

Leki ziołowe w leczeniu depresji – aktualny stan wiedzy

Herbal remedies in depression – state of the art

Tomasz Szafrński

Specjalistyczna Praktyka Lekarska

Summary

Recent decades have seen development of research and an increased interest in the psychopharmacology of natural remedies. More than 20 herbal remedies have been identified that may potentially be applied in medicine as antidepressive, anxiety relieving or sleep-inducing agents. Patients often prefer to take herbal remedies and often take them on their own, without consulting a physician. The aim of the study is to present the state of the art concerning the use of natural remedies in the treatment of depression.

Following a literature review, 7 herbal remedies for which preclinical and clinical trials suggest their antidepressive influence have been identified: hypericum, lavender, borage, roseroot, chamomile, saffron and ginseng. For two of these, i.e. hypericum and saffron extracts, antidepressive effect in subjects with mild or moderate depression has been confirmed in controlled randomized clinical trials.

Słowa klucze: depresja, leki ziołowe, szafran

Key words: depression, herbal medicine, saffron

Wstęp

Depresja jest jedną z najczęstszych chorób, a prognozy WHO wskazują, że w przyszłości może stać się pierwszą przyczyną niepełnosprawności. Chociaż dysponujemy całym szeregiem strategii leczenia depresji – zarówno strategii farmakologicznych, jak i psychoterapeutycznych – to nie są one skuteczne u części chorych. Ponadto w wielu krajach świata medycyna naturalna pozostaje najbardziej dostępną i często jedyną formą opieki medycznej, także w zakresie zdrowia psychicznego [1].

Niektóre badania wskazują, że w społeczeństwach postindustrialnych wzrasta zainteresowanie medycyną alternatywną, w tym ziołolecznictwem, pomimo zdobyczy medycyny konwencjonalnej. Wydaje się, że dla wielu osób model „naturalny” jest najbardziej zbliżony do ich oczekiwań i wyobrażeń dotyczących efektywnego i bezpiecznego leczenia [2, 3]. Stosowanie leków ziołowych jest postrzegane przez pacjentów jako bezpieczne, mało inwazyjne, wpływające holistycznie na cały organizm. Zwykle dostępne są one bez recepty, a ich zażywanie nie jest postrzegane jako

stygmatyzujące, tak jak zażywanie syntetycznych leków psychotropowych. Badania prowadzone wśród osób z zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami nastroju wskazują, że nawet połowa z nich używa środków tak zwanej medycyny komplementarnej [1–9]. Tymczasem lekarze nie zawsze rozumieją, jakie jest głębsze podłoże takich zachowań i wyborów pacjentów. Nie mają także często wiedzy o działaniu wykorzystywanych przez nich preparatów [1, 3, 9].

W stronę medycyny ziołowej opartej na dowodach

Praktyka stosowania leków pochodzenia roślinnego wchodzi w zakres medycyny komplementarnej i medycyny alternatywnej (Complementary and Alternative Medicine – CAM). W ramach CAM stosuje się coraz częściej termin nutraceutyki na określenie różnych suplementów diety, preparatów ziołowych czy gotowych środków spożywczych, których stosowanie ma przynosić korzyści zdrowotne [3, 7].

Rynek suplementów diety i leków roślinnych może być atrakcyjny dla przemysłu farmaceutycznego. W ślad za tym obserwuje się postęp w zakresie naukowej standaryzacji prac nad lekami roślinnymi – dotyczy to jakości substancji czynnej, jak również badania mechanizmu działania, składu, farmakokinetyki i toksykologii preparatów [10].

Wielu lekarzy uważa, że preparaty roślinne są zupełnie nieskuteczne, a ich stosowanie za postępowanie opóźniające podjęcie prawidłowego leczenia i pozbawione racjonalnych podstaw. W tej krytyce skuteczności preparatów roślinnych zapomina się jednak często o pochodzeniu leków, które odgrywają ogromną rolę we współczesnej medycynie, takich jak aspiryna, opiaty, digoksyna czy paklitaksel [2]. Kontrowersji nie budzi również fakt istnienia listy roślinnych środków odurzających [11]. Na istnienie swego rodzaju podwójnych standardów w interpretacji wyników badań kontrolowanych placebo dotyczących leków syntetycznych i leków ziołowych zwracał uwagę Kirsh [12]. Z jednej strony nie ma powodu, aby traktować badania dotyczące leków pochodzenia naturalnego inaczej niż badania dotyczące leków syntetycznych, z drugiej strony badania takie powinny spełniać standardy Evidence Based Medicine.

Sarris podaje, że liczba publikacji wyników badań dotyczących wpływu substancji pochodzenia roślinnego na różne zaburzenia psychiczne wzrosła o 50% w ciągu ostatnich kilku lat [6]. Między innymi opublikowano w tym czasie kilkanaście randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny przeciwdepresyjnego działania substancji ziołowych.

Cel

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania leków pochodzenia naturalnego w depresji i odpowiedź na pytanie, czy poza wyciągami z ziela dziurawca dysponujemy obecnie dowodami na to, że inne leki pochodzenia naturalnego mogą być skuteczne wobec objawów depresji.

Przegląd piśmiennictwa został przygotowany na podstawie przeglądu bazy danych Medline/Pubmed (depression, herbal medicine/nutraceuticals/phytomedicines/natural,

double-blind, randomized). W pracy uwzględniono takie leki pochodzenia roślinnego, dla których stwierdzono potencjalne działanie przeciwdepresyjne w badaniach przedklinicznych *in vitro* oraz *in vivo* i dla których działanie kliniczne wobec objawów depresji było przedmiotem badania w warunkach klinicznych u ludzi. Nacisk położono na randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT).

