

Η βαλεριάνα , ο λυκίσκος και η βρώμη ως παραδοσιακά βοτανικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της αϋπνίας

Νίκος Κονταξής, Φωτεινή Ν. Λάμαρη
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
e-mail: nikontaxis@gmail.com

Περίληψη: Η αϋπνία επηρεάζει σχεδόν το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού έχοντας σοβαρές επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή των ανθρώπων. Τα φυτικά είδη *Valeriana officinalis L.* (βαλεριάνα), *Humulus lupulus L.* (λυκίσκος) και *Avena sativa* (βρώμη) χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόκληση ύπνου και την βελτίωση της ποιότητας του. Η δράση αυτή δεν φαίνεται να οφείλεται σε ένα μονάχα συστατικό αλλά σε ολόκληρη τη δρόγη. Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις πως τα πλέον δραστικά συστατικά των δρογών είναι το βαλεριανικό οξύ και τα παράγωγά του από την ρίζα βαλεριάνας, η χουμουλόνη, λουπουλόνη και ξανθοχουμόλη από τα άνθη του λυκίσκου και το αλκαλοειδές γραμμίνη που λαμβάνεται από τον καρπό της βρώμης. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει διαλευκανθεί. Έρευνες υποδεικνύουν την ύπαρξη αλληλεπίδρασης με το σύστημα νευροδιαβίβασης μέσω γ-αμινο-βουτυρικού οξέος, τους A1 υποδοχείς αδενοσίνης , τους 5-HT υποδοχείς σεροτονίνης, καθώς και τους υποδοχείς μελατονίνης. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία αναγνώρισε τη χρήση των συγκεκριμένων δρογών ή και συνδυασμών αυτών (ρίζα βαλεριάνας/άνθη λυκίσκου) για την αντιμετώπιση της αϋπνίας ως παραδοσιακή θεραπευτική πρακτική, επιτρέποντας έτσι την κυκλοφορία αυτών ως παραδοσιακά φυτικά φάρμακα.

Valeriana, hops and oat as traditional herbal medicinal products for sleep disorders and temporary insomnia

Nikos Kontaxis, Fotini N. Lamari
Department of Pharmacy, University of Patras
E-mail: nikontaxis@gmail.com

Abstract: Insomnia affects approximately one third of the adult population having serious impacts on daily life. The herbs *Valeriana officinalis L.* (valeriana), *Humulus lupulus L.* (hops) και *Avena sativa* (oat) are widely used for inducing sleep and improving sleep quality. This action is not attributed to specific substances but rather to the whole drug. There is, however, evidence for valerianic acid and its derivatives from valeriana root, humulone, lupulone and xanthoxumol from hops flowers and the alkaloid gramine that is obtained from oats fruits that they are the most active compounds of the drugs. The exact mechanism of action is not yet clear. Studies indicate interaction with the GABA-neurotransmitter system, A1 adenosine receptors, 5-HT serotonin receptors as well as with melatonin receptors. European Medicines Agency (EMA) based on available data recognized the traditional use of the particular herbal medicinal products for sleep disorders in Europe (in some cases it recognized it also as well established), thus opened the way for their introduction to the market as traditional herbal medicinal products.

Η **αϋπνία** είναι μια διαταραχή του ύπνου που μπορεί να εμφανιστεί στο 40-50% των ανθρώπων σε οποιαδήποτε στιγμή. Τα αίτια της ποικίλουν από ψυχολογικά, αλκοόλ και ουσίες έως φυσικά και περιβαλλοντικά αίτια (π.χ. πόνος, θόρυβος). Η θεραπεία της εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία, αλλά σε πολλές περιπτώσεις μείωση της πρόσληψης καφεΐνης ή αλλαγή συνηθειών διατροφής και ύπνου μπορεί να αποδειχθούν πιο χρήσιμα από κάποιο φάρμακο.

Αναγνωρισμένη αξία, ως βοηθητικά πρόκλησης ύπνου έχουν τα φυτά *V. officinalis*, *H. lupulus* και *A. sativa*. Η βαλεριάνα, ο λυκίσκος και η βρώμη χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια στην Ευρώπη και τον υπόλοιπο κόσμο, και η αξία τους επιβεβαιώνεται από πλήθος κλινικών και προκλινικών μελετών. Η προσπάθεια για την απομόνωση και ταυτοποίηση ουσιών με ευεργετική επίδραση στον ύπνο, τα όποια θα αποτελέσουν, πιθανώς, συστατικά νεότερων φαρμάκων, συνεχίζεται και αποτελεί ένα πολύ ενδιαφέρον και πολλά υποσχόμενο επιστημονικό πεδίο. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, στηριζόμενος στην πολύχρονη εμπειρία από την χρήση αυτών των βοτάνων στην λαϊκή θεραπευτική, αλλά και σε μεγάλο αριθμό επιστημονικά τεκμηριωμένων δεδομένων εξέδωσε, προσφάτως, πλήρη μονογραφία για το κάθε φυτό.

