

Antimigrenski učinak običnog lopuha - *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb.

Kovačević, Marlena

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:265148>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marlena Kovačević

**Antimigrenski učinak običnog lopuha – *Petasites hybridus* (L.)
P. Gaertn., B. Mey. et Schreb.**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentorica rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 27. rujna 2024. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Biljana Blažeković

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica HALMED

Rad ima 43 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Fitofarmacija s dijetoterapijom pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević za stručnu pomoć tijekom izrade rada.

Od srca hvala mojoj obitelji za veliku podršku tijekom specijalističkog studija.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj je ovog specijalističkog rada pružiti sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o antimigrenskom učinku običnog lopuha – *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb kako bi se prema znanstveno utemeljenim dokazima mogli donijeti relevantni zaključci o njihovu biomedicinskom potencijalu.

Materijali

Istraživanje u ovom radu teorijskog je karaktera i uključuje detaljan pregled dostupnih stručnih i znanstvenih podataka o toj temi. Pretražene su relevantne bibliografske baze podataka kao što su PubMed, Scopus, ScienceDirect i Cochrane. Prikupljeni podaci uključivali su klinička ispitivanja koja su zatim sustavno prezentirana.

Rezultati

Migrena je kronična bolest koja pogađa 12 % svjetske populacije, a svrstava se među najčešće neurološke bolesti. Unatoč terapijskim mogućnostima i novim znanstvenim spoznajama o patogenezi te bolesti, još uvijek nisu postignuti zadovoljavajući ishodi liječenja migrene. Velika je potreba za preventivnim liječenjem migrene, kako bi se smanjila učestalost napadaja i spriječilo napredovanje bolesti – što uključuje i tradicionalnu primjenu prirodnih ljekovitih tvari. Učinkovitost običnog lopuha u sprječavanju glavobolja i migrena proizlazi iz njegova protuupalnog i spazmolitičnog učinka. Klinički je ispitan jedino ekstrakt običnog lopuha Petadolex® iz kojeg su uklonjene toksične alkaloidne sastavnice. Rezultati ukazuju na veliki potencijal ekstrakta u profilaksi migrene u djece i odraslih, uz sigurnu primjenu u dnevnoj dozi 50 – 150 mg.

Zaključak

Iako je razina kliničkih dokaza o djelovanju običnog lopuha nedostatna, tradicionalna primjena i dosadašnje znanstvene spoznaje ukazuju na njegov veliki potencijal i ohrabruju daljnja klinička istraživanja.

SUMMARY

Objectives

The aim of this study is to provide a comprehensive overview of scientific knowledge on the effects of the antimigrenic effect of butterbur - *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb. in order to draw relevant conclusions about their potential for therapeutic application.

Materials and methods

The research in this work is theoretical and involves a detailed review of the available professional and scientific data on the subject. Relevant bibliographic databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect and Cochrane were searched. The collected data included clinical trials, which were then systematically presented.

Results

Migraine is a chronic disease that affects 12 % of the world's population as one of the most common neurological disorders. Despite the therapeutic possibilities and new scientific knowledge about the pathogenesis of this disease, no satisfactory results have yet been achieved in the treatment of migraine. There is a great need for preventive migraine treatment to reduce the frequency of attacks and prevent the progression of the disease, including the traditional use of natural products. Butterbur's effectiveness in preventing headaches and migraines is due to its anti-inflammatory and antispasmodic effects. Petadolex® butterbur extract, from which the toxic alkaloid components have been removed, is the only one that has been clinically tested. The clinical studies carried out indicate great potential in the prophylaxis of migraine in children and adults, with a daily dose of 50 – 150 mg being safe.

Conclusion

Although the clinical evidence for the effects of butterbur is insufficient, traditional use and current scientific findings point to its great potential and encourage further clinical research.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Migrena	1
1.1.1. Epidemiologija migrene	3
1.1.2. Patofiziologija migrene	4
1.1.3. Pokretači migrenskih napadaja (tzv. okidači).....	4
1.1.4. Dijagnostički kriteriji za migrenu prema ICHD-3 Međunarodnog društva za glavobolje	5
1.1.5. Liječenje migrene	6
1.2. Klasifikacija glavobolja.....	8
1.3. Botanički podaci o vrsti <i>Petasites hybridus</i> (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb.	10
1.3.1. Etimologija	10
1.3.2. Morfološka obilježja i stanište.....	11
1.4. Biološki aktivne tvari običnog lopuha.....	12
1.4.1. Seskviterpeni	13
1.4.2. Pirolizidinski alkaloidi.....	14
1.5. Primjena biljnih pripravaka običnog lopuha	16
1.5.1. Mjere opreza.....	16
1.6. Biljni pripravci s ekstraktom korijena običnog lopuha	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	18
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	19
3.1. Klinička ispitivanja antimigrenskog učinka običnog lopuha	20
3.2. Sigurnost primjene običnog lopuha.....	26
4. RASPRAVA.....	28
5. ZAKLJUČCI.....	30
6. LITERATURA.....	31
7. ŽIVOTOPIS	38