Mechanizm działania leków pochodzenia roślinnego

Badania wskazują, że wpływ preparatów pochodzenia roślinnego na zdrowie może wiązać się z ich właściwościami antyoksydacyjnymi, z możliwym wpływem na procesy metabolizmu komórkowego. Mogą one modulować neurotransmisję poprzez bezpośrednie działanie na receptory, ale także wpływ na syntezę czy rozkład neurotransmitera. Możliwe jest także działanie poprzez modulowanie procesów immunologicznych [13]. Sarris zwraca uwagę, że działanie leków pochodzenia roślinnego może opierać się na zjawisku synergii (a więc potencjalizacji efektu farmakologicznego jednej substancji zawartej w danej roślinie przez inną). Inna możliwość to działanie poliwalentne, czyli wywieranie przez poszczególne składowe różnych efektów farmakologicznych. Jeden ze składników może wywierać określone działanie farmakologiczne, ale inny może wpływać na jego absorpcję i dystrybucję.

Herbonomika to koncepcja, aby efekty psychofarmakologiczne leków pochodzenia roślinnego analizować za pomocą złożonych technologii genetycznych obejmujących farmakogenomikę, epigenetykę, metabolomikę. Na przykład w odniesieniu do preparatów z dziurawca stwierdzono, że – tak jak imipramina – wpływały one na ekspresję niektórych genów kodujących białka odpowiadające za funkcje synaptyczne i metabolizm energii [1, 6].

Tabela 1 przedstawia mechanizmy działania przeciwdepresyjnego leków ziołowych, które zidentyfikowano w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Tabela 1. Leki ziołowe o potencjalnym zastosowaniu przeciwdepresyjnym

Nazwa	Składniki aktywne	Możliwy mechanizm działania przeciwdepresyjnego (Badania przedkliniczne)	Skuteczność przeciwdepresyjna (Badania kliniczne)
Dziurawiec (Hypericum L.)	Hyperforyna Hyporycyna	Modulacja transmisji monoamin – wpływ poprzez kanały sodowe Nieselektywne hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin Wpływ na funkcję receptora 5HT1 Wpływ na aktywność dopaminergiczną Modulacja neuroendokrynną	Potwierdzona Metaanaliza badań RCT (n = >5000) – działanie przeciwdepresyjne większe niż placebo oraz porównywalne z SSRI i TLPD (non-inferiority)
Lawenda (Lavandula L.)	Linalol Octan linalolu	Modulacja GABA	Niepotwierdzona (zbyt mało danych)
Ogórecznik lekarski (Borago officinalis, Echium amoenum)	Kwas rozmarynowy Kwas γ -linolenowy	Hamowanie wychwytu zwrotnego 5HT Immunomodulacja?	Niepotwierdzona (zbyt mało danych)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Różeniec górski (<i>Rhodiola rosea</i> L.)	Salidrozyd Tyrosol Rosawin	Inhibicja monoaminooksydazy A Modulacja transmisji monoamin Normalizacja transmisji serotoniny nergicznej	Niepotwierdzona (zbyt mało danych)
Rumianek (<i>Matricaria chamomillae</i>)	Apigenin Bisabolol	Modulacja GABA Modulacja transmisji monoamin Modulacja neuroendokrynną	Niepotwierdzona (zbyt mało danych)
Szafran (<i>Crocus sativus</i>)	Krocyna Krocetyna Safranal	Hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin NA, DA (krocyna) Hamowanie wychwytu zwrotnego 5HT (safranal) Antagonizm NMDA Agonizm GABA α Aktywacja BDNF? (wpływ neuro- troficzny)	Możliwa Skuteczność szafranu wobec objawów łagodnej/umiarkowanej depresji wykazano w 2 RCT (n = 80) kontrolowanych placebo oraz 4 RCT (n = 154) kontrolowanych fluoksetyną 20 mg/dzień bądź imipraminą 100 mg/dzień (non-inferiority)
Żeń-szeń (<i>Panax ginseng</i>)	Ginsenozydy	Modulacja osi przysadka-podwzgórze Modulacja transmisji monoamin (DA i 5HT) Działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne Inhibicja syntazy tlenu azotu Agonista 5HT $2A$ (?) Aktywacja BDNF i up-regulacja neurogenezy w hipokampie	Niepotwierdzona (zbyt mało danych)

RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne;

DA – dopamina; NA – noradrenalina; 5HT – serotonina; 5HT $2A$ – receptor serotoninowy typu 2A; 5HT 1 – receptor serotoninowy typu 1;

NMDA – receptor dla glutaminianu aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy; GABA α – receptor GABA typu A;

BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor – neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego;

SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; TLPD – tróprścieniowe leki przeciwdepresyjne

Część z nich jest tożsama z mechanizmami, w których działają zarejestrowane leki przeciwdepresyjne: hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin (dziurawiec, ogórecznik, szafran), hamowanie monoaminooksydazy (rózeniec, rumianek), działanie na receptory serotoninowe (dziurawiec, żeń-szeń), gabaergiczne (lawenda, rumianek, szafran). Stwierdzono jednak również wpływ neurotroficzny, np. poprzez aktywację BDNF (szafran, żeń-szeń), jak i neuroendokrynną (dziurawiec, rumianek, żeń-szeń). Szafran okazał się antagonistą postsynaptycznych receptorów NMDA [14]. Zgodnie z hipotezą glutaminergiczną depresji substancje, które hamują przekazywanie glutaminergiczne, mogą mieć działanie przeciwdepresyjne [15]. Niskie powinowactwo do receptora NMDA jest cechą istotną, gdyż zastosowanie silnych antagonistów (jak ketamina) wiąże się ze złą tolerancją i potencjalnymi działaniami neurotoksycznymi [14].

