

## SAVREMENI ASPEKTI UPOTREBE VALERIANAE OFFICINALIS

Ivana Damnjanović<sup>1</sup>, Dušanka Kitić<sup>2</sup>, Snežana Zlatković-Guberinić<sup>1</sup>, Jovana Milosavljević<sup>3</sup> i Irena Conić<sup>4</sup>

Upotreba bilja u lečenju vodi poreklo iz daleke prošlosti. Veština lečenja biljem razvijala se kod svih naroda i sačuvala se negde više, negde manje kao tradicionalna ili narodna terapija, popularno nazvana narodna medicina, sve do danas.

Valeriana officinalis, koja se uspešno vekovima upotrebljavala u tradicionalnoj terapiji, prihvaćena je i predstavlja važnu lekovitu sirovinu u savremenoj medicini.

S obzirom da za kliničke efekte nije zadužena samo jedna hemijska komponenta, mnogi naučnici zaključuju da je kombinacija sastojaka valeriane zadužena za njeno delovanje. Osušeni koren i rizom Valerianae officinalis u vidu različitih farmaceutskih formulacija ostvaruje antioksidativnu, citoprotektivnu i neuroprotektivnu aktivnost.

Farmaceutski preparati korena i rizoma valeriane imaju višestruku ulogu u lečenju poremećaja na nivou kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i centralnog nervnog sistema. *Acta Medica Medianae* 2010;49(3):65-70.

**Ključne reči:** Valeriana officinalis, upotreba, delovanje, klinički efekti

Zdravstvena ustanova Apoteka Remedia, Niš<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet u Nišu, Katedra za farmakognoziju<sup>2</sup>  
Apoteka Filly farm, Niš<sup>3</sup>  
Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu<sup>4</sup>

**Kontakt:** Ivana Damnjanović  
Zdravstvena ustanova Apoteka Remedia, Niš  
Bulevar Nemanjića 76/34, Niš  
E-mail: ivanadedovic@bankerinter.net

### Uvod

Upotreba bilja u lečenju vodi poreklo iz daleke prošlosti. Veština lečenja biljem razvijala se kod svih naroda i sačuvala se negde više, negde manje kao tradicionalna ili narodna terapija, popularno nazvana narodna medicina, sve do danas.

Valeriana officinalis, koja se uspešno vekovima upotrebljavala u tradicionalnoj terapiji, prihvaćena je i predstavlja važnu lekovitu sirovinu u savremenoj medicini (1).

Familija Valerianaceae obuhvata višegodišnje ili jednogodišnje zeljaste biljke, sa naspramnim, izdeljenim ili celim listovima, bez zalistaka, obuhvata 8 rodova, sa oko 290 vrsta (2). U Srbiji su zastupljena samo dva roda: Valeriana i Valerianella.

Rod Valeriana obuhvata oko 170 višegodišnjih zeljastih biljaka a u Srbiji raste 8 vrsta: V. officinalis, V. dioica, V. tuberosa, V. tripteris, V. montana, V. sambucifolia, V. pancicii i V. bertiscea.

Drogu čine osušeni rizom sa korenjem (Valerianae radix et rhizoma). Rizom sa korenjem se vadi u jesen, obrađuje i suši na temperaturi ne

većoj od 40 °C. Rizom je jajast, do 5cm dug, 2-3cm širok, većinom uzduž prepolovljen. Na gornjem delu ima ostatke stabljike i listova, a sa strane i na donjem delu gusto je obrastao dugačkim, krtim, valjkastim, uzduž prugastim korenjem. Valeriana officinalis je aromatična biljka. Sirov materijal je blagog mirisa, koji se pojačava sušenjem i postaje izuzetno neprijatan dugim stajanjem droge. Miris potiče od izovalerijanske kiseline (3).

### Sastav

Valeriana sadrži preko 150 hemijskih jedinjenja, a većina je fiziološki aktivna. Postoje varijacije u hemijskim komponentama u biljkama sa različitih izvora, metoda obrade i načina čuvanja (4).