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Migrena

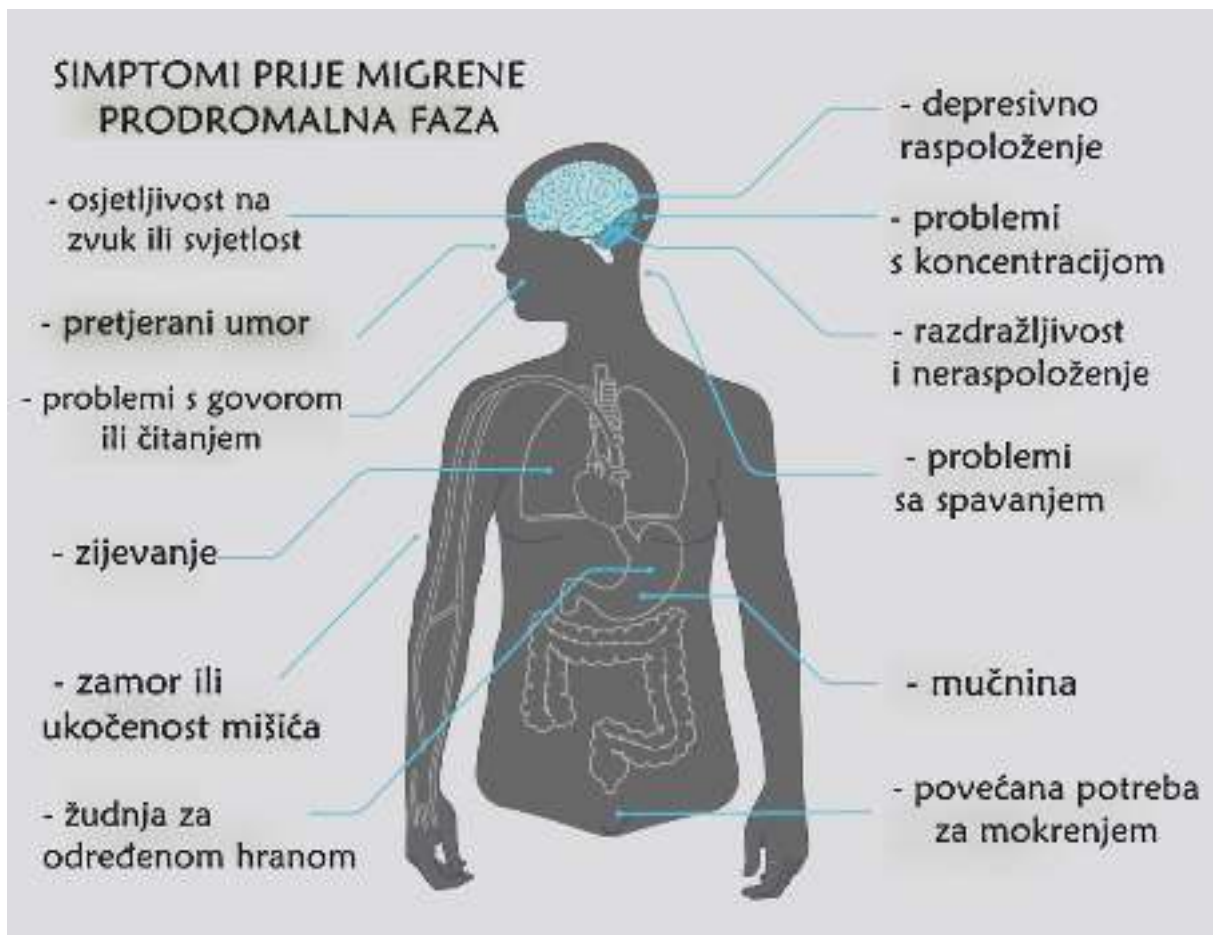
Migrena je složeni epizodni poremećaj senzorne obrade koji povezuje konstelaciju simptoma, a glavni je pokazatelj glavobolja. Napadaj migrene može trajati 4 – 72 sata i sastoji se od četiri faze koje se međusobno preklapaju (1).

Premonitorna faza (slika 1). Simptomi bez boli koji se pojavljuju satima ili danima prije početka glavobolje, a mogu uključivati zijevanje, promjene raspoloženja, poteškoće s koncentracijom, ukočenost vrata, umor, žeđ i povećanu učestalost mokrenja (2).

Faza aure. Oko jedne trećine pacijenata s migrenom, osobito žena, pati od ovog prolaznog žarišnog neurološkog simptoma prije ili tijekom neke od svojih glavobolja koji se naziva aura. Vidna aura najčešći je tip (90 %), zatim slijede senzorna (30 – 54 %) i govorna aura (31 %). Atipične i daleko rjeđe migrene su one s motoričkom aurom, aurom moždanog debla i retinalnom aurom (3).