Valeriana officinalis

Το γένος *Valeriana* είναι αγγειόσπερμο, δικοτυλήδονο που ανήκει στην οικογένεια Valerianaceae και αριθμεί περίπου 250 είδη. Εξ αυτών, φαρμακευτική αξία ως ήπια ηρεμιστικά έχουν τα *V. officinalis*, *V. wallichii* και *V. edulis*. Η θεραπευτική χρήση της ρίζας βαλεριάνας και παρασκευασμάτων της πηγάζει πιθανώς από τους αρχαίους Έλληνες και Ρωμαίους.

Πρόκειται για πολυετές φυτό που φύεται σε όλες τις εύκρατες και υποπολικές περιοχές της Ευρώπης και καλλιεργείται ως φαρμακευτικό φυτό σε Βέλγιο, Αγγλία, ανατολική Ευρώπη, Γαλλία, Γερμανία, Κάτω χώρες, Ρωσία και ΗΠΑ. Προτιμά περιοχές με αυξημένη υγρασία αλλά μπορεί να αναπτυχθεί και σε πιο ξηρές. Είναι ψηλό φυτό του οποίου το υπόγειο τμήμα αποτελείται από ένα κάθετο ρίζωμα που φέρει πολλά ριζίδια και μια ή περισσότερες παραφυάδες. Το εναέριο τμήμα είναι ένας κυλινδρικός βλαστός που μπορεί να φτάνει τα 2 m σε ύψος, τα φύλλα του διατάσσονται σε ζευγάρια και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού το φυτό αρχίζει να ανθίζει. Τα άνθη είναι λευκά ως ροζ με ένα μοναδικό και μάλλον ευχάριστο άρωμα. Οι ρίζες (και άλλα μέρη) αναδίδουν ένα ιδιαίζον και χαρακτηριστικό άρωμα, το οποίο αποδίδεται στο ισοβαλεριανικό οξύ, το οποίο είναι προϊόν της αποικοδόμησης των βαλεποτριάτων (1).

Η δρόγη αποτελείται από αποξηραμένες ρίζες, ριζίδια και παραφυάδες. Τα **κυριότερα χημικά συστατικά** που έχουν απομονωθεί είναι τα σесκιτερπένια: υδροξυβαλεριανικό οξύ και ακετοξυβαλεριανικό οξύ. Τα οξέα (ή όλα τα συστατικά) εμφανίζουν μικρή καταστολή του καταβολισμού του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA) στις συναπτικές σχισμές του κεντρικού νευρικού συστήματος *in vitro* (2). Άλλες ενώσεις που εμφανίζουν ηρεμιστικές ιδιότητες και πιθανά υπνωτικές είναι το βαλεριανικό οξύ, η βαλεριανόλη και η βαλεριόνη (3,4,5). Η λιγνάνη υδροξυπινορεζινόλη έδειξε μεγάλη συγγένεια για τον 5-HT_{1A} υποδοχέα, ο οποίος εμπλέκεται στην πρόκληση ύπνου και σε αγχώδεις καταστάσεις, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί αν δρα ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής (6). Κάποιο παράγωγο ολιβίλης -(λιγνάνη) έδειξε αγωνιστική δράση σε A1 υποδοχείς *in vitro* (7) -ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών προκαλεί ηρεμιστικό αποτέλεσμα ενώ ανταγωνιστές, όπως η καφεΐνη, έχουν το αντίθετο. Τα φλαβονοειδή 6-μεθυλοαπιγενίνη, εσπεριδίνη και πιο πρόσφατα, η λιναρίνη, έδειξαν ηρεμιστική και υπνωτική δράση σε ποντίκια (8,9,10). Τελευταία κατηγορία ενώσεων είναι οι βαλεποτριάτες, οι οποίες βρίσκονται κυρίως στις φρεσκοκομμένες ρίζες και είναι πολύ ασταθείς ενώσεις.

Συνιστώμενη **δόση** ρίζας βαλεριάνας και παραδοσιακών παρασκευασμάτων της, που προτείνεται στην μονογραφία του φυτού από τον EMA (EMEA/HMPC/167391/2006), και προκύπτει από συνυπολογισμό πλήθους αναφορών ανά την Ευρώπη, είναι (μονή δόση):

- 0,3 έως 1 g αποξηραμένης ρίζας βαλεριάνας (π.χ. ως φυτική ουσία σε σκόνη)
- 1 έως 3 g αποξηραμένης ρίζα βαλεριάνας για την παρασκευή αφεψήματος
- Ξηρό εκχύλισμα παρασκευαζόμενο με νερό που προκύπτει από 1 έως 3 g φυτικής ουσίας
- Βάμμα βαλεριάνας που αντιστοιχεί σε 0,3 έως 1 g της φυτικής ουσίας
- 15 mg ελαίου ρίζας βαλεριάνας

Η **χορήγηση** (εφάπαξ δόση) γίνεται μισή με μια ώρα πριν την κατάκλιση, ενώ δίδεται και μια δόση νωρίτερα το απόγευμα αν χρειάζεται. Μελέτες προτείνουν ως βέλτιστη την χορήγηση εκχυλίσματος 2-3 g φυτικού υλικού με αιθανόλη 40-70 % v/v πριν την ώρα του ύπνου ή και μια νωρίτερα αν κρίνεται απαραίτητο. Η δρόγη δεν αντιμετωπίζει άμεσα την αϋπνία άλλα χρειάζεται ένα χρονικό διάστημα 2-4 εβδομάδων για να εμφανιστούν τα ευεργετικά αποτελέσματα.

