 grama DHA (dokosaheksanoinska kiselina) podijeljeno obično u dva obroka (26, 27).

Omega-3 u nižim dozama preporuča se osobama koje rade u uvjetima stresa. U visokim dozama omega 3 stabilizira staničnu membranu moždanih stanica, pa može pomoći u stabilizaciji psihičkog stanja osoba s bipolarnim afektivnim poremećajem, ali pridonijeti i poboljšanju u shizofrenih bolesnika.

Vitamini, minerali i aminokiseline

Još od Hipokratova vremena aktualna je koncepcija hrane kao lijeka, odnosno primjene različitih dijeta kao važnog aspekta u liječenju.

Deficit *tiamina* (vitamin B_1) može pridonijeti pojavi simptoma kao što su strah, nesanica, konfuzija i promjenjivo raspoloženje. *Riboflavin* (vitamin B_2) ima važnu ulogu u transformaciji aminokiselina u neurotransmitore. *Niacinamid* (vitamin B_3) također je od velike važnosti za normalno funkcioniranje živčanog sustava. *Piridoksin* (vitamin B_6) nuždan je za stvaranje serotonina koji ima važnu ulogu u nastanku anksioznih i depresivnih poremećaja. *Cijanokobalamin* (vitamin B_{12}) utječe izravno na aktivnost živčanih stanica, na replikaciju DNA i na tvorbu SAM-e (S-adenozil-L-metionin) koji izravno utječe na raspoloženje. Njegov deficit može uzrokovati raznovrsne psihološke smetnje, osjećaj kroničnog umora, nesanicu, neurološke teškoće i anemiju. *Folna kiselina* (vitamin Bc) nužna je za sintezu DNA, izravno utječe na stvaranje SAM-e koja ima važnu ulogu u raspoloženju.

Tokoferol (vitamin E) jest antioksidans koji sprječava oksidaciju LDL-kolesterola i tako usporava starenje, kao i razvoj ateroskleroze i Alzheimerove bolesti. Štiti od oksidativnog stresa. U dozama do 400 IJ nema ozbiljnijih nuspojava, premda su opisane dijareja i glavobolja.

Fosfatidilserin ubraja se u tzv. „zaštitnike mozga“. Nalazi se u visokim koncentracijama u moždanim stanicama koje štiti od štetnog djelovanja stresnih hormona, ponajprije kortizola. U neuronima ga postupno potiskuje kolesterol, što dovodi do slabljenja memorije tijekom starenja. U dozi od 100 mg tri puta na dan tijekom mjesec dana, a potom 100 mg na dan očito poboljšava pamćenje (1). *Fosfatidilkolin* se nalazi u lecitinu, ima važnu ulogu u stvaranju neurotransmitora acetilkolina koji je od velike važnosti u procesima pamćenja. Uzima se u dozi od 1000 mg tri puta na dan. *Acetil-L-karnitin* (ALC) jest aminokiselina koja može poboljšati raspoloženje i pamćenje te povećati energiju. Uzima se u dozi od 1500 do 2000 mg na dan. *Koenzim Q 10* (*ubikvinon*) sudjeluje u stvaranju adenzin trifosfata (ATP) koji ima važnu ulogu u produkciji energije. Kao jak antioksidans koenzim Q 10 ima povoljan učinak na imunski sustav. Poboljšava moždanu cirkulaciju, povećava energiju i ima zaštitni učinak od bolesti srca i kvožilnog sustava. Može pomoći i u sindromu kroničnog umora. Uzima se u dozi od 100 do 200 mg na dan.

Rauwolfia serpentina

Ova se biljka u tradicionalnoj, ayurvedskoj medicini u Indiji upotrebljava više od 2000 godina, a iz nje je izoliran prvi poznati antipsihotik rezerpin. Sušeni korijen zbog svog umirujućeg učinka rabio se u liječenju raznovrsnih mentalnih poremećaja. Rezerpin se zbog nuspojava i dostupnosti djelotvornijih i sigurnijih antipsihotika više ne rabi u liječenju shizofrenije. Rezerpin i njegovi analozi još se rabe u liječenju blage do umjerene hipertenzije. Njemačka Komisija odobrila je *Rauwolfiju serpentinu* za blagu esencijalnu hipertenziju, posebice kad



Slika 5. *Rauwolfia serpentina*

Fotografije preuzete iz:

PAHLOW M: Velika knjiga ljekovitog bilja. Cankarjeva založba Ljubljana-Zagreb, 1989.