Rizom i koren valeriane u proseku sadrže 0.5-1% etarskog ulja. Većina farmakopeja propisuje standarde da droga mora sadržati najmanje 0.5% etarskog ulja a valerensku kiselinu i njene derivate ne manje od 0.17% (5).

Etarsko ulje valeriane sadrži smesu monoterpenskih i seskviterpenskih derivata. Najvažniji monoterpenski derivati su: kamfen, pineni, borneol i njegovi estri bornilizovalerijanat, bornilacetat i bornilformijat. Pored terpenkih sastojaka etarskog ulja, ova droga sadrži neisparljiva monoterpenska jedinjenja, iridoide (valtrat, izovaltrat, acevaltrat). Podzemni organi sadrže visoku količinu valeoptrijata, dok su manje količine prisutne u nadzemnim delovima biljke (3). Zbog svoje estarske strukture valeoptrijati su vrlo nestabilni u prisustvu vlage, na povišenoj temperaturi i u prisustvu kiselina i

baza. Kao produkti hidrolize valeoptrijata nastaju raspadni produkti, aldehidne strukture: baldrinal i izopropilbaldrinal.

U okviru neisparljivih, seskviterpenskih jedinjenja, *Valerianae radix et rhizoma* sadrži uglavnom oksidovane derivate i to kiseline (valerensku kiselinu, hidroksi- i acetoksivale-rensku kiselinu), ketone (valeranon), alkohole (valerianol, kesilil-alkohol) i aldehide (valerianal) (3).

Alkaloidi valeriane prisutni su malim količinama (valerianin i aktinidin). Oni pokazuju in vitro holinesteraznu aktivnost koja nije dokazana na životinjama ili ljudima (6).

Hidroksipinorezinol je lignan prisutan u odoljenu. Njegov mehanizam delovanja zasniva se na vezivanju za benzodiazepinske receptore u amigdali i smatra se da deluje sinergistički sa bornil acetatom, valerenskom kiselinom i valeo-potrijatima u ostvarivanju sedativnog delovanja valeriane (7).

### Delovanje

S obzirom da za kliničke efekte nije zadužena samo jedna hemijska komponenta, mnogi naučnici zaključuju da je kombinacija sastojaka valeriane zadužena za njeno delovanje (8). Osušeni koren i rizom *Valerianae officinalis* u vidu različitih farmaceutskih formulacija ostvaruje antioksidativnu, citoprotektivnu i neuroprotektivnu aktivnost.

#### Antioksidativna aktivnost

U narodnoj medicini valeriana se može koristiti kao alternativni tretman primeni benzo-diazepina u terapiji nesanice (9,10). In vivo ispitivanjem je pokazano da primena valeriane ne dovodi do nikakvih oksidativnih poremećaja mozga nakon hronične upotrebe (11). Od farmakološkog značaja je napomenuti da valeriana prevenira oštećenja mozga indukovana različitim pro-oksிடansima: hinolinska kiselina, 3-nitropropionska kiselina, Na-nitroprusid, Fe(II) I Fe(II)/EDTA kompleks (12).

Farmakološke karakteristike pojedinih komponenti valeriane ukazuju na njenu antioksidativni efekat. Alkoholni ekstrakt korena valeriane pokazuje značajnu antioksidativnu aktivnost i tako smanjuje lipidnu peroksidaciju, ova antioksidativna aktivnost je analizirana u odnosu na lipidnu peroksidaciju izazvanu Fe(II) jonima (13).

Pošto se zna da nesanica može biti udružena sa oksidativnim stresom, valeriana se može koristiti kao sredstvo za unapređenje sna (14).

#### Citoprotektivna aktivnost

Koren *Valerianae officinalis* je bogat flavonoidima, uključujući i one koji deluju u mozgu (34), a neki od njih ostvaruju jak neuroprotektivni efekat (15). Ovaj efekat je udružen sa antioksidativnim karakteristikama valeriane (16).

Prisustvo flavonoida u ekstraktu valeriane čini ovu biljku interesantnom za dalja istraživanja

u smislu razvoja neuroprotektivnog agensa za humanu upotrebu (13).

Bitno je naglasiti da ekstrakt valeriane sadrži više različitih supstanci, tako da i neke druge komponente mogu biti odgovorne za ovo delovanje (valerenska kiselina, valeranon, valeo-potrijati) (17).