Οι δόσεις προτείνονται για χρήση από έφηβους άνω των 12 ετών, ενήλικες και ηλικιωμένους. Αν και έχουν δημοσιευθεί αποτελέσματα με τη χρήση των εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας σε **παιδιά (11)**, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή ώστε να δικαιολογήσουν μια γενική σύσταση. Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρίζα βαλεριάνας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών θα πρέπει να τεκμηριώνονται με ειδική κλινική εμπειρία. Η έλλειψη εμπειρίας αντιμετωπίζεται ως αντένδειξη από την ευρωπαϊκή μονογραφία. Ανησυχία και διαταραχές του ύπνου στα παιδιά των διαφόρων ηλικιακών ομάδων μπορεί να είναι κοινά συμπτώματα συγκεκριμένων νόσων ή συνθηκών (όπως σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής / υπερκινητικότητας (ADHD), προβλήματα στο σχολείο). Αυτά πρέπει να διαφοροποιηθούν και να διαγνωσθούν. Δεν υπάρχει καμία ανάγκη για κλινικές δοκιμές ή ειδικές προειδοποιήσεις για εφήβους 12 έως 18 ετών λαμβάνοντας υπόψη την εξαιρετική ανεκτικότητα της ρίζας βαλεριάνας.

Μόνο ατελή πειραματικά δεδομένα υπάρχουν που να αφορούν την τοξικότητα της δρόγης. Επομένως, η αξιολόγηση της ασφάλειας γίνεται με βάση τα πολλά χρόνια εμπειρίας που αποκτήθηκε μέσω της εκτεταμένης θεραπευτικής χρήσης από τον άνθρωπο, που δείχνουν πως τα παρασκευάσματα ρίζας βαλεριάνας είναι ασφαλή (EMEA/HMPC/167391/2006).

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ηλικιωμένες γυναίκες με προβλήματα ύπνου, οι ασθενείς έλαβαν 3 x 405 mg/ημέρα αιθανολικού εκχυλίσματος ρίζας βαλεριάνας (**12**). Μετά από μια 1 ημέρα θεραπείας, ο συνολικός χρόνος ύπνου και ο ύπνος βραδέων κυμάτων αυξήθηκε σημαντικά, ο χρόνος επαγωγής ύπνου μειώθηκε και η ποιότητα του ύπνου βελτιώθηκε. Ο μακρού κύματος ύπνος (στάδιο 3 και 4) αυξήθηκε και το στάδιο 1 μειώθηκε. Μετά από μια θεραπεία 8 ημερών, ο ύπνος σταδίου 1 μειώθηκε από 16,4% σε 11,9%, εμφανίστηκε αύξηση του ύπνου φάσης 3 από 6,5% έως 10,2%, και μία αύξηση στις συνολικές φάσεις ύπνου 3 και 4 από 7,7% έως 12,5%. Όσον αφορά στο ψευδοφάρμακο, οι παράμετροι αυτές ουσιαστικά παρέμειναν αμετάβλητες. Ο REM ύπνος, η λανθάνουσα κατάσταση ύπνου και ο χρόνος αφύπνισης, καθώς και η υποκειμενική ποιότητα του ύπνου δεν μεταβλήθηκαν υπό τις δύο φάρμακα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ρίζα βαλεριάνας έχει περισσότερο μια ήπια ηρεμιστική και όχι κατασταλτική δραστηριότητα που μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου, υπό ορισμένες συνθήκες (**12**).

Οι Donath et al. (**13**) πραγματοποίησαν μια ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο, διπλή-τυφλή διασταυρούμενη μελέτη σε 16 ασθενείς με ψυχοφυσιολογική αϋπνία χορηγώντας 600 mg αιθανολικού εκχυλίσματος ρίζας βαλεριάνας που αντιστοιχεί σε 3 g της φυτικής πρώτης ύλης/ημέρα. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ρίζα βαλεριάνας έχει μια ήπια, καθυστερημένη επίδραση και μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς με χρόνια αϋπνία σε συνδυασμό με επιπλέον

μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, αλλά όχι για τους ασθενείς με οξεία διαταραχή του ύπνου που χρειάζονται άμεση ανακούφιση (13).