Faza glavobolje. Ova faza uzrokovana je aktivacijom trigeminalnih senzornih puteva koji generiraju pulsirajuću bol migrene. Intenzitet glavobolje progresivno raste ili je na početku eksplozivan i ometa dnevne aktivnosti. Glavobolja se obično pogoršava s pokretanjem glave te je najčešće povezana s mučninom i povraćanjem, averzijom prema dodiru (alodinija), svjetlu (fotofobija), zvuku (fonofobija) i mirisu (osmofobija) (1).

Faza postdroma. Najčešći su simptomi u ovoj fazi umor, pospanost, poteškoće pri koncentraciji i preosjetljivost na buku. Što je intenzitet boli veći to će simptomi biti intenzivniji i dugotrajniji. Ova faza je među pacijentima kolokvijalno poznata kao „migrenozni mamurluk“ (4).



Slika 1. Premonitorni simptomi migrene
(<https://www.medicalnewstoday.com/articles/pre-migraine-symptoms>)

Broj dana s glavoboljom upućuje na zaključak o tome ima li pacijent epizodičnu ili kroničnu migrenu. Najbolji način utvrđivanja stvarnog broja dana s glavoboljom jest njihovo oduzimanje od broja dana u mjesecu bez glavobolje, koji se nazivaju i *kristalno čisti dani*. Ako je glavobolja prisutna više od 15 dana u mjesecu, stanje se naziva *kronična migrena*. Kad je glavobolja prisutna manje od toga, radi se o *epizodnoj migreni* (5).

Prema podacima Hrvatskoga zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2021. godinu, na 3 871 833 stanovnika u Hrvatskoj zabilježeno je 79 564 pacijenata s dijagnozama pod šiframa G43 i G44 (migrena i ostali sindromi glavobolje) u kategoriji primarne zdravstvene zaštite; djelatnosti obiteljske (opće) medicine i zdravstvene zaštite predškolske djece (6, 7).

1.1.1. Epidemiologija migrene

Migrena je kompleksan poremećaj mozga koji se objašnjava interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika. Izučavanje genetskih predispozicija u pacijenata s dijagnozom migrene značajno je napredovalo. Studije povezivanja na cijelom genomu identificirale su višestruke varijante osjetljivosti kojima pripadaju nekoliko složenih mreža „promigrenskih“ molekularnih abnormalnosti koje su uglavnom neuronske ili vaskularne. Identificirani su ključni proteini osjetljivosti kortikalnog širenja depolarizacije, što je pomoglo boljem razumijevanju veza između migrenskih glavobolja i poremećaja krvožilnog sustava. Zahvaljujući novim tehnologijama, znanstvenici očekuju da će spoznaje o genetskim čimbenicima u budućnosti dovesti do značajnijeg napretka u liječenju (8).

Migrenu možemo smatrati osebujnim odgovorom središnjeg živčanog sustava na razne podražaje. Smatra se da oboljeli od migrene imaju nizak prag tolerancije za napadaje glavobolja, koji može biti genetski uvjetovan. Najbolji je primjer hormon estrogen koji je odgovoran za visoku učestalost migrenske glavobolje u žena. Promjene razine estrogena u krvi koje nastaju tijekom menstruacije ili korištenja oralne kontracepcije mogu biti okidači za nastanak migrene, dok se tijekom trudnoće često povlače ili prestaju. Drugi okidači, osim estrogena, uključuju emocionalne čimbenike (npr. stres), okolišne čimbenike (npr. jaka sunčana svjetlost, velike nadmorske visine), sastojke hrane i poremećaje spavanja (9).

Migrena je nedovoljno dijagnosticiran i nedovoljno liječen poremećaj koji se pojavljuje najčešće tijekom godina najveće produktivnosti osobe (od 25 do 55 godina). Procjenjuje se da migrena pogađa oko 12 % stanovništva, s većom prevalencijom u žena (omjer žena i muškaraca jest 3,7 : 1) (10). Približno 2,5 % odraslih osoba s epizodnom migrenom napreduje u one s kroničnom migrenom, koja pogađa 1 – 2 % svjetske populacije (11).

Migrena je učestali bolni poremećaj koji znatno smanjuje kvalitetu života i u pedijatrijskoj dobi. Utječe na školovanje djeteta zbog njegova izostajanja s nastave te postoji mogućnost progresije periodične migrene u djetinjstvu u kroničnu migrenu u odrasloj dobi (12). Simptomi mogu dramatično varirati u smislu karaktera i težine, od kratkih samoograničavajućih glavobolja do dugotrajnih glavobolja sa složenim neurološkim i sustavnim simptomima. Procjenjuje se da se migrena pojavljuje u oko 3 – 7 % djece (13).