#### Neuroprotektivni aktivnost

Veliki broj literaturnih podataka govori o GABA-ergičkom mehanizmu delovanja valeriane. Mehanizam biološke aktivnosti valeriane zasniva se na povećanju oslobađanja GABA-e i povećanju aktivnosti GABA-A receptora (18).

Smanjenje ukupne ekscitabilnosti moždanih neurona dovodi do preveniranja eksitotoksične neuralne smrti, povećanja funkcije inhibitorynog neurotransmiternog sistema, a kao rezultat toga razvija se neuroprotektivni efekat (19).

Vodeni ekstrakt valeriane bogat je GABA-om koja može biti odgovorna za periferne farmakološke efekte valeriane (51). Nije se očekivalo da GABA bude odgovorna za biološke efekte u CNS-u. Ostale komponente etarskog ulja koje mogu delovati na nivou CNS-a su: valerenska kiselina, valeranon i valeopotrijati (17).

Smatra se da u valerijani postoje još uvek neidentifikovane komponente koje mogu preći krvno-moždanu barijeru i koje mogu biti odgovorne za farmakološko delovanje valerijane u mozgu (13).

### Terapijska primena *Valerianae officinalis*

Farmaceutski preparati korena i rizoma valeriane imaju višestruku ulogu u lečenju poremećaja na nivou kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i centralnog nervnog sistema.

Efekat ekstrakta valeriane na kardiovaskularni sistem

Na nivou kardiovaskularnog sistema ekstrakt valeriane dovodi do koronarne dilatacije i pokazuje antiaritmijski efekat. Ovaj efekat potvrđen je ispitivanjem na laboratorijskim životinjama (zec, mačka, miš). Valeopotrijati preveniraju nastanak akutne koronarne insuficijencije, poništavaju aritmije izazvane vazopresinom, izazivaju kratkotrajno povećanje koronarnog protoka, ostvaruju pozitivno inotropno i negativno hronotropno delovanje (20).

Rezultati otvorene multicentrične studije u kojoj je učestvovalo 2243 bolesnika sa različitim srčanim oboljenjima i koji su bili su na terapiji biljnom mešavinom (valeriana, glog, kamfor) pokazuju poboljšanje zdravstvenog stanja kod 84% bolesnika (21).

Efekat ekstrakta valeriane na gastrointestinalni trakt

Spazmolitička aktivnost valeriane poznata je od davnina. Valeriana se tradicionalno koristi u

tretmanu intestinalnih spazama, kolika i nervoznog želuca. Zbog gorkog ukusa preparati valeriane se mogu koristiti i kao gorke tonici kod nedostatka apetita i lošeg varenja.

In vitro istraživanja potvrđuju da valerenska kiselina, valtrat i valeranon ostvaruju spazmolitički efekat na glatke mišiće ileuma zamorca (22).

Efekat ekstrakta valeriane na centralni nervni sistem

Mnogobrojne studije opravdale su tradicionalnu upotrebu preparata valeriane u cilju postizanja sedativnog, anksiolitičnog i hipnotičnog efekta, kao i lečenja nedostatka pažnje kod hiperaktivne dece.

Farmakološka istraživanja valeriane obično su koncentrisana na komponente etarskog ulja: valerensku kiselinu, valepotrijate, razgradne produkte - baldrinale i lignane (6). Potencijalni mehanizam farmakološke aktivnosti Valerianae officinalis bazira se na njenom antagonističkom efektu u odnosu na GABA, adenozijske, barbituratne i benzodiazepinske receptore (23,24,25).

Uticaj valeriane na modulatornu aktivnost GABA-e

$\gamma$ -aminobuterna kiselina (GABA) je inhibitorni transmitter CNS-a i svoj efekat ostvaruje vezivanjem za GABA-ergičke receptore.

GABA A kanali su modulirani mnogobrojnim strukturnim supstancama uključujući i klinički važne lekove kao što su: benzodiazepini, barbiturati i neki opšti anestetici ali i nekoliko biljnih komponenti, od kojih su najznačajniji: flavonoidi i monoterpen (borneol i timolol) (26,27).