Badania kliniczne leków ziołowych w depresji

Dziurawiec (ziele św. Jana)

Ziele dziurawca jest najlepiej zbadaną pod kątem działania przeciwdepresyjnego substancją pochodzenia ziołowego. Metananaliza obejmująca 29 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (n = 5489) wykazała, że preparaty z dziurawca w porównaniu z placebo wykazywały skuteczność wobec objawów depresji (RR = 1,28; 95% CI 1,10–1,49), ich efekt nie był gorszy niż inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (RR = 1,00; 95% CI 0,90–1,11). Ekstrakty z dziurawca były również porównywane z trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (RR = 1,02; 95% CI 0,9–1,15). Należy tutaj zauważyć, że nowsze, lepsze pod względem metodologicznym badania wykazywały zwykle mniejszy efekt standaryzowanych wyciągów z dziurawca niż pierwsze doniesienia na ten temat [12, 16, 17]. Kasper i wsp. opublikowali badanie przemawiające za skutecznością dziurawca w długoterminowej profilaktyce nawrotu depresji [18].

Dziurawiec charakteryzuje się łagodnym profilem działań niepożądanych. Odsetek pacjentów wypadających z badania (drop-out) z powodu działań niepożądanych wynosił od 0% do 5,7% i nie różnił się istotnie od placebo. W porównaniu z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny preparaty z dziurawca były nieco lepiej tolerowane. Opisano jednakże reakcje fototoksyczne, zespoły serotoninowe czy przypadki indukcji manii w trakcie stosowania preparatów [17, 19, 20].

Istotnym ograniczeniem w przypadku preparatów z ziela św. Jana jest fakt, że przy ich stosowaniu (zwłaszcza wysokich dawek) dochodzi do indukcji izoenzymu CYP3A oraz p-glikoproteiny. W przypadku politerapii może to prowadzić do zmniejszenia stężenia w surowicy wielu leków, między innymi doustnych środków antykoncepcyjnych, digoksyny, warfaryny. Może zwiększyć się metabolizm i wydalanie ksenobiotyków. Co istotne, preparaty z dziurawca wchodzi w interakcje z wieloma lekami psychotropowymi: klomipraminą, citalopramem, alprazolamem, klozapiną, sertindolem, aripiprazolem, zopikolonem, diazepamem [19, 20].

Osobny problem to zła jakość niektórych preparatów i brak adekwatnej informacji na temat aspektów bezpieczeństwa – przede wszystkim ww. interakcji. To zresztą pogłębia problem dotyczący wielu leków pochodzenia naturalnego. W niektórych preparatach pochodzących z Indii czy z Chin stwierdzano obecność jonów metali ciężkich w stężeniu przekraczającym dopuszczalne normy [21].

Reasumując, ekstrakty z dziurawca stosowane w dawkach 900–1800 mg/dzień mogą być wykorzystywane jako opcja leczenia drugiego lub trzeciego rzutu u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną depresją, którzy nie chcą zażywać leków syntetycznych albo ich nie tolerują.

Ze względu na ryzyko interakcji nie zaleca się łączenia preparatów z dziurawca z innymi lekami.

Szafran

Szafran jest substancją pozyskiwaną z krokusa uprawnego (*Crocus sativus*). Już spisany przez Awicennę na początku XI wieku Kanon medycyny wymieniał cały szereg zastosowań szafranu, między innymi w leczeniu melancholii i bezsenności.

W ciągu ostatniej dekady opublikowano serię badań klinicznych, w których stosowano standaryzowany wodno-alkoholowy wyciąg z szafranu (30 mg zawierało około 0,6–0,7 mg safranalu) u chorych z łagodną lub umiarkowaną depresją [22–28].

W porównaniu z placebo wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy otrzymującej szafran – spadek nasilenia objawów na Skali Depresji Hamiltona (HDRS-17) po 6 tygodniach wynosił $12,2 \pm 4,7$ punktów, zaś w grupie otrzymującej placebo jedynie $5 \pm 4,7$ punktów. Tolerancja szafranu była podobna jak placebo. W grupie leczonych szafranem badania nie ukończyła 1 osoba, zaś w grupie placebo – 4 osoby [24]. W kolejnym, trwającym 6 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, szafran potwierdził swoją skuteczność, obniżając nasilenie objawów depresji na skali Hamiltona o $14 \pm 5,5$ punktu, w grupie placebo nasilenie zmniejszyło się o $5 \pm 4,6$ punktu. Badania nie ukończył 1 pacjent z grupy szafranu i 3 z grupy placebo, nie było istotnych różnic w częstości objawów ubocznych [27].

Badanie z imipraminą pokazało porównywalne wyniki w grupie leczonej szafranem, jak w grupie leczonej imipraminą 100 mg/dzień. W ciągu 6 tygodni poprawa wynosiła ok. 10 punktów na skali HDRS-17. Szafran rzadziej niż imipramina powodował suchość w ustach i senność [23]. W badaniu z fluoksetyną stosowaną w dawce 20 mg/dzień wyniki po 6 tygodniach także wykazały podobną poprawę w obydwu leczonych grupach ($-12,2 \pm 4,7$ vs $-15 \pm 5,9$; odpowiednio szafran i fluoksetyna). Nie było istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do objawów ubocznych [28]. Porównanie szafranu (30 mg/dzień) uzyskiwanego z płatków *Crocus sativus* i fluoksetyny stosowanej w dawce 20 mg/dzień przez 8 tygodni nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Remisja (HDRS < 8) w obydwu grupach dotyczyła 25% chorych. Redukcja nasilenia objawów HDRS o 50% dotyczyła 75% w grupie szafranu i 85% w grupie fluoksetyny. Nie było istotnych różnic w zakresie tolerancji, „drop-out” dotyczył po jednym pacjencie z każdej z grup [25].