1.1.2. Patofiziologija migrene

Migrena je iscrpljujući kronični neurološki poremećaj koji se uglavnom pojavljuje periodično sa značajnim komorbiditetima, često otpornima na konvencionalno liječenje te izaziva visoki stupanj onesposobljenosti. Bol se opisuje od umjerenog do teškog te uglavnom onemogućuje provedbu dnevnih aktivnosti. Smatra se jednim od šest najvećih stanja onesposobljenosti u svijetu. Razumijevanje patofiziologije danas, usredotočuje se na centralizirani fenomen koji uključuje izmijenjenu senzornu obradu i podražavanje mozga izraženo pretežno senzitivacijom u trigeminovaskularnom sustavu. Napadaji se opisuju kao jednostrana pulsirajuća bol u glavi i osjetljivost na zvuk, svjetlo i pokret (14).

1.1.3. Pokretači migrenskih napadaja (tzv. okidači)

Osobe koje boluju od migrene često navode određene okolišne čimbenike kao izazivače napadaja glavobolje. Zato je prepoznavanje i izbjegavanje takvih okidača važno u prevenciji i terapiji migrene. Određeni se čimbenici navode s vrlo visokom učestalošću. Primjerice, među učestalim su okidačima napadaja migrene stres te provocirajući čimbenici poput izmijenjenog unosa kofeina i hormonskih promjena (npr. mjesečnica). Preostali okidači iz okoline mogu biti promjena rutine spavanja (npr. nedostatak ili previše sna), nedovoljan unos ili pretjerani gubitak

tekućine (dehidracija), konzumacija alkohola ili nikotina, propušteni obrok ili dugotrajna glad, izloženost jakim podražajima kao što su neugodni mirisi i jaka svjetlost, određena vrsta hrane i/ili određeno doba dana. Okidači mogu biti dugotrajna putovanja i okolišne promjene (tlak zraka), pretjerano izlaganje sunčanoj svjetlosti, buka te brojne druge promjene životnih navika i dnevnih rutina. Osobe koje pate od migrenskih glavobolja često navode višestruke okidače. Poremećaji raspoloženja poput tjeskobe ili depresije također mogu biti okidači za migrensku glavobolju (15). No, u nekim slučajevima navedeni podražaji mogu pojačati napadaj koji je već u tijeku. To se odnosi na osobe s genetskom sklonošću pokretanja fenomena migrene, koja uključuje četiri glavna aspekta opisana kao: prodrom (preventivni simptomi), aura (ako je prisutna), faza glavobolje i postdrom, koji su navedeni ranije u tekstu (16).

1.1.4. Dijagnostički kriteriji za migrenu prema ICHD-3 Međunarodnog društva za glavobolje

Dijagnoza migrene postavlja se na osnovi znakova i simptoma putem strukturnog intervjua i pregleda, uz korištenje međunarodno prihvaćenih dijagnostičkih kriterija. Za dijagnostiku migrene bez aure potrebno je barem pet učestalih simptomatskih napadaja nalik na migrenu. Napadaji glavobolje u odraslih osoba traju 4 – 72 sata (neliječeni ili neuspješno liječeni). U slučaju da osoba zaspi tijekom napadaja glavobolje i probudi se bez glavobolje, trajanje napadaja odnosi se na vrijeme do buđenja. U djece i adolescenata mlađih od 18 godina napadaji glavobolje mogu trajati 2 – 72 sata. Glavobolju karakteriziraju barem dva od sljedećih obilježja: jednostrana lokalizacija, pulsirajući karakter, intenzitet umjerenog ili jakog bola, pogoršanje bola tijekom rutinskih fizičkih aktivnosti (npr. hodanje ili penjanje po stepenicama) ili bol koji uzrokuje izbjegavanje navedenih aktivnosti. Nadalje, tijekom glavobolje javlja se barem jedan od navedenih simptoma: mučnina i/ili povraćanje te fotofobija i/ili fonofobija. Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom uključuju najmanje dva napadaja koja ispunjavaju

sljedeće kriterije: reverzibilne simptome aure (vidne, senzorne, govorne, motoričke i/ili moždanog debla) te retinopatiju. Neophodne su najmanje tri od navedenih šest specifičnosti: najmanje jedan simptom aure koji se postupno razvija tijekom ≥ 5 minuta, dva ili više simptoma aure koji se periodično pojavljuju, svaki pojedini simptom aure u trajanju 5 – 60 minuta, barem jedan jednostran simptom aure, barem jedan pozitivan simptom aure i aura praćena glavoboljom ili glavobolja slijedi unutar 60 minuta (17).