Borneol je biciklični monoterpen prisutan u etarskom ulju mnogih biljaka, uključujući valerianu, kamilicu i lavandu. Ekstrakti ovih biljaka tradicionalno se koriste za oslobađanje napetosti, nemira i protiv nesаницe (28).

U istraživanju koje su sproveli Granger i saradnici pokazano je da borneol dovodi do značajnog povećanja aktivnosti GABA-e vezivanjem za  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  GABA A receptore, direktnom modifikacijom aktivnosti ovih receptora. Aktivnost (+) i (-) borneola, kao enantiomera, uslovljena je različitim rasporedom hidroksilnih grupa, koji je od velike važnosti za monoterpensku aktivnost na nivou  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  GABA A receptora (27).

Dosadašnje in vitro studije na moždanim preparatima pacova otkrivaju da se najverovatniji efekat valerenske kiseline ostvaruje vezivanjem za GABA A receptore (30). Khom i saradnici u svom istraživanju dolaze do zaključaka da se značajana aktivnost valerenske kiseline ostvaruje stimulacijom  $\alpha 1\beta 2\gamma 2s$ , dok se nizak stepen aktivnosti postiže stimulacijom  $\gamma 1$ ,  $\alpha 1\beta 2$  ili  $\alpha 2\beta 2$  receptora. Primena valerenske kiseline u visokim koncentracijama dovodi do direktnog aktiviranja GABA A receptora i kanala. Ovo istraživanje

pokazuje da je valerenska kiselina agonist sa mnogo manjom efikasnošću od GABA-e (29).

Uticaj valeriane na adenozijske receptore

Adenozin je endogeni ligand i svoj efekat ostvaruje vezivanjem za adenozijske receptore. Prirodne komponente: flavonoidi, alkaloidi, laktoni pokazuju različit afinitet vezivanja za adenozijske receptore (31,32). Smatra se da je uljani lignanski derivat valeriane 4'-O- $\beta$ -D-glukozil-6"-deoksisaharoza parcijalni agonist adenozijskih A1 receptora na submikromolarnom nivou (24).

Sedativno i hipnotičko delovanje

Smatra se da ekstrakt valeriane izaziva blago sedativno dejstvo ali mehanizam ovog delovanja još nije u potpunosti razjašnjen. In vitro istraživanja pokazuju da se amino-kiseline i valerenska kiselina iz ekstrakta valeriane vezuju za GABA (A) receptore u mozgu pacova (33).

U kori mozga pacova, vodeni ekstrakt valeriane inhibira prenos i stimuliše oslobađanje GABA-e, vodeći do povećanja koncentracije GABA-e u sinaptičkim pukotinama (18). Ovaj efekat je očekivan zbog prisustva GABA-e u ekstraktu valeriane (35).

Valerenska kiselina inhibira enzimsku razgradnju GABA-e u mozgu pacova (7). Ostale studije pokazuju da ekstrakt valeriane ima direktno delovanje na GABA receptore, ali da reaguje i sa ostalim presinaptičkim komponentama GABA-ergičkih neurona (36).

Visoke koncentracije amino-kiseline, GABA-e i glutamata u vodenom ekstraktu korena valeriane opravdavaju njeno sedativno dejstvo (34).

Ispitivanja na životinjama pokazuju da intraperitonealna aplikacija valerenske kiseline, valeranalna i samog ekstrakta valeriane miševima izaziva značajnu sedaciju, ataksiju i antikonvulzivni efekat. Čak i miris korena valeriane može izazvati sedativni efekat kod miševa (37).

Valepotrijati suprimiraju simptome izazvane prekidom upotrebe diazepama. Ovo je uputilo mnogobrojne autore i kliničare da bi valeriana bila korisna u tretmanu benzodiazepinskog apstinencijalnog sindroma (38).

Ortiz i saradnici navode da niske koncentracije ekstrakta valeriane potenciraju vezivanje benzodiazepina, ali da ga u većim koncentracijama inhibiraju. Smatra se da je kombinacija ovih efekata odgovorna za in vivo anksiolitično i sedativno delovanje (39).