Die Grosse Enzyklopädie der Heilpflanzen. Neuer kaiser Verlag, Klagenfurt, 1994.

je udružena s anksioznošću. Zbog mogućih brojnih nuspojava i interakcija s drugim lijekovima kontraindicirana je njezina primjena u bolesnika s depresijom, ulkusom te u trudnoći i laktaciji. Ova biljka nije prikladna ni preporučljiva za samoliječenje.

Melatonin

Naziva se još „hormon spavanja“, „hormon koji regulira biološki sat“ i „hormon pomlađivanja“. Devedesetih godina prošlog stoljeća bio je jako u modi, tako da se mogao dobiti u gotovo svakoj trgovini zdrave hrane. Rabi se zbog problema nesanice, posebice u sklopu sindroma promjene vremenske zone („jet lag“), te u liječenju sezonske depresije. Pripisivana mu je i sposobnost pomlađivanja te antitumorsko djelovanje. Čini se da reducira specifični antigen za rak prostate, usporava rast raka dojke, ali i povećava rizik od raka maternice (22). Od popratnih djelovanja neugodna je migrena te jutarnja omamljenost koja obično prolazi nakon umivanja hladnom vodom.

Zaključak

Zbog sve većeg interesa javnosti za prirodne lijekove općenito i njihovu sve veću potrošnju u samoliječenju, potrebno je da ih liječnici primarne zdravstvene zaštite i obiteljski liječnici ne samo poznaju nego i primjereno propisuju (22, 23).