Οι Diaper και Hindmarch (14) διεξήγαγαν μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο διασταυρούμενη δοκιμή σε 16 ασθενείς (ηλικίας 50-64 ετών) με ήπια διαταραχή του ύπνου διερευνώντας την επίδραση 300 ή 600 mg ενός αιθανολικού εκχυλίσματος ρίζας βαλεριάνας που αντιστοιχεί σε 1,35 ή 2,7 g φυτικής πρώτης ύλης. Για τις ΗΕΓ παραμέτρους του ύπνου και πολλά ψυχομετρικά τεστ, καμία διαφορά στις ομάδες δεν παρατηρήθηκε. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως μόνο μια τάση για αυξημένη υπνηλία με την υψηλότερη δόση ρίζας βαλεριάνας παρατηρήθηκε (14).

Πολλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν πραγματοποιηθεί, κυρίως σε ασθενείς με μη οργανική αϋπνία, οι οποίες επιβεβαιώνουν την υπεροχή της ρίζας βαλεριάνας έναντι ψευδοφαρμάκου. Πρέπει να σημειωθεί πως δύο κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η ρίζα βαλεριάνας έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με χαμηλή δόση οξαζεπάμης ενώ είναι πολύ καλύτερα ανεκτή (15 και 16). Οι Ziegler et al. πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σε 186 ασθενείς (ηλικίας 18 έως 73 ετών, 125 γυναίκες, 61 άνδρες) με μη οργανική αϋπνία, οι οποίοι χρειάζονταν ιατρική θεραπεία (15). Για πάνω από 6 εβδομάδες, οι ασθενείς λάμβαναν μία φορά ημερησίως κάθε βράδυ 600 mg από ένα αιθανολικό εκχύλισμα ρίζας βαλεριάνας που αντιστοιχεί σε 2,7 g φυτικής ουσίας, ή 10 mg οξαζεπάμης. Η ποιότητα του ύπνου αυξήθηκε και στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 28,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εκχύλισμα ρίζας βαλεριάνας και στο 36% από αυτούς που πήραν οξαζεπάμη. Τα αποτελέσματα αυτής επιβεβαιώνονται από την άλλη διπλή – τυφλή μελέτη 75 ασθενών (16).

Humulus lupulus

Το είδος *Humulus lupulus*, κοινώς **λυκίσκος**, ανήκει στην οικογένεια των *Cannabaceae*. Συναντάται σε Ευρώπη, Ασία και Βόρεια Αμερική. Είναι πολυετές, δίοικο φυτό που φτάνει μέχρι τα 6 μέτρα ύψος. Έχει μακρύ, τριχωτό μίσχο που φέρει παλαμοειδή, σκούρα πράσινα φύλλα. Το μέρος του φυτού που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι οι αποξηραμένες, συνήθως ολόκληρες, θηλυκές ταξιανθίες.

Τα **κύρια συστατικά** του μία ελαιορητήνη περιέχουσα πρενυλιωμένες φλορογλουκινόλες (πικρές ουσίες) σε μεγάλο ποσοστό 15-25%. Οι λιπόφιλες μαλακές ρητίνες αποτελούνται κυρίως από α-οξέα (όπως α-χουμουλένιο και άλλες χουμουλόνες) και β-οξέα (λουπουλόνες). Το αιθέριο έλαιο (0,5-1,5%) περιέχει κυρίως μονοτερπένια και σεσκιτερπένια όπως β-καρυοφυλένιο, φαρνεσένιο, χουμαλεσένιο, β-μυρκένιο. Άλλα σημαντικά συστατικά είναι η χαλκόνη ξανθοχουμόλη, πρενυλφλαβονοειδή και άλλα φλαβονοειδή και ταννίνες (17,18). Η 8-πρενυλ-ναρινγκίνη έχει αναγνωρισθεί ως φυτοοιστρογόνο.

Πάνω από το 99% της συνολικής παγκόσμια παραγωγής λυκίσκου καταλήγει στην βιομηχανία μπίρας. Μετά το 1973 άρχισε να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση γυναικολογικών προβλημάτων. Το 1988 παρατηρήθηκε η δομική ομοιότητα ορισμένων συστατικών με αυτή ορισμένων οιστρογόνων. Επίσης, εκχυλίσματα λυκίσκου χρησιμοποιήθηκαν ως αντιοξειδωτικά, ως χημειοπροστατευτικά του καρκίνου, ως αντιφλεγμονώδης και αντιμικροβιακοί παράγοντες καθώς και ως κυτταροτοξικά (19). Η χρήση του ως ηρεμιστικό και βοηθητικό του ύπνου είναι πιο πρόσφατη και ανακαλύφθηκε με την παρατήρηση ότι οι άνθρωποι που ασχολούνται με τη συλλογή λυκίσκου κουράζονταν εύκολα, προφανώς λόγω μεταφοράς της ρητίνης από τα χέρια τους στο στόμα (1). Στην Ευρώπη υπάρχουν γραπτές πηγές για την χρήση του ως ηρεμιστικό από

το 1879, ενώ σήμερα συχνά χορηγείται μαζί με άλλα καταπραϋντικά/ηρεμιστικά βότανα, όπως βαλεριάνα, πασιφλόρα ή μελισσόχορτο.