Anksiolitičko delovanje

Pretpostavke da ekstrakt valeriane ostvaruje i anksiolitično delovanje danas su potvrđene mnogobrojnim ispitivanjima u kojima je pokazano da se valeriana može koristiti kao blag ali efikasan anksiolitik.

U otvorenom istraživanju u kome je učestvovalo 70 hospitalizovanih bolesnika sa različitim psihosomatskim dijagnozama primenjivan je biljni preparat na bazi valeriane u dozi 150-300 mg. Funkcionalni poremećaji srca tahikardija, hipertenzija, znojenje i ostali poremećaji pozitivno su popravljani pod uticajem valeriane. Preparat izaziva blago sedativni efekat i bio je efikasan u tretmanu nemira i napetosti (40).

U randomiziranoj, duplo slepoj studiji 80 odraslih bolesnika sa različitim anksioznim sindromima primenjivalo je standardizovan ekstrakt valeriane (270mg) i pokazalo se da je bio efikasniji i bolje podnošljiviji u odnosu na primenu 30mg Clobazama u skladu sa Hamiltonovom skalom anksioznosti i Leed-ovom anketom anksioznosti (82).

### Doziranje, toksičnost i kontraindikacije

Koren i rizom *Valerianae officinalis* koristi se u vidu različitih farmaceutskih preparata. Sastav i koncentracija komercijalnih biljnih preparata sa valerijanom jako varira i neophodno je oprezno uskladiti dozu i režim doziranja. Različiti komercijalni preparati u čiji sastav ulazi valerijana moraju biti standardizovani u odnosu na sadržaj valeopotrijata. Prema Evropskim standardima preparati moraju sadržati najmanje 0.5% etarskog ulja valeriane.

Primenjuje se jedna šolja infuza dva puta dnevno pre spavanja (42). Ukoliko koristimo tinkturu valeriane preporučeni način doziranja je 1-3ml tinkture jednom do tri puta dnevno (43).

Pilule ili kapsule na bazi valeriane su najčešće upotrebljavani farmaceutski oblik. Za lečenje blagih poremećaja sna, većina studija preporučuje oralnu upotrebu 400-900mg ekstrakta valeriane 1-2h pre odlaska na spavanje (44).

Doze primenjene u pedijatrijskoj populaciji moraju biti usklađene sa interindividualnim i

intraidividualnim karakteristikama tog razdoblja. Nemačka komisija E preporučuje ekstrakt valeriane u dozi od 220mg tri puta dnevno za tretman nemira i nesanice dece od 14 godina i mlađe (42,45). Evropska naučna kooperacija fitoterapije opravdava upotrebu valeriane kod dece od 3 do 12 godina uz stalni medicinski nadzor (46).

Potencijalna toksičnost zasniva se na prisutvu aktivnih hemijskih jedinjenja. Test toksičnosti na pacovima pokazuje da etarsko ulje valeriane pokazuje najmanju toksičnost od svih ispitivanih etarskih ulja, uključujući etarsko ulje nane i anisa (47).

Postoje naznake da dugotrajna upotreba preparata na bazi valeriane može dovesti do razvoja hronične toksičnosti, koja se manifestuje: glavoboljom, pospanošću, pojačanim osećajem nemira, nejasnim srčanim smetnjama ali nema eksperimentalnih podataka koji bi sve ovo potvrdili. Hronična upotreba visokih doza (5mg dnevno) može dovesti do razvoja apstinencijalnog sindroma, ukoliko se naglo prekine sa upotrebom (48).

Citototoksični efekat je zabeležen in vitro, ali komponente odgovorne za ovaj efekat (valeopotrijati) se brzo razlože nakon oralne administracije (49).

Novija istraživanja pokazuju da bi trebalo biti oprezno u toku istovremene primene preparata na bazi valeriane i drugih lekova zbog mogućeg uticaja ekstrakta valeriane na aktivnost citohroma P450 (CYP2D6 i CYP3A4). To je dokazano istraživanjem koje je sprovedli Donovan i sar. (50).