Literatura

1. BLOOMFIELD H. *Healing Anxiety with Herbs*. Thorsons. An Imprint of HarperCollins Publishers, 1998.
2. VRHOVAC B. Važnost kliničke farmakologije za obiteljskog liječnika u nas. *MEDICUS* 2002; 11:7-11.
3. JAKOVljević M. Prirodni (biljni) lijekovi s anksiolitičkim učinkom. U: Jakovljević M, Lacković Z i sur. (ur.) *Benzo-diazepini u suvremenoj medicini*, Zagreb; Medicinska naklada 2001; 238-45.
4. CHATTERJEE SS, NOELDNER M, KOCH E, ERDELMEIER C. Antidepressant Activity of *Hypericum Perforatum* and Hyperforin: The Neglected Possibility. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (Suppl): 7-15.
5. LaFRANCE WC, LAUTERBACH E, COFFEY CE, SALLOWAY SP, KAUFER DI, REEVE A, RPYAL DR, AYLWARD E, RUMMANS T, LOVELL MR. The Use of Herbal Alternative Medicines in Neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 177-92.
6. VORBACH EU, ARNOLD KH, HUBNER WD. Efficacy and Tolerability of St. John's Wort Extract LI 160 versus Imipramine in Patients with Severe Depression Episodes According to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*, 1997; 30: 81-5.
7. BRENNER R, AZBEL V, MADHUSOODANAN S, et al. Comparison of an Extract of *Hypericum* (LI 160) and Sertraline in the Treatment of Depression: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Clin Ther* 2000; 22: 411-9.
8. SCHRÄDER E. Equivalence of St. John's Wort Extract (Ze117) and Fluoxetine: A randomized, Controlled Study in Mild-Moderate Depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 61-8.
9. SHELTON RC, KELLER MB, GELENBERG A et al. Effectiveness of St. John's Wort in Major Depression: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1978-86.
10. *Hypericum Depression Trial Study Group*: Effect of *Hypericum Perforatum* (St. John's Wort) in Major Depressive Disorder. *JAMA* 2002; 287: 1807-14.
11. BILIA AR, GALLORI S & VINCIERI FF. St. John's Wort and Depression - Efficacy, Safety and Tolerability: An Update Minireview. *Life Sciences*, 2002; 70:3077-3096.
12. Van GURP G, METERISSIAN GB, HAIK LN, MCCUSKER J, BELLAVANCE F. St. John's Wort or Sertraline? Randomized Controlled Trial in Primary Care. *Can Fam Physician* 2002; 48: 905-12.
13. BEHNKE K, JENSEN GS, GRAUBAUM HJ, GRUENWALD J. *Hypericum Perforatum* versus Fluoxetine in the Treatment of Mild to Moderate Depression. *Adv Ther* 2002; 19: 43-52.
14. BROCKMOLLER J, REUM T, BAUER S, et al. Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and Effects on Photosensitivity in Humans. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 94-101.
15. CZEKALLA J, HUBNER WD, JAGER D. The Effect of *Hypericum* Extract on Cardiac Conduction as Seen in the Electrocardiogram Compared to That of Imipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 86-8.
16. NIERENBERG AA, MISCHOULON D, DeCECCO L. St. John's Wort - A Critique of Antidepressant Efficacy and Possible Mechanisms of Action. In: Mischoulon D, Rosenbaum JF (eds.): *Natural Medications for Psychiatric Disorders - Considering the Alternatives* Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 3-12.
17. MUELLER WE, SINGER A, WONNEMANN M, HAFNER U, ROLLI M, SCHAEFER C. Hyperforin Represents the Neurotransmitter Reuptake Inhibiting Constituent of *Hypericum* Extract. *Pharmacopsychiatry* 1998 (Suppl); 31: 16-21.
18. LAAKMANN G, SCHUELE C, BAGHAI T, KIESER M. St. John's Wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(Suppl): 54-9.
19. LECRUBIER Y, CLERC G, DIDI R, KIESER M. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1361-66.
20. VOLTZ HP, KIESER M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 1-5.
21. ITIL TM, ERALP E, TSAMBIS E et al. Central Nervous System Effects of Ginkgo Biloba, a Plant Extract. *Am J Therapeutics* 1996; 3:63-73.
22. KULIER I. *Suplementi u prehrani i športu*. In press, Zagreb, 2002.
23. LeBARS PL, KATZ MM, Berman N et al. A Placebo-controlled, Double blind, Randomized Trial of an Extract of Ginkgo Biloba for Dementia. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278: 1327-32.
24. KANOWSKY S, HERMAN W, STEPHAN K et al. Proof of Efficacy of the Ginkgo Biloba Special Extract Egb 761 in Outpatients Suffering from Mild to Moderate Primary Degenerative Dementia of the Alzheimer Type or Multiinfarct Dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
25. SCHUBERT H, HALAMA P. Depressive Episode Primarily Unresponsive to Therapy in Elderly Patients: Efficacy of Ginkgo Biloba Extract (Egb 761) in Combination with Antidepressants. *Geriatr Forsch* 1993; 3: 45-53.
26. FAVA M, MISCHOULAN D. Docosahexanoic Acid in the Prevention and Treatment of Depression. In Mischoulon D, Rosenbaum JF (eds.): *Natural Medications for Psychiatric Disorders - Considering the Alternatives*, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 35-42.
27. STOLL AL, LOCKE CA. Omega-3 Fatty Acids in Mood Disorders - A Review of Neurobiologic and Clinical Actions. In: Mischoulon D, Rosenbaum JF (eds): *Natural Medications for Psychiatric Disorders. Considering the Alternatives*, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 13-34.
28. HOLMAN RT, JOHNSON SB, OGBURN PL. Deficiency of Essential Fatty Acids and Membrane Fluidity During Pregnancy and Lactation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4835-9.
29. COHEN LS, ALTSHULER LL. Pharmacologic Management of Psychiatric Illnesses during Pregnancy and Lactation. *Psychiatr Clin North Am Annu Drug Ther* 1997; 4: 21-60.
30. MAES M, SMITH RS. Fatty Acids, Cytokines and Major Depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 313-4.
31. BLOCK E, EDWARDS D. Effects of Plasma Membrane Fluidity on Serotonin Transport by Endothelial Cells. *Am J Physiol* 1987; 253: C672-C678.
32. HIBBELN JR, UMHAU JC, LINNOILA M et al. A Replication Study of Violent and Nonviolent Subjects: Cerebrospinal Fluid Metabolites of Serotonin and Dopamine are Predicted by plasma Essential Fatty Acids. *Biol Psychiatry* 1998; 44:243-9.