Το θρυμματισμένο βότανο μπορεί να χρησιμοποιηθεί :

1. ως έχει ή ως αφέψημα,
2. για παρασκευή εκχυλίσματος (1:1) αιθανόλης/νερού 45% v/v
3. ή εκχυλίσματος (1:10) σε γλυκό κρασί
4. ή για να παρασκευάσουμε βάμμα (1:5) χρησιμοποιώντας αιθανόλη/νερό 60%.

Χορηγείται σε ενήλικους και παιδιά άνω των 12 ετών και η μονή δόση μπορεί να είναι

- a. 0,5-1,0 g αποξηραμένων ταξιανθιών(π.χ. ως λεπτοαλεσμένο φυτικό υλικό),
- b. 0,5-2,0 mL υγρού εκχυλίσματος(1:1) σε αιθανόλη 45% v/v,
- c. υγρό εκχύλισμα (1:10) σε γλυκό κρασί το οποίο αντιστοιχεί σε 1,25 g φυτικής ουσίας,
- d. 2,0-4,0 mL βάμματος(1:5) αιθανόλης/νερού 60% v/v.

Για πρόκληση ύπνου προτείνεται η χορήγηση μια δόσης πριν τον ύπνο (περίπου μισή ώρα νωρίτερα), με μια επιπλέον δόση νωρίτερα το απόγευμα αν κρίνεται απαραίτητο, ενώ για την αντιμετώπιση ήπιων αγχωδών καταστάσεων, προτείνεται η χορήγηση μέχρι τεσσάρων δόσεων (ΕΜΕΑ/ΗΜΡC/513617/2006).

Όσον αφορά στον συνδυασμό ρίζας βαλεριάνας/λυκίσκου, η προτεινόμενη χρήση από τον ΕΜΑ παρουσιάζεται στον Πίνακα.

Επιστημονικά τεκμηριωμένη χρήση	Παραδοσιακή χρήση
<p>a. Σταθερός συνδυασμός 187 mg/28 mg - 500 mg/65 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας και ταξιανθιών λυκίσκου αντίστοιχα. Χορηγείται 1-2 δόσεις μισή έως μία ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>b. Σταθερός συνδυασμός 200 mg/45 mg - 350 mg/70 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας και ταξιανθιών λυκίσκου αντίστοιχα. Χορηγείται 1-2 δόσεις μισή έως μία ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>Προσοχή, η συνολική δόση να μην υπερβαίνει τα 500 mg εκχυλίσματος βαλεριάνας</p>	<p><u>Υγρά εκχυλίσματα</u></p> <p>- Υγρό εκχύλισμα (DER 1: 6,3) από μίγμα ρίζας βαλεριάνας - λυκίσκου (1:1) με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 40% v/v: εφάπαξ δόση 20 mL</p> <p>- Υγρό εκχύλισμα μίγματος (1:1) βάμματος ρίζας βαλεριάνας (DER 1:10), με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 53% m/m και υγρού εκχυλίσματος (DER 1: 2,2) ανθέων λυκίσκου, με διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 53%: 40 ή 75 σταγόνες σε μισό ποτήρι νερό</p> <p><u>Ξηρά εκχυλίσματα</u></p> <p>α) σταθερός συνδυασμός 80/20 mg ή 160/40 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 4-6:1), διαλύτη εκχύλισης νερό και ταξιανθιών λυκίσκου (DERμ3-6:1), διαλύτη εκχύλισης νερό : 3x1 ή 2x1 δόσεις 1 ώρα πριν από τον ύπνο</p> <p>β) σταθερός συνδυασμός 187/45 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 5-7:1), διαλύτη εκχύλισης μεθανόλη 45% και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 5-7:1), διαλύτη εκχύλισης νερό: 1 δόση 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>γ) σταθερός συνδυασμός 100/30 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 4-5:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 60% v/v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 5-9:1), διαλύτη εκχύλισης νερό: 2 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>δ) σταθερός συνδυασμός 125/25 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 4-7:1), διαλύτη εκχύλισης μεθανόλη 45% v / v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 4-8:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 40% v/v: 2 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>ε1) σταθερός συνδυασμός 100/24 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 3-7:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 70% v/v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 4-8:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 40% v/v: 2 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>ε2) σταθερός συνδυασμός 68/16 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 3-7:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 70% v/v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 4-8:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 40% v/v: 3 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>στ) σταθερός συνδυασμός 225/30 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 6-7:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 70% v/v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 11-14:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 96% v/v: 2 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p> <p>ζ) σταθερός συνδυασμός 77/18.8 mg ξηρών εκχυλισμάτων ρίζας βαλεριάνας (DER 5-8:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 85% v/v και ταξιανθιών λυκίσκου (DER 9-11:1), διαλύτη εκχύλισης αιθανόλη 90% v/v : 2 δόσεις 1 ώρα πριν τον ύπνο</p>

EMEA/HMPC/513617/2006

Η χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν συνιστάται γιατί δεν έχει πραγματοποιηθεί επαρκής αριθμός μελετών ασφάλειας και τοξικότητας σε παιδιά.