Nakon upotrebe terapijskih doza ekstrakta valeriane nije bilo prijavljenih neželjenih dejstava. Bezbednost primene valeriane u trudnoći i laktaciji još uvek nije ispitana. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazuju da tretiranje fertinlih ženki pacova valeopotrijatima (30 dana) nije imalo uticaja na fertinlnost, fetotoksičnost ili razvoj nekih drugih neželjenih efekta vezani za majku ili mladunče (51).

### Literatura

- Hobbs C. Valerian: a literature review. *HerbalGram* 1989; 21:19-34.
- Kojić M. Valeriana L. In: Josifovic M, editor. *Flora SR Srbije*. Belgrade: Serbian Academy of Science and Art; 1973. p. 522-36.
- Kovačević N. *Osnovi farmakognozije*. Beograd: Srpska školska knjiga; 2004.
- Bradley PR. *British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs*. Bournemouth (UK): British Herbal Medicine Association; 1992.
- European Pharmacopoeia. Valerian root. *European Pharmacopoeia 5.0*; 2005. p. 2667.
- Morazzoni P, Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluations of activity. *Fitoterapia* 1995; 66:99-112.
- Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:505-12.
- Tyler VE. *Herbs of choice : the therapeutic use of phytomedicinals*. New York: Pharmaceutical Products Press; 1994. p. 209.
- Kupfer DJ, Reynolds CF. 3rd Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997; 336:341-6.
- Holz J, Godau P. Receptor binding studies with Valeriana officinalis on the benzodiazepine receptor. *Planta Med* 1989; 55:642.
- Fachinnetto R, Villarinho JG, Wagner C, Pereira RP, A'vila DS, Burger ME, et al. Valeriana officinalis does not alter the orofacial dyskinesia induced by haloperidol in rats: role of dopamine transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:1478-86.
- Sudati JH, Fachinnetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, Soares FA. In vitro antioxidant activity of Valeriana officinalis against different neurotoxic agents. *Neurochem Res* 2009; 34:1372-9.

13. Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts. *Neurotox Res* 2004; 6(2):131-40.
14. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(1):93-105.
15. Dajas F, Rivera F, Blasina F, Arredondo F, Echeverry C, Lafon L, et al. Cell culture protection and in vivo neuroprotective capacity of flavonoids. *Neurotox Res* 2005; 5(6):425-32.
16. Areias FM, Rego AC, Oliveira CR, Seabra RM. Antioxidant effect of flavonoids after ascorbate/Fe(2+)-induced oxidative stress in cultured retinal cells. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:111-8.
17. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(5):505-12.
18. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-- involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 327:220-31.
19. Silva AP, Pinheiro PS, Carvalho AP, Carvalho CM, Jakobsen B, Zimmer J, et al. Activation of neuropeptide Y receptors is neuroprotective against excitotoxicity in organotypic hippocampal slice cultures. *FASEB J* 2003; 17:1118-20.
20. Petkov V. Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronarodilating action. *Am J Chin Med* 1979; 7:197-236.
21. Busanny-Caspari E. Indikationen: Funktionelle Herzbeschwerden, Hypotonie und Wetterfühligkeit. *Therapie-woche* 1986; 36:2545-50.
22. Wagner H, Jurcic K. On the spasmolytic activity of valeriana extracts. *Planta Med* 1979; 37:84-6.
23. Muller CE, Schumacher B, Brattstrom A, Abourashed EA, Koetter U. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002; 71:1939-49.
24. Schumacher B, Scholle S, Holzl J, Khudeir N, Hess S, Muller CE. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olive oil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *J Nat Prod* 65:1479-85.
25. Ortiz JG, Rassi N, Maldonado PM, Gonzalez-Cabrera S, Ramos I. Commercial valerian interactions with [3H]-Flunitrazepam and [3H]MK-801 binding to rat synaptic membranes. *Phytother Res* 2006; 20(9):794-8.
26. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernández S, Medina JH, Paladini AC. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75:537-45.
27. Granger RE, Campbell EL, Johnston GA. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant alpha1beta2gamma2L GABA(A) receptors. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(7):1101-11.
28. Gyllenhal C, Merritt SL, Peterson SD, Block KI, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2000; 4:229-51.
29. Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, et al. Valerianic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: Molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology* 2007; 53(1):178-87.
30. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 2004; 98:353-8.
31. Ji X, Melman N, Jacobson KA. Interactions of flavonoids and other phytochemicals with adenosine receptors. *J Med Chem* 1996; 39:781-8.
32. Muller CE. A1 adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments. *Farmacol* 2001; 56:77-80.
33. Ferreira F, Santos M, Faro C, et al. Effect of extracts of Valeriana officinalis on [3H] GABA. *Revista Portuguesa de Farmacia* 1996; 46:74-7.
34. Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, et al. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H]GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60:475-6.
35. Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T et al. In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABA receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:753-5.
36. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal[3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. *Neurochem Res* 1999; 24(11):1373-8.
37. Buchbauer G, Jager W, Jirovetz L, Meyer F, Dietrich H. Effects of valerian root oil, borneol, isoborneol, bornyl acetate and isobornyl acetate on the motility of laboratory animals (mice) after inhalation. *Pharmazie* 1992; 47:620-2.
38. Rasmussen P. A role for phytotherapy in the treatment of benzodiazepine and opiate drug withdrawal. *Eur J Herb Med* 1997; 3:11-21.
39. Ortiz JG, Rassi N, Maldonado PM, González-Cabrera S, Ramos I. Commercial valerian interactions with [3H]Flunitrazepam and [3H]MK-801 binding to rat synaptic membranes. *Phytother Res* 2006; 20(9):794-8.
40. Boeters U. Treatment of control disorders of the autonomic nervous system with valepotriate (Valmane). *Munch Med Wochenschr* 1969; 111:1873-6.
41. Sousa MPD, Pacheco P, Roldao V. Double-blind comparative study of the efficacy and safety of Valdisper vs clobazepam. *KaliChemie Medical Research and Information*. In: Blumenthal M, Hall T, Goldberg et al, eds. *The ABC clinical guide to herbs*. Austin (TX): The American Botanical Council; 2003.
42. Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24(1):121-38.
43. Oxman AD, Flottorp S, Havelrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Austvoll-Dahlgren A, et al. A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia. *PLoS One* 2007; 2(10):1040.
44. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010; 17(8-9):674-8.
45. Schilcher H. Traditional use and current status of phytotherapy in pediatrics. *Nutr Today* 2002; 37(4): 175-7.
46. Jarema M. Herbal drug treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:93-104.
47. Fehri B, Aiache JM, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B. Valeriana officinalis and Crataegus oxyacantha: toxicity from repeated administration and pharmacologic investigations. *J Pharm Belg* 1991; 46:165-76.
48. Garges HP, Varia I, Doraiswamy PM. Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA* 1998; 280:1566-7.
49. Bos R, Hendriks H, Scheffer J, Woerdenbag H. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine* 1998; 5:219-25.
50. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD et al. Multiple night-time doses of valerian (Valeriana officinalis) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:1333-6.
51. Tufik S, Fujita K, Seabra ML, Lobo L. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacol* 1994; 41:39-44.

## CONTEMPORARY ASPECTS OF USING VALERIANAE OFFICINALIS

*Ivana Damnjanović, Dušanka Kitić, Snežana Zlatković-Guberinić, Jovana Milosavljević and Irena Conić*

Using plants in therapy originates from far past. The skill of treating with plants has been developed in all nations and is now preserved, more or less, as traditional or popular therapy, commonly named popular medicine.

*Valeriana officinalis*, which has been successfully used in traditional therapy, is accepted and represents an important medicinal raw material in contemporary medicine.

Considering that clinical effects are not due to single chemical component, numerous scientists have concluded that a combination of valerian ingredients is responsible for its action. Dried root and rhizoma of *Valerianae officinalis* in forms of different pharmaceutical formulations achieve antioxidative, cytoprotective and neuroprotective activity.

Pharmaceutical preparations made of valeriana root and rhizoma have multiple role in treating disorders at the level of cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Acta Medica Medianae 2010;49(3):65-70.*

**Key words:** *Valeriana officinalis, using, action, clinical effects*