W pierwszych badaniach dotyczących szafranu wykorzystano z ekstraktu pozyskiwanego ze znamion kwiatów; bardziej ekonomicznym i dostępnym na skalę przemysłową źródłem surowca są płatki. Porównanie ze sobą preparatu szafranu uzyskanego ze znamion z preparatem uzyskanym z płatków nie wykazało różnic po 6 tygodniach leczenia. Remisję uzyskało 18% leczonych zarówno w jednej, jak i w drugiej grupie, zaś istotną (50%) redukcję nasilenia objawów HDRS stwierdzono wśród 68% w jednej (płatki), zaś 77% w drugiej grupie (znamiona) [26].

Opublikowane ostatnio randomizowane badanie kliniczne zostało przeprowadzone wśród chorych kardiologicznych po zabiegach PCI. Zastosowano w nim ekstrakt z szafranu 30 mg/dzień (kapsułki dostępnego w Iranie preparatu SaffroMood® 15 mg, standaryzowane do 0,13–0,15 mg safranalu i 1,65–1,75 mg krocyny) oraz fluoksetynę 40 mg/dzień. Obserwowano zbliżoną odpowiedź na leczenie. Wyniki te są interesujące w związku z potencjalnie lepszą akceptacją i tolerancją szafranu, a także z uwagi na jego postulowane właściwości kardioprotekcyjne [29].

Wszystkie opisane wyżej badania to badania dobrej jakości, osiągające na pięciopunktowej skali Jadad ocenę 4 lub 5. Tabela 2 – na następnej stronie – podsumowuje wyniki.

Tabela 2. Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne dotyczące zastosowania wyciągów z szafran w leczeniu depresji

Autor, rok publikacji	Wskazanie	Liczebność grup (kobiety %), wiek	Jakość badania (Jadad)	Szafran (dawka)	Kontrola (dawka)	Czas badania	Ocena nasilenia depresji	Skuteczność	Tolerancja
S. Akhondzadeh 2004	Duża depresja (DSM-IV)	30 (15/15) (57%) 35 lat	5	30 mg/d. (słupki)	Imipramina 100 mg/d.	6 tyg.	HDRS-17	Szafran nie gorszy niż IMI (non-inferiority)	SZA < IMI Rzadziej suchość w ustach i senność
A.A. Noorbala 2004	Duża depresja (DSM-IV)	40 (20/20) (50%) 37 lat	4	30 mg/d. (słupki)	Fluoksetyna 20 mg/d.	6 tyg.	HDRS-17	Szafran nie gorszy niż FLU (non-inferiority)	SZA = FLU Bez istotnych różnic
S. Akhondzadeh 2005	Duża depresja (DSM-IV)	40 (20/20) (45%) 36 lat	4	30 mg/d. (słupki)	Placebo	6 tyg.	HDRS-17	Szafran istotnie lepszy niż placebo	SZA = PLA Bez istotnych różnic
E. Moshri 2006	Duża depresja (DSM-IV)	40 (20/20) (42,5%) 35 lat	4	30 mg/d. (planki)	Placebo	6 tyg.	HDRS-17	Szafran istotnie lepszy niż placebo	SZA = PLA Bez istotnych różnic
A. Akhondzadeh Basti 2007	Duża depresja (DSM-IV)	40 (20/20) (52,5%) 35 lat	5	30 mg/d. (planki)	Fluoksetyna 20 mg/d.	8 tyg.	HDRS-17	Szafran nie gorszy niż FLU (non-inferiority)	SZA = FLU Bez istotnych różnic
A. Akhondzadeh Basti 2008	Duża depresja (DSM-IV)	44 (19/25) (50%) 35 lat	5	30 mg/d. (szafran planki)	30 mg/d. (szafran słupki)	6 tyg.	HDRS-17	Szafran z planków nie gorszy niż szafran ze słupków	Bez istotnych różnic
N. Shahmansouri 2013	Duża depresja (DSM-IV-TR)	44 (22/22) (56,8%) 52–53 lata	5	30 mg/d. (ekstrakt)	Fluoksetyna 40 mg/d.	6 tyg.	HDRS-17	Szafran nie gorszy niż FLU (non-inferiority)	SZA = FLU Bez istotnych różnic

HDRS-17 – Skala Oceny Depresji Hamiltona, wersja 17-punktowa;
IMI – imipramina; FLU – fluoksetyna; SZA – szafran; PLA – placebo

Ograniczenia przedstawionych badań to mała liczebność grup, krótki czas obserwacji, brak oceny skuteczności i tolerancji różnych dawek szafran, wreszcie fakt, że badania pochodzą z tylko jednego ośrodka badawczego i jak dotąd nie zostały zreplikowane poza Iranem.

Poza opisanymi badaniami, w których oceniano skuteczność szafran, opublikowano jeszcze dwa randomizowane badania kliniczne u chorych z rozpoznaniem depresji, których wyniki wskazują, że szafran w dawce 30 mg w skojarzeniu z fluoksetyną może w niewielkim stopniu łagodzić niektóre dysfunkcje seksualne spowodowane stosowaniem tego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny zarówno u kobiet, jak i mężczyzn:

1) Modabbernia i wsp. [30] ocenili zastosowanie szafran u mężczyzn, którzy mieli dysfunkcje seksualne związane ze stosowaniem fluoksetyny. Badanie było randomizowane i trwało 4 tygodnie. Stosowano szafran w dawce 30 mg/dzień ($n = 18$) lub placebo ($n = 18$). Dysfunkcje seksualne oceniano kwestionariuszem IIEF (International Index of Erectile Function). Chorzy włączeni do badania nie mieli już nasilonych objawów depresyjnych (HDRS < 10). W grupie stosującej szafran stwierdzono poprawę w zakresie erekcji i satysfakcji ze stosunku, ale zakres tej poprawy był jednak nieznaczny. Nie było różnic w zakresie oceny orgazmu, pożądania oraz ogólnej satysfakcji;

2) Kashani i wsp. [31] ocenili wpływ szafran na dysfunkcje seksualne kobiet występujące w trakcie leczenia fluoksetyną 40 mg/dzień. To randomizowane badanie kontrolowane placebo również trwało 4 tygodnie. Funkcje seksualne oceniano kwestionariuszem FSFI (Female Sexual Function Index). W badaniu wzięły udział 34 kobiety. Po 4 tygodniach stosowania szafran stwierdzono poprawę w całkowitym wyniku FSFI ($p < 0,001$), jak również w odniesieniu do podskal oceniających podniecenie i nawilżenie pochwy. Podobnie jak w grupie mężczyzn, nie było poprawy w zakresie odczuwania pożądania, orgazmu i satysfakcji z seksu.