1.1.5. Liječenje migrene

Farmakološko liječenje odraslih osoba s migrenom može biti akutna (abortivna) terapija ili profilaktička preventivna terapija. Liječenje pacijenta s čestim i jakim glavoboljama uglavnom zahtijeva oba pristupa. Migrena koja se rijetko javlja i nema teži klinički oblik te ne uzrokuje značajni poremećaj dnevnih životnih aktivnosti liječi se akutnom terapijom. Protokoli liječenja također bi trebali uključivati edukaciju, izbjegavanje okidača, nefarmakološke tretmane i/ili komplementarnu medicinu. Plan liječenja trebao bi se učestalo evaluirati u redovitim intervalima. Lijekovi za akutni napadaj mogu biti specifični ili nespecifični i treba ih prilagoditi svakom pojedinom bolesniku. Važno je liječiti glavobolju što je prije moguće kako bi se spriječila njezina eskalacija i maksimizirala učinkovitost lijeka. Međutim, prekomjernu uporabu lijekova treba izbjegavati. Način primjene lijeka ovisi o težini akutnog napadaja i brzini rasta njegova intenziteta, pacijentovim preferencijama i prisutnosti ili odsutnosti teške mučnine i povraćanja te potrebe za brzim olakšanjem (18). Ako je onesposobljenost blaga, prvi izbor može biti nesteroidni antireumatik, jednostavni ili kombinirani analgetik. Nesteroidne protuupalne lijekove treba izbjegavati u bolesnika s poviješću gastrointestinalnog krvarenja i peptičkog ulkusa, a u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (19) trebaju se oprezno koristiti. Specifični analgetici iz skupine triptana primjenjuju se kod jače onesposobljenosti ili ako prva linija akutnog liječenja migrene

blažeg intenziteta ne uspije. Profilaktičko liječenje migrene započinje kod učestale epizodne i kronične migrene te neuspjele akutne terapije dokumentirane vođenjem dnevnika glavobolje. Prema dostupnosti lijekova u Hrvatskoj, na prvom su mjestu pri konvencionalnom liječenju oralni nespecifični profilaktici iz skupine betablokatora (propranolol i metoprolol) i antiepileptika (topiramat), a slijedi triciklički antidepresiv (amitriptilin) (20).

Liječenje migrene u djece prvenstveno se odnosi na izbjegavanje okidača, mirovanje i uzimanje jednostavnih analgetika. Prema dostupnim studijama, najučinkovitiji akutni tretmani migrene u pedijatrijskoj dobi uključuju liječenje nesteroidnim protuupalnim farmakološkim lijekom ibuprofenom u dozi 7,5 – 10 mg/kg ili nazalnim sumatriptanom u dozi od 5 ili 20 mg. Nema dovoljno relevantnih kliničkih podataka o djeci s migrenom koja se javlja s dovoljnom učestalošću i ozbiljnošću da opravda dnevnu profilaksu (21).

Nefarmakološke mjere u liječenju migrene tradicionalno se nazivaju komplementarnim i alternativnim tretmanima koji se mogu primijeniti samostalno i u kombinaciji s lijekovima. Primjerice, bihevioralne intervencije koje uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, *biofeedback* terapiju, relaksaciju i aerobne vježbe. Smatra se da akupunktura i hipnoza ne daju zadovoljavajuće rezultate (22). Osobe oboljele od migrene pokušavaju prevenirati i ublažiti bol na različite načine, što često uključuje primjenu lijekova na biljnoj bazi i dodataka prehrani. Unatoč nedostatku dokaza o učinkovitosti i sigurnosti primjene kod migrene, u porastu je uporaba dodataka prehrani koji sadrže biljne ekstrakte, vitamine i minerale. Takvi proizvodi često sadrže riboflavin, koenzima Q10, magnezij, omega-3 masne kiseline, obični lopuh i majčinski vratić (23).

1.2. Klasifikacija glavobolja

Glavobolje su veliki javnozdravstveni problem s bolnim i iscrpljujućim neurološkim simptomima koji pogađaju gotovo polovinu svjetske populacije. Iako prevalencija opada s godinama, glavobolja je i dalje uobičajena neurološka tegoba radno aktivnog stanovništva, ali i starije populacije. Glavobolje se uglavnom definiraju kliničkim kriterijima i dijagnosticiraju se na temelju obrasca simptoma i isključivanja sekundarnih uzroka (slika 2).



Slika 2. Vrste glavobolja

(<https://www.medicalnewstoday.com/articles/headache-chart>)

Bez jasne strukture u dijagnostici glavobolje i bez razlikovne klasifikacije različitih vrsta glavobolja te detaljnih podataka o pojedinačnim simptomima glavobolje, svaka terapija glavobolje ostaje kompleksna prosudba. Točna klasifikacija poremećaja glavobolje odlučujući je korak za objektivno sagledavanje patofiziologije i simptoma što je neizostavno potrebno za početak učinkovite terapije. Primarne glavobolje poremećaji su koji postoje bez vidljivog uzroka s ponavljajućom ili dugotrajnom glavoboljom, za razliku od sekundarnih glavobolja koje postoje u odnosu na diskretne poticajne čimbenike (14).