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει **αξιολόγηση φαρμακολογική έρευνα** γύρω από τα άνθη του λυκίσκου και τα συστατικά του με βάρος να δίνεται στην οιστρογονική τους δραστηριότητα, ενώ δημοσιεύσεις για in vitro μελέτες στις ηρεμιστικές του ιδιότητες σπανίζουν.

Σε μία πρόσφατη δημοσίευση (20), οι κεντρικές επιδράσεις ενός εκχυλίσματος λυκίσκου με υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα και ενός κλάσματος που περιέχει τα α-οξέα μελετήθηκαν σε **πειράματα σε ζώα** μετά από στοματική χορήγηση του εκχυλίσματος λυκίσκου διαλυμένο σε Tween 80 (10%) ή του κλάσματος των α-οξέων διαλυμένο σε αραχιδέλαιο. Από τα αποτελέσματα τους φαίνεται ότι τα α-οξέα που υπάρχουν στο εκχύλισμα λυκίσκου μπορούν να εξηγήσουν την χρήση του λυκίσκου σε διαταραχές ύπνου. (20)

Οι Grundmann et al. (21) έδειξαν ότι τα υποθερμικά αποτελέσματα του λυκίσκου (σε μεγάλες συγκεντρώσεις) μπορούσαν να ανταγωνιστούν με το συναγωνιστικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της μελατονίνης, λουσινδόλη. Με βάση μια μελέτη στην οποία είχε βρεθεί ότι ένας συνδυασμός βαλεριάνας και λυκίσκου αλληλεπιδρά με τους σεροτονινεργικούς 5-HT_{4e}, 5-HT₆, 5-HT₇ υποδοχείς και ML1 και ML2 μελατονινεργικούς υποδοχείς, οι συγγραφείς αξιολόγησαν την υποθερμική δραστηριότητα του εκχυλίσματος λυκίσκου σε ποντίκια. Σε μια δόση των 250 mg/kg εκχυλίσματος λυκίσκου μετρήθηκε σημαντικά μειωμένη θερμοκρασία του σώματος σε αρσενικούς ποντικούς BL6/C57 (ΔT-1,1 °C), 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι επιδράσεις του εκχυλίσματος ήταν συγκρίσιμες με της μελατονίνης (50 mg/kg, ΔT-0,8 °C, 2 ώρες μετά την ενδοπεριτοναϊκή ένεση). Τα υποθερμικά αποτελέσματα τόσο της μελατονίνης και όσο και των εκχυλισμάτων λυκίσκου μπορούσαν να αναστραφούν με τον ανταγωνιστή του υποδοχέα μελατονίνης λουσινδόλη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι υποθερμικές επιδράσεις του εκχυλίσματος λυκίσκου διαμεσολαβούνται **μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων μελατονίνης**. Εφόσον είναι γνωστό ότι η μελατονίνη έχει τόσο υπνωτική όσο και υποθερμικές επιδράσεις σε φυσιολογικά επίπεδα και ότι η υπνωτική δράση μπορεί να διαμεσολαβείται μέσω της υποθερμικής δράσης της μελατονίνης, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί να προταθεί για το εκχύλισμα λυκίσκου. Οι συγγραφείς επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ούτε τα α-και β-οξέα ούτε το αιθέριο έλαιο ήταν υπεύθυνα για αυτά τα αποτελέσματα (21).

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα με λυκίσκο ή παρασκευάσματα του ως μοναδικό συστατικό προϊόντων για τη θεραπεία της αϋπνίας ή ανησυχία.

Τέσσερις μη-ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο και τρεις ελεγχόμενες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από μη-οργανικές διαταραχές ύπνου έχουν διεξαχθεί με ένα σταθερό συνδυασμό εκχυλίσματος (Ze 91019) ρίζας βαλεριάνας και εκχυλίσματος λυκίσκου. Αμφότερα τα εκχύλισμα παρασκευάζονται με μεθανόλη 45% m/m με λόγο ξηρού εκχυλίσματος 5-3:1 για τη βαλεριάνα και 6.6:1 για το λυκίσκο. Από αυτές ενδιαφέρον παρουσιάζουν η μελέτη των Rodenbeck & Hajek (22) (IVEL[®]-tablets) που έδειξε μείωση των βραδένων κυμάτων-ύπνου και αύξηση του ύπνου σταδίου II και του Koetter et al. (23) που έδειξε μείωση του χρόνου αναμονής ύπνου (≥ 30 λεπτά) σε ασθενείς που υποφέρουν από πρωτογενή αϋπνία.