3) Agha-Hosseini [32] oceniła działanie szafran w grupie 50 kobiet z objawami zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS) według kryteriów American College of Obstetrics and Gynecology, utrzymującymi się co najmniej od 6 miesięcy. Szafran w dawce 30 mg/dziennie lub placebo były stosowane przez okres dwóch cykli miesięcznych. Wśród kobiet zażywających szafran odpowiedź kliniczną, zdefiniowaną jako zmniejszenie objawów PMS o 50%, stwierdzono u 76% kobiet. W grupie placebo odpowiedź wynosiła 8%. Stwierdzono również redukcję objawów na Skali Depresji Hamiltona.

Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że szafran jest zazwyczaj dobrze tolerowany [22, 33, 34]. W badaniach kontrolowanych placebo nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych. Wśród pacjentów otrzymujących szafran obserwowano tendencję do częstszego występowania nudności, dyspepsji, zmian apetytu (zarówno wzrost, jak i jego spadek), bólów głowy, tachykardii, niepokoju [22, 33]. Opisano przypadki alergii i jeden przypadek wstrząsu anafilaktycznego po spożyciu szafran. Biorąc pod uwagę częstość stosowania go jako przyprawy, wydaje się, że ryzyko jest bardzo małe [35].

Jeśli chodzi o potencjalne interakcje, to nie ma danych, aby szafran wpływał na enzymy wątrobowe CYP. Brak jest danych na temat interakcji z jedzeniem i alkoholem. Trzeba pamiętać o możliwych interakcjach farmakodynamicznych (potencjalizacja działania leków na nadciśnienie, leków przeciwastmatycznych i leków przeciwcukrzycowych oraz leków wpływających na krzepnięcie i agregację płytek). Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku stosowania szafranu u osób przyjmujących leki, takie jak aspiryna, warfaryna, klopidogrel, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne [22, 34].

Lawenda

Działanie przeciwdepresyjne alkoholowego roztworu lawendy oceniono w jednym małym ($n = 45$), trwającym 4 tygodnie randomizowanym badaniu, w którym stosowano nalewkę z lawendy, imipraminę w monoterapii bądź nalewkę z lawendy łącznie z imipraminą. Największą redukcję objawów depresyjnych ocenianych skalą Hamiltona odnotowano w grupie, w której stosowano łącznie nalewkę i imipraminę. Sama nalewka była mniej skuteczna niż imipramina w monoterapii. Sugerowane działanie synergistyczne może zależeć od postulowanego wpływu lawendy na układ gabaergiczny i działania anksjolitycznego [36]. W chwili obecnej brak jest danych z badań klinicznych sugerujących, aby lawenda w monoterapii była skuteczna wobec objawów depresji. Nie opisano istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Ogórecznik lekarski

Badania przedkliniczne wskazują, że ekstrakt z ogórecznika wywierał działanie analogiczne do inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. W małym ($n = 35$) randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo stwierdzono istotną poprawę objawów depresyjnych po 4 tygodniach leczenia, jednak na zakończenie badania po 6 tygodniach różnica pomiędzy grupą otrzymującą ogórecznik a grupą placebo nie była istotna statystycznie [37]. Olej z ogórecznika jest źródłem kwasu gamma-linolenowego i bywa promowany w leczeniu atopowych zapaleń skóry i choroby reumatycznej. Opiszano wystąpienie stanu padaczkowego u chorej przyjmującej przez tydzień wysokie dawki oleju z ogórecznika [38]. Zastosowanie ogórecznika w depresji wymagałoby dalszych badań, jednak zdaniem niektórych badaczy nie zachęcają do tego potencjalne problemy z toksycznością wyższych dawek.

Różeniec górski (korzeń arktyczny)

Autorzy z Armenii oceniali działanie dwóch dawek wyciągu z różieńca (SHR-5, Swedish Herbal Institute: 340 mg i 680 mg) w porównaniu z placebo. W 6-tygodniowym randomizowanym badaniu, w którym wzięło udział 89 chorych z objawami depresji, wykazano jedynie niewielki wpływ na objawy depresyjne oceniane Skalą Depresji Hamiltona. Tolerancja leczenia była dobra. Jednakże jakość tego badania budzi wątpliwości i nie pozwala ono na wyciąganie wniosków dotyczących skuteczności przeciwdepresyjnej różieńca [39].

Poza badaniem dotyczącym depresji dysponujemy badaniami, które przemawiają za łagodnym działaniem stymulującym i wpływem różeńca na poprawę wydolności fizycznej i zmniejszenie zmęczenia u osób zdrowych. 2 z 6 randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazało korzystny wpływ *Rhodiola rosea* (różeńca górskiego) na zmęczenie fizyczne, zaś 3 z 6 kontrolowanych badań wskazywało, że może działać korzystnie na objawy zmęczenia psychicznego. Jednak jakość tych badań klinicznych była oceniona jako niska i obarczona ryzykiem błędu [40].