Odbor za klasifikaciju glavobolja Međunarodnog društva za glavobolje (*International Headache Society*, IHS) objavio je 2018. godine Međunarodnu klasifikaciju glavobolje prema kojoj se glavobolje dijele na: primarne glavobolje, sekundarne glavobolje, bolne kranijalne neuropatije, bolove lica i druge glavobolje. Primarne su glavobolje: migrena, glavobolja tenzijskog tipa, trigeminalne autonomne cefalalgije i druge. U sekundarne se glavobolje ubrajaju: glavobolje koje se pripisuje traumi ili ozljedi glave i/ili vrata; kranijalnom i/ili cervikalnom vaskularnom poremećaju; nevaskularnom intrakranijalnom poremećaju; izlaganju nekoj supstanciji ili odvikavanju od nje; infekciji; poremećaju homeostaze; poremećaju lubanje, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, zubi, usta ili druge strukture lica ili vrata maternice te glavobolja koja se pripisuje psihijatrijskom poremećaju (17).

1.3. Botanički podaci o vrsti *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb.

1.3.1. Etimologija

Ime roda *Petasites* potječe od grčke riječi πέτασος (petasos), što znači šešir širokog oboda sa stožastom krunom koji se nosio u staroj Grčkoj. Uobičajeni naziv odnosi se na velike listove koji su se nekada koristili za omatanje maslaca tijekom toplog vremena. Nazivi na engleskom jeziku sljedeći su: *butterbur*, *bog rhubarb*, *Devil's hat* i *pestilence wort*; na njemačkom jeziku: *Gewöhnliche Pestwurz*, *Bach-Pestwurz* i *Rote Pestwurz*; na francuskom jeziku: *grand pétasite*, *chapelière* i *grand pas d'âne*; na talijanskom jeziku: *farfaraccio maggiore* te na slovenskom jeziku: *navadni repuh*, *zdravilni repuh* i *lapuh* (24).



Slika 3. Obični lopuh na šumskom tlu obraslom mahovinom
(<https://www.sciencephoto.com/media/464144/view/butterbur-flowers-and-leaf>)

1.3.2. Morfološka obilježja i stanište

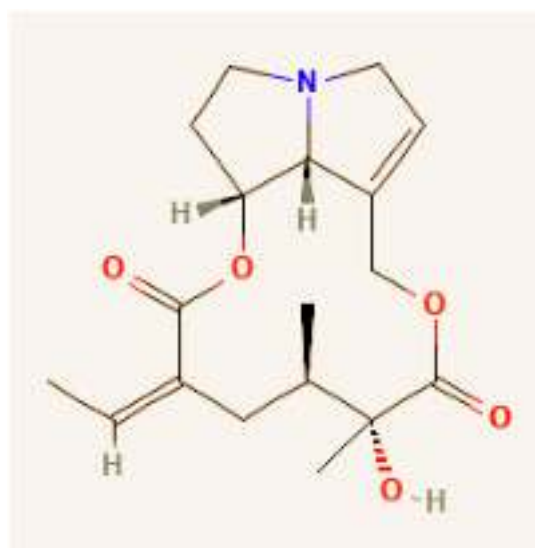
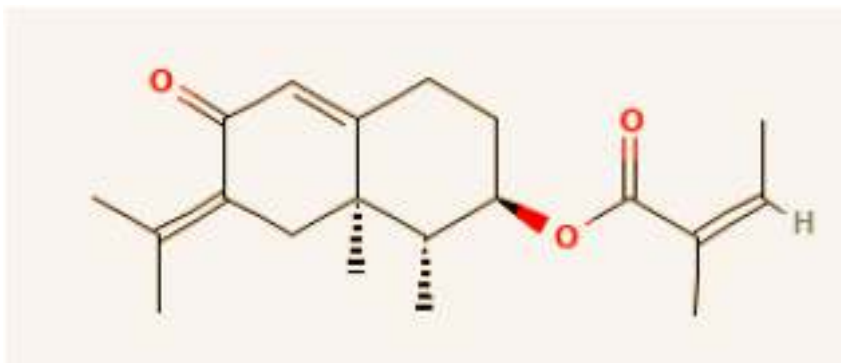
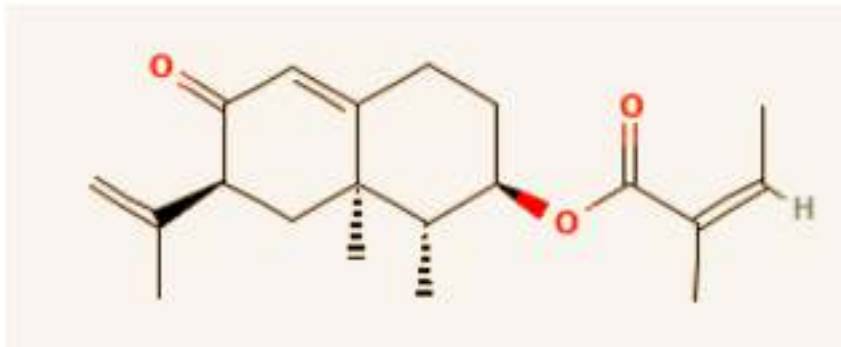
Rod *Petasites* L. (lopuh) obuhvaća zeljaste višegodišnje biljke iz porodice *Asteraceae* s debelim, puzavim, podzemnim podankom i velikim klobučarskim listovima (25). Rod se sastoji od 19 vrsta, isključujući podvrste i varijetete (26). Najčešća vrsta lopuha, *P. hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb., rasprostranjena je diljem Europe, Azije i Sjeverne Amerike (slika 4). Obično se nalazi na vlažnim mjestima kao što su močvarno tlo, vlažne šume, uz rijeke i/ili potoke. Može narasti do 1 m visine. Cvjetovi su skupljeni u glavice i tvore metličaste ili grozdaste sekundarne cvatove. Svojte lopuha najčešće se razlikuju po boji cvjetova; veličini, obliku i dlakavosti listova; rebrastim peteljka te veličini i obliku ljuskastih listova na cvjetnim stapkama. Tijekom cvatnje listovi se rašire dosežući promjer do 60 cm. Razmnožava se dijeljenjem podanka tijekom ranog proljeća (27).