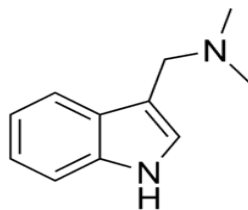
Επιπλέον, έχει διεξαχθεί μια μη-ελεγχόμενη με ψευδοφάρμακο και τέσσερις ελεγχόμενες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες με ένα προϊόν σταθερού συνδυασμού που αποτελείται από ξηρά εκχύλισμα από ρίζα βαλεριάνας και λυκίσκο (Wegener et al., 2003, Schmitz & Jäckel, 1998, Morin et al., 2005, Leathwood et al., 1982, Müller-Limmroth και Ehrenstein, 1977). Από αυτές η μελέτη των Schmitz and Jäckel (24) (Hova[®] film tablets) έδειξε ισοδυναμία όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου, της θεραπείας αυτής συγκρινόμενη με την χρήση Lexotanil[®] (3 mg βρομαζεπάμη) και των Morin et al. (25) έδειξε συγκρατημένη υπνωτική δράση για βαλεριάνα-λυκίσκο και για διφαινυδραμίνη σε σχέση με το placebo.

Avena sativa

Το γένος *Avena* (οικογένεια Poaceae) απαρτίζεται από 10-15 είδη, με πιο κοινό και εμπορικά σημαντικό είδος την *Avena sativa* (**βρώμη**). Είναι αυτοφυές στην Ευρώπη, την Ασία και την βορειοδυτική Αφρική, ενώ καλλιεργείται ευρέως σε πολλά μέρη του κόσμου. Όλα τα είδη έχουν βρώσιμους σπόρους, αν και είναι μικροί και είναι δύσκολοι στην συγκομιδή στα περισσότερα είδη.

Οι σπόροι είναι θρεπτικοί αλλά η χρήση τους δεν περιορίζεται εκεί καθώς είναι γνωστή η παραδοσιακή τους χρήση για την **συμπτωματική αντιμετώπιση φλεγμονών του δέρματος** (όπως το κάψιμο από τον ήλιο) και ως βοηθητικό στην επούλωση πληγών. Όμως, γνωστή είναι και η χρήση του υπόλοιπου φυτού, και συγκεκριμένα των πράσινων μερών του φυτού που συλλέγεται ακριβώς πριν την ανθοφορία, ως **ηρεμιστικό και βοηθητικό του ύπνου (26)**.

Στον καρπό της *Avena sativa* εντοπίζεται μεγάλο εύρος θρεπτικών συστατικών όπως σάκχαρα (φρουκτόζη και λακτόζη), πρωτεΐνες, αλλά και λιπίδια -μάλιστα οι σπόροι βρώμης περιέχουν το υψηλότερο ποσοστό λιπιδίων μεταξύ όλων των εδώδιμων φυτών που ανήκουν στην οικογένεια των Poaceae. Τα ακόρεστα υδροξυ-λιπαρά οξέα σχηματίζονται από την λιπιδική υπεροξειδάση. Οργανικά οξέα που συναντούμε στη βρώμη είναι τα μηλικό, κιτρικό, ακονιτικό και οξαλικό οξύ καθώς και τα καφεϊκό και φερουλικό με τις αποδεδειγμένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Τα αβενανθραμίδια είναι φαινολικά παράγωγα που δεν εμφανίζονται σε άλλα δημητριακά. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 28 φλαβονοειδή στους σπόρους της βρώμης, καθώς και σαπωνίνες, στεροειδή, βιταμίνες και κυανογλυκοζίτες. Οι ηρεμιστικές ιδιότητες της βρώμης αποδίδονται κατά κύριο λόγο στην ύπαρξη ενός ινδολικού αλκαλοειδούς, της **γραμίνης**.



γραμίνη

Τα πράσινα μέρη του βοτάνου συλλέγονται πριν την ανθοφορία και σε αυτά έχουν εντοπιστεί σημαντικά συστατικά, όπως υδατάνθρακες (βήτα-γλυκάνες, πεντοσάνες, σακχαρόζη, κεστόζη, νεοκεστόζη, βιφουρκόζη, νεοβιφουρκόζη και γαλακτοαραβινοξυλανικό οξύ), καρβοξυλικά οξέα (Α και Β αβενικό όξύ), σαπωνίνες (αβενικοσίδη Α και Β, που είναι γλυκοζυλιωμένες στεροειδικές σαπωνίνες), και φλαβονοειδή (παράγωγα της βιτεξίνης).

Παρόλο που δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της βρώμης (*avena herba*) ως βοηθητικό του ύπνου η παραδοσιακή του χρήση για αυτόν τον σκοπό είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, κυρίως στη Ευρώπη, και μάλιστα βρίσκεται είτε μόνο του είτε ως συστατικό εμπορικά διαθέσιμων προϊόντων που στόχο τους έχουν την αντιμετώπιση της αϋπνίας. Η παραδοσιακή του αυτή χρήση αναφέρεται σε διάφορες πηγές που χρονολογούνται από τον 12^ο αιώνα και περιλαμβάνεται σε διάφορες φαρμακοποιίες.