Różeniec nie ma potencjału uzależniającego. Jego tolerancja jest raczej dobra. W badaniach nie odnotowano istotnych działań niepożądanych, jako możliwe wymienia się rozdrażnienie, bezsenność, żywe kolorowe sny, bóle głowy, w wysokich dawkach spadek agregacji płytek. Nie stwierdzono in vivo wpływu na enzymy CYP. Rozpiętość dawek stosowanych w badaniach wynosiła od 50 mg aż do 1 500 mg dziennie. W badaniach, których wynik był pozytywny w przypadku zmęczenia psychicznego, stosowano dawki 100–600 mg, zaś zmęczenia fizycznego pomiędzy 200–700 mg/dzień. Preparaty należy przyjmować na czczo, ze względu na ryzyko powodowania bezsenności nie należy stosować ich wieczorem. Wykazano, że ekstrakt z *Rhodiola rosea* może wiązać się z receptorem estrogenowym, więc powinno się unikać stosowania go u kobiet z nowotworem piersi w wywiadzie rodzinnym [40, 41].

W celu potwierdzenia przeciwdepresyjnego działania ekstraktów z *Rhodiola rosea* konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Rumianek

Amsterdam i wsp. przeprowadzili w 2009 roku badanie, w którym wykazali działanie anksjolityczne ekstraktu z rumianku (220 mg–1100 mg, standaryzowane do 1,2% apigeniny) w porównaniu z placebo po 8 tygodniach stosowania [42].

Spośród 57 osób biorących udział w tym badaniu u 19 stwierdzono zaburzenia lękowo-depresyjne, u 16 zaburzenia lękowe i obecność depresji w wywiadzie, zaś u 22 wyłącznie zaburzenia lękowe. Analiza wyników uzyskanych w Skali Depresji Hamiltona pokazała, że redukcja objawów depresyjnych w grupie otrzymujących rumianek była większa niż w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,05$). W grupie osób z współwystępującymi objawami lękowymi i depresyjnymi obserwowano ten sam trend, ale nie był on istotny statystycznie. Zdaniem autorów wyniki przemawiają za tym, że poza działaniem anksjolitycznym ekstrakt z rumianku mogą przejawiać także działanie przeciwdepresyjne. Rumianek jest ogólnie dobrze tolerowany. Opisano możliwość interakcji z warfaryną, statynami, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi. Ze względu na działanie anksjolityczne może zwiększać efekt działania benzodiazepin. To obiecujący lek pochodzenia roślinnego, jednakże na obecnym etapie jego działanie przeciwdepresyjne nie zostało udowodnione [43].

Żeń-szeń

W przypadku żeń-szenia nie przeprowadzono wprawdzie dotychczas randomizowanych badań klinicznych wśród chorych z rozpoznaniem depresji, jednak Szwedzka Grupa Badań nad Medycyną Alternatywną w opublikowanym w 1999 roku dużym

randomizowanym badaniu klinicznym przedstawiła wyniki dotyczące stosowania żeń-szenia u kobiet w okresie menopauzy. Wśród stosowanych skal znalazły się kwestionariusze: Psychological General Well-Being (PGWB) i Women's Health Questionnaire (WHQ). Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i trwało 16 tygodni. Oceniano poziomy FSH, estradiolu, grubość endometrium. Do badania włączono 384 kobiety, średnio w wieku 53,5 roku. Nie stwierdzono różnicy w przypadku skali PGWB ani w odniesieniu do parametrów fizjologicznych pomiędzy grupą pobierającą żeń-szeń ($n = 193$) a grupą otrzymującą placebo. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie poprawę w grupie kobiet leczonych żeń-szeniem w odniesieniu do objawów depresji [44]. Wyniki te czekają na replikację. W 2004 roku Hartley i wsp. w małym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano łącznie żeń-szeń i ginko-biloba, nie stwierdzili korzystnego wpływu na nastrój i funkcje poznawcze u kobiet po menopauzie [45].

Tradycyjna medycyna przypisuje preparatom z żeń-szenia działanie stymulujące. Reay i wsp. w 8-tygodniowym badaniu u młodych, zdrowych ochotników stwierdzili, że 400 mg żeń-szenia na dzień w porównaniu z placebo miało istotny wpływ na czas reakcji i myślenie abstrakcyjne [46].

Jeśli chodzi o tolerancję preparatów z żeń-szenia to najczęściej wśród działań niepożądanych wymienia się pobudzenie, bezsenność, niepokój, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Stwierdzono również zmniejszenie agregacji płytek, a więc ryzyko krwawień u osób przyjmujących leki przeciwkrzepliwe. Opisywano wpływ na obniżenie poziomu glikemii. Żeń-szeń w wysokich dawkach może również wpływać na aktywność CYP3A4 i hamować aktywność p-glikoproteiny. Opisywano, że zmniejsza on efekt przeciwbólowy morfiny [44–49].

Reasumując, można stwierdzić, że istniejące dane sugerują, że żeń-szeń może wykazywać działanie przeciwdepresyjne, wymaga ono jednak potwierdzenia w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo.

Podsumowanie

Ekstrakty z dziurawca pozostają najlepiej udokumentowaną terapią pochodzenia naturalnego w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej depresji. Tolerancja jest dobra, ale istotnym aspektem z punktu widzenia bezpieczeństwa są interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że szafran jest skuteczniejszy niż placebo i nie jest gorszy niż sztandarowe leki stosowane w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej depresji [6, 22, 50]. Terapia szafranem to obecnie druga najlepiej udokumentowana terapia lekiem ziołowym wobec objawów depresji [6, 22, 50]. W porównaniu z ekstraktami z dziurawca, w przypadku szafranu nie opisano istotnych zagrożeń z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania, przede wszystkim nie stwierdzono ryzyka interakcji.

Badania dotyczące innych leków ziołowych – lawendy, ogórecznika, rumianku i żeń-szenia – sugerują, że mogą one mieć działanie przeciwdepresyjne, ale należy stwierdzić, że na obecnym etapie nie zostało ono udowodnione.