Slika 4. Rasprostranjenost vrste *P. hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb.; označeno zelenom bojom (<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:237374-1>)

1.4. Biološki aktivne tvari običnog lopuha

Kemijski sastav običnog lopuha karakteriziraju seskviterpeni (osobito petazin, izopetazin i neopetazin), srodni seskviterpenski laktoni (bakenolidi i eremopetazitenini) i pirolizidinski alkaloidi, npr. senecionin (28), eterična ulja, flavonoidi, trjeslovine, sluzi, triterpenski saponini (27) i inulin (29). Strukture odabranih sastavnica prikazuje slika 5.

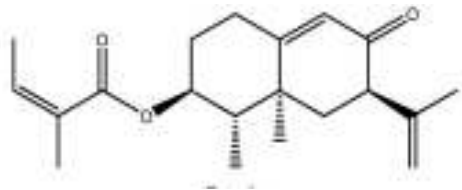


Slika 5. Odabrane sastavnice običnog lopuha
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=>)

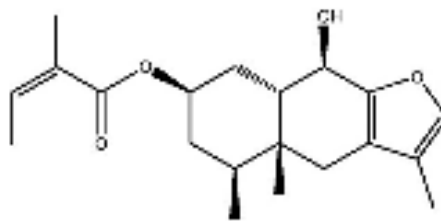
1.4.1. Seskviterpeni

U rodu *Petasites* identificirano je više od 200 različitih seskviterpenskih spojeva koji se mogu svrstati u tri glavne skupine: eremofilanski, furanoeremofilanski i bakenolidni tip. Većina seskviterpena eremofilanskog tipa prisutnih u lopuhu zajednički se nazivaju *petazini*, a to su esteri petazola, izopetazola ili neopetazola s 2-metilbut-2-enskom kiselinom (angeličnom kiselinom) ili 3-metilsulfanilprop-2-enskom kiselinom. Seskviterpeni furanoeremofilanskog tipa nastaju oksidacijom i ciklizacijom iz prethodnog tipa seskviterpena, dok bakenolidi imaju *cis*-hidrindansku strukturu s β -metilen- γ -butirolaktonskom ostatkom. Dokazano je da obični lopuh sadrži i eremofilane (npr. petazin, izopetazin, neopetazin, S-petazin, izo-S-petazin, neo-S-petazin, 8 β -H-eremofilanolid) i furanoeremofilane (npr. furanoeremofilan, 9-hidroksifuranoeremofilan, furanopetazin, 2-senecioilfuranopetazol, 2-tigloilfuranopetazol i 2-metiltioakriloilfuranopetazol) (30 – 32).

Podanak (*Petasitidis rhizoma*) i listovi (*Petasitidis folium*) običnog lopuha koriste se u ljekovite svrhe. Glavni biološki aktivni spojevi prisutni u podanku i listovima klasificirani su kao seskviterpenski esteri petazina i furanopetazina (slika 6). Novotny i njegovi suradnici prvi su pretpostavili da postoje dva kemotipa te vrste – petazin i furanopetazin (33). Usporedne strukture petazina i furanopetazina prikazuje slika 6. Potencijal za primjenu u fitofarmaciji pripisuje se petazinskom kemotipu (34). Sadržaj seskviterpena u tom kemotipu ovisi o dijelovima biljke, vremenu berbe i geografskom podrijetlu biljnog materijala (31). Rezultati HPLC-analize pokazali su da su petazin, izopetazin, neopetazin, S-petazin, izo-S-petazin, neo-S-petazin glavne sastavnice podanka koji pripada petazinskom kemotipu (32).