Οι **τρόποι χορήγησης** που έχουν περιγραφεί είναι η λήψη αφεψήματος [3g πόας που συλλέγεται πριν από την ανθοφορία σε 250 mL βραστό νερό, αρκετές φορές την ημέρα καθώς και πριν τον ύπνο], βάμματος [40 σταγόνες τρεις φορές την ημέρα ή 0,2-5 mL βάμματος (1:5) σε 45% αλκοόλη

(British Herbal Pharmacopoeia)] και εκχυλίσματος σπόρων (1:1 σε 25% αλκοόλη, British Herbal Pharmacopoeia). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων στη σχετική μονογραφία (EMA/HMPC/202966/2007) προτείνει τη χρήση κονιοποιημένου φυτικού υλικού (3 g τη φορά ή αφεψήματος από αυτήν την ποσότητα) ή 0.2 με 5 mL εκχυλίσματος (1:5) σε 45% αλκοόλη μέχρι 3 φορές την ημέρα για μέγιστο χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων.

Δεν συνιστάται η χρήση των προϊόντων βρώμης για την αντιμετώπιση διαταραχών ύπνου σε παιδιά κάτω των 12 ετών καθώς δεν επαρκούν τα υπάρχοντα δεδομένα ασφαλείας. Επίσης, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με νόσο κοιλιοκάκης, επειδή δεδομένα σχετικά με την περιεχόμενη πρωτεΐνη απουσιάζουν. Ταυτόχρονη χρήση με συνθετικά ηρεμιστικά δεν είναι συνιστάται εκτός και αν συνιστάται από το γιατρό.

References

1. Schulz-Hansel, Blumental-Tyler, Rational phytotherapy (fifth edition), Springer, p. 97-108.
2. Yuan CH, Mehendale S, Yiao Y, et al.: The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 2004; 98: 353-8.
3. Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré Th M, Koster AS: Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Medica* 1981; 42: 62-8.
4. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (eds): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Monograph: Valeriana. Vol. 6: Drogen P-Z, 5th ed. Springer publishers, Berlin Heidelberg New York. 1994: 1067-95 ,
5. Torrent MT, Iglesias J, Adzet T: Valoración experimental de la actividad sedante de la tintura de Valeriana officinalis L. *Circular Farmacéutica*. 1972; 30: 107-12
6. Bodesheim U, Hözl J: Isolierung, Strukturaufklärung und Radiorezeptorassay von Alkaloiden und Lignanen aus *Valeriana officinalis* L. *Pharmazie* 1997; 52: 386-91
7. Schumacher B, Scholle S, Hoelzl J, et al.: Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479-85
8. Marder M, Viola H, Wasowski C, et al.: 5-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharm Biochem Behav* 2003; 75: 537-45.
9. Wasowski C, Marder M, Viola H, et al.: Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABAA receptors, from *Valeriana wallichii*. *Planta Med*. 2002; 68: 934-6.
10. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, marder M: Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharm Biochem Behav* 2004; 77:399-404
11. Hintelmann C: Sleep disorders in children: observational study with a high dosage valerian extract. *Schweiz Z Ganzheits medizin* 2002; 14: 404-7
12. Schulz H, Stolz C, Mueller J: The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: A pilot study. *Pharmacopsychiat*. 1994; 27: 147-51
13. Donath F, Quispe S, Diefenbach K; et al.: Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsych* 2000; 33: 47-53
14. Diaper A, Hindmarch I: A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep disturbed older adults. *Phytotherapy Res* 2004; 18: 831-6
15. Ziegler G, Ploch, Miettinen-Baumann A, Collet W: Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480-6
16. Dorn M: Efficacy and tolerability of valerian versus oxazepam in non-organic and nonpsychiatric insomnias: a randomized, double-blind, clinical, comparative study. *Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2000; 7: 79-84
17. Verzele M, De Keukeleire D. Chemistry and analysis of hop and beer bitter acids, Elsevier, Amsterdam, 1991.
18. Eri S, Khoo BK, Lech J, Hartman TG. Direct thermal desorption-gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry profiling of hop (*Humulus lupulus* L.) essential oils in support of varietal characterization. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 1140-1149.
19. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with the emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine* 2006; 13(1-2): 119-131.
20. Zanolli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Bardhi M. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 102-106.

21. Grundmann O, Brattström A, Koetzer U, Butterweck V. Hypothermic effects of hops could antagonise with the competitive melatonin receptor antagonist luzindole. *Planta Medica* 2006; (11): 1065, 281
22. Rodenbeck A, Hajak G. Polysomnographische Pilotstudie zur Wirkung von Hopfen/Baldrian auf den Schlaf von Patienten mit primärer Insomnie. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie im Schlaflabor, 1998, Study Report MI 9221.
23. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21: 847-851
24. Schmitz M, Jäckel M. Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders (temporary sleep onset and sleep interruption disorders) treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 291-298.
25. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Wane JC, Wootter V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Sleep*, 2005; 28(11): 1465-1471.
26. Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Drogen A-D. Springer-Verlag, Berlin 1992: 437-46.