Растительные лекарства при лечении депрессии – актуальные данные

Содержание

В последние десятилетия опубликованы многочисленные исследования и увеличенная заинтересованность психофармакологией лекарствами растительного происхождения. Идентифицировано более 20 растительных препаратов, которые могут иметь потенциальное применение ввиду своего антидепрессивного действия, также и противобойное, или же как снотворные лекарства. Такие препараты охотно используются пациентами, нередко принимаемые по собственному желанию, без консультации с врачом.

Заданием работы является представление настоящего уровня знаний на тему применения лекарств натурального происхождения при лечении депрессии. На основании литературного обзора выделено 7 растительных лекарств, в случае которых предклинические, или и клинические исследования, указывают на антидепрессивное действие. К ним относятся: зверобой, лаванда, огуречник, ромашка, шафран и жень-шень. В случае двух из них – экстрактов из зверобоя и шафрана – эффективность антидепрессивного действия у больных легкой или умеренной депрессией были подтверждены при контрольных рандомизованных клинических исследованиях

Ключевые слова: депрессия, растительные препараты, шафран

Heilpflanzen in der Behandlung von Depression – aktueller Wissensstand

Zusammenfassung

Die letzten Jahrzehnte förderten die Entwicklung der Untersuchungen und dann stieg das Interesse an Psychopharmakologie der Mittel pflanzlicher Herkunft. Es wurden mehr als 20 Heilpflanzenmittel identifiziert, die eine potentielle Anwendung als Antidepressiva, Mittel gegen Angst oder Schlafmittel finden können. Sie werden oft von den Patienten bevorzugt, nicht selten werden sie ohne Beratung mit dem Arzt eingenommen. Das Ziel der Studie ist es den jetzigen Wissensstand zur Anwendung der Heilpflanzenmittel bei der Behandlung von Depression zu besprechen.

Aufgrund des durchgeführten Literaturreviews wurden 7 Heilpflanzenmittel identifiziert, bei denen die präklinischen oder/und klinischen Untersuchungen einen antidepressiven Einfluss vermuten: echtes Johanniskraut, Lavendel, Borretsch, Rosenwurz, Kamille, Safran, Ginseng. Bei zwei von ihnen – Tinktur vom Johanniskraut und Safran – wurde die Wirksamkeit der antidepressiven Wirkung bei den Kranken mit der mäßigen oder leichten Depression in den kontrollierten randomisierten klinischen Studien nachgewiesen.

Schlüsselwörter: Depression, Heilpflanzenmittel, Safran

Les remèdes à base des plantes dans le traitement de la dépression – état actuel du savoir

Résumé

Les dernières décennies apportent le développement des recherches et l'intérêt augmenté de la psychopharmacologie des remèdes à base des plantes.

On a identifié plus de 20 remèdes à base des plantes qui, à cause de leur effet antidépresseur, anti anxieux ou soporifique, peuvent être les médicaments potentiels. Ils sont préférés souvent par les patients, parfois usés sans prescription ni consultation du médecin. Ce travail vise à présenter l'état actuel du savoir concernant l'usage des remèdes à base des plantes dans le traitement de la dépression.

En basant sur la revue de la littérature en question on identifie 7 remèdes naturels pour lesquels les examens cliniques et précliniques suggèrent l'effet antidépresseur : millepertuis, lavande, bourrache, orpin rose (Rhodiola rosea), camomille, safran, ginseng. Pour les extraits de millepertuis et de safran on atteste leur activité antidépresseur dans le traitement de la dépression moyenne et modérée dans les recherches cliniques randomisées.

Mots clés : dépression, remèdes à base des plantes, safran

Piśmiennictwo

1. Sarris J. *Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review*. *Phytother. Res.* 2007; 21(8): 703–716.
2. Ryn ZJ. *Medycyna indiańska*. Kraków: Wydawnictwo Literackie; 2007.
3. Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. *The evidence base of complementary and alternative therapies in depression*. *J. Affect. Disord.* 2007; 97(1–3): 23–35.
4. Jarema M. *Herbal drug treatment*. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008; 29(supl. 1): 93–104.
5. Kannappan R, Gupta SC, Kim JH, Reuter S, Aggarwal BB. *Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat!* *Mol. Neurobiol.* 2011; 44(2): 142–159.
6. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. *Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(12): 841–860.
7. Werneke U, Turner T, Priebe S. *Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety*. *Br. J. Psychiatry* 2006; 188: 109–121.
8. Niv N, Shatkin JP, Hamilton AB, Unützer J, Klap R, Young AS. *The use of herbal medications and dietary supplements by people with mental illness*. *Community Ment. Health J.* 2010; 46(6): 563–569.
9. Little CV. *Patient expectations of 'effectiveness' in health care: an example from medical herbalism*. *J. Clin. Nurs.* 2012; 21(5–6): 718–727.
10. Majewska J. *Fitofarmaceutyki przyszłości*. *Puls medycyny* 2013; 2: 14–15.
11. Simonienko K, Waszkiewicz N, Szulc A. *Roślinne środki odurzające – aktualnie obowiązująca lista w Polsce*. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(3): 499–510.
12. Kirsch I. *St John's wort, conventional medication, and placebo: an egregious double standard*. *Complement. Ther. Med.* 2003; 11(3): 193–195.
13. Abdullaev-Jafarova F, Espinosa-Aguirre JJ. *Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials*. *Cancer Detect. Prevent.* 2004; 28(6): 430–436.
14. Berger F, Hensel A, Nieber K. *Saffron extract and trans-crocin inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat cortical brain slices*. *Neuroscience* 2011; 180: 238–247.
15. Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych*. *Psychiatr. Pol.* 2011; 45(6): 875–888.
16. Gastpar M. *Hypericum extract WS® 5570 for depression - An overview*. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2013; 17(supl. 1): 1–7.
17. Koszewska I. *Zastosowanie dziurawca w leczeniu depresji*. *Psychiatr. Pol.* 2001; 35(2): 199–210.
18. Kasper S, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, Kieser M. *Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression – a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(11): 803–813.
19. Gałuszko M, Cudała WJ. *Rola dziurawca w leczeniu depresji*. *Psychiatria* 2005; 2(2): 93–96.
20. Zabłocka-Słowińska K, Jawna K, Biernat J. *Interakcje pomiędzy syntetycznymi lekami stosowanymi w wybranych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego a suplementami diety i lekami ziołowymi*. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(3): 487–498.
21. Genuis SJ, Schwalfenberg G, Siy AK, Rodushkin I. *Toxic element contamination of natural health products and pharmaceutical preparations*. *PLoS One* 2012; 7(11): e49676.
22. Szafranski T. *Zastosowanie szafranu (Crocus sativus) w psychiatrii. Przegląd piśmiennictwa*. *Psychiatria, wydanie specjalne*; maj 2013.

23. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. *Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]*. BMC Complement. Altern. Med. 2004; 4: 12.
24. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH i wsp. *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.
25. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. *Comparison of petal of Crocus sativus L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007; 31(2): 439–442.
26. Akhondzadeh Basti A, Ghoreishi SA, Noorbala AA, Akhondzadeh SH, Rezazadeh Sh. *Petal and stigma of Crocus sativus L. in the treatment of depression: A pilot double-blind randomized trial*. J. Med. Plants 2008; 7: 29–36.
27. Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA, Jamshidi AH, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. *Crocus sativus L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial*. Phytomedicine 2006; 13(9–10): 607–611.
28. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. *Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial*. J. Ethnopharmacol. 2005; 97(2): 281–284.
29. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, Kassaian SE, Noorbala Tafti AA, Gougol A i wsp. *A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients*. J. Affect. Disord. 2013; 155: 216–222.
30. Modabbernia A, Sohrabi H, Nasehi AA, Raisi F, Saroukhani S, Jamshidi A i wsp. *Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial*. Psychopharmacology (Berl.) 2012; 223(4): 381–388.
31. Kashani L, Raisi F, Saroukhani S, Sohrabi H, Modabbernia A, Nasehi AA i wsp. *Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study*. Hum. Psychopharmacol. 2013; 28(1): 54–60.
32. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR i wsp. *Crocus sativus L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial*. BJOG 2008; 115(4): 515–519.
33. Modaghegh MH, Shahabian M, Esmaeili HA, Rajbai O, Hosseinzadeh H. *Safety evaluation of saffron (Crocus sativus) tablets in healthy volunteers*. Phytomedicine 2008; 15(12): 1032–1037.
34. Ulbricht C, Conquer J, Costa D, Hollands W, Iannuzzi C, Isaac R i wsp. *An evidence-based systematic review of saffron (Crocus sativus) by the Natural Standard Research Collaboration*. J. Diet. Suppl. 2011; 8(1): 58–114.
35. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeyer P, Lundberg M. *Anaphylaxis to saffron*. Allergy 1997; 52(4): 476–477.
36. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M i wsp. *Comparison of lavandula angustifolia mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2003; 27(1): 123–127.
37. Sayyah M, Sayyah M, Kamalinejad M. *A preliminary randomized double blind clinical trial on the efficacy of aqueous extract of Echium amoenum in the treatment of mild to moderate major depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30(1): 166–169.
38. Al-Khamees WA, Schwartz MD, Alrashdi S, Algren AD, Morgan BW. *Status epilepticus associated with borage oil ingestion*. J. Med. Toxicol. 2011; 7(2): 154–157.

39. 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.
40. Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea for physical and mental fatigue: a systematic review*. BMC Complement. Altern. Med. 2012; 12: 70.
41. Brown RP, Gerbarg PI, Ramozanow Z. *Rhodiola rosea: A phytomedicinal overview*. HerbalGram 2002; 56: 40–52.
42. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral Matricaria recutita (chamomillae) extract therapy for generalized anxiety disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 2009; 29(4): 378–382.
43. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. *Chamomilae (Matricaria recutita) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study*. Altern. Ther. Health Med. 2012; 18(5): 44–49.
44. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. *Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial*. Swedish Alternative Medicine Group. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1999; 19: 89–99.
45. Hartley DE, Elsabagh S, File SE. *Gincosan (a combination of Ginkgo biloba and Panax ginseng): the effects on mood and cognition of 6 and 12 weeks' treatment in post-menopausal women*. Nutr. Neurosci. 2004; 7: 325–333.
46. Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. *Panax ginseng (G115) improves aspects of working memory performance and subjective ratings of calmness in healthy young adults*. Hum. Psychopharmacol. 2010; 25(6): 462–471.
47. Kim MS, Lim HJ, Yang HJ, Lee MS, Shin BC, Ernst E. *Ginseng for managing menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials*. J. Ginseng Res. 2013; 37(1): 30–6.
48. Jiang B, Xiong Z, Yang J, Wang W, Wang Y, Hu ZL i wsp. *Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus*. Br. J. Pharmacol. 2012; 166(6): 1872–1887.
49. Yamada N, Araki H, Yoshimura H. *Identification of antidepressant-like ingredients in ginseng root (Panax ginseng C.A. Meyer) using a menopausal depressive-like state in female mice: participation of 5-HT2A receptors*. Psychopharmacology (Berl). 2011; 216(4): 589–599.
50. 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.

Adres: Tomasz Szafrąński
Specjalistyczna Praktyka Lekarska
02-781 Warszawa, ul. Rtm. Witolda Pileckiego 106/139

Otrzymano: 19.12.2013
Zrecenzowano: 25.12.2013
Otrzymano po poprawie: 3.01.2014
Przyjęto do druku: 3.01.2014

Praca sponsorowana przez firmę LEK-AM.
Firma jest producentem suplementu diety zawierającego szafran i żeń-szeń.