Petazin C₂₀H₂₈O₃



Furanopetazin C₂₀H₂₈O₄

Slika 6. Usporedne strukture petazina i furanopetazina (33)

Plinskom kromatografijom, uz detekciju plamenom ionizacijom i spektrometrijom masa, ispitan je sastav eteričnog ulja svježih listova, cvjetnih stabljika i podanka različitih hrvatskih populacija *Petasites hybridus* (L.) G.Gaertn., B.Mey. & Scherb. i *Petasites albus* (L.) Gaertn. Oksidirani seskviterpeni identificirani su kao glavne sastavnice eteričnih ulja dobiveni metodom hidrodestilacije, uključujući bisabola-2,10-dien-1-on i fukinanolid (bakenolid A), eremofilen i β-eudesmol (34).

Istražen je sastav eteričnog ulja izoliranog iz listova i podanka vrste *P. hybridus* ssp. *ochroleucus* s područja Balkana i njegovi biološki učinci. U eteričnom ulju listova identificirane su 42 sastavnice, među kojima je prevladavao fukinanolid (33,42 %). Eterično ulje izolirano iz podanka sadržavalo je 60 sastavnica, od kojih je nonenal bio najzastupljeniji (11,23 %). Analiza je pokazala nisku koncentraciju izopetazina (3,9 %) i značajne udjele seskviterpenskih laktona u eteričnom ulju podanka. U ispitanim eteričnim uljima toksični pirolizidinski alkaloidi bili su ispod granice detekcije (35).

1.4.2. Pirolizidinski alkaloidi

Toksikološki su važna skupina spojeva u ekstraktima vrsta roda *Petasites* pirolizidinski alkaloidi i njihovi N-oksadni derivati. Pirolizidinski alkaloidi poznati su po hepatotoksičnim,

kardiotoksičnim, pneumotoksičnim i nefrotoksičnim svojstvima. S obzirom na to da su pirolizidinski alkaloidi postojani mutageni i kancerogeni spojevi, zdravstveni autoriteti reguliraju njihov udio u hrani, biljnim drogama i dodacima prehrani (36).

Pirolizidinski alkaloidi nalaze se u podancima i stabljikama običnog lopuha, dok ih lisni pupoljci i listovi mogu sadržavati samo u tragovima. Ekstrakcija dijelova biljke s ograničenim sadržajem pirolizidinskih alkaloida, poput korijena i listova, najčešće se provodi nepolarnim otapalima poput kloroforma ili superkritičnog CO₂. Ta otapala selektivno ekstrahiraju seskviterpene, a vrlo polarni pirolizidinski alkaloidi ekstrahiraju se samo u tragovima (37). Prije deset godina, Europska agencija za lijekove objavila je prošireno izvješće o toksičnosti pirolizidinskih alkaloida i njihovim implikacijama na biljne lijekove, prepoznajući pirolizidinske alkaloidne kao veliku opasnost za javno zdravlje te potrebu strogog ograničavanja njihove prisutnosti u biljnim lijekovima. No, postoji određeni nedostatak konsenzusa, pri čemu neke zemlje poput Belgije i Austrije provode „načelo nulte tolerancije“ po pitanju sadržaja pirolizidinskih alkaloida u biljnim lijekovima za unutarnju primjenu, dok druge zahtijevaju vrlo niske granice. Primjerice, u Njemačkoj je najveća dnevna doza za unutarnju upotrebu pirolizidinskih alkaloida i njihovih N-oksida ograničena na 1 µg u trajanju od 6 tjedana godišnje ili 0,1 µg bez vremenskog ograničenja primjene (38). U Nizozemskoj konačni proizvod mora sadržavati manje od 1 µg/L. Svjetska zdravstvena organizacija također procjenjuje maksimalnu dnevnu izloženost pirolizidinskim alkaloidima od 10 µg/kg tjelesne mase kao potencijalno toksičnu (37). Simptomi hepatitisa povezanog s primjenom pripravaka koji sadrže pirolizidinske alkaloidne jesu: neuobičajen umor; slabost ili nedostatak apetita povezan s naglim, ali nenamjernim gubitkom tjelesne mase; žutica (žućkasta pigmentacija kože i/ili bijelog dijela očiju; tamni urin; svijetla stolica te bolovi u truhu, grčevi, mučnina i/ili povraćanje (39).

Zbog svega navedenog, sadržaj pirolizidinskih alkaloida u pripravcima običnog lopuha ograničava njihovu medicinsku primjenu. Toksičnost tih alkaloida navela je znanstvenike da

razvijaju sve naprednije odgovarajuće analitičke metode detekcije i postupke uklanjanja pirolizidinskih alkaloida tijekom proizvodnog procesa (40).

1.5. Primjena biljnih pripravaka običnog lopuha

Povijesni podaci pokazuju da se biljni pripravci vrste *P. hybridus* primjenjuju u tradicionalnoj europskoj medicini više od 900 godina za liječenje širokog spektra oboljenja (35). Podanak s korijenom (*Petasitidis rhizoma cum radicibus*) i listovi (*Petasitidis folium*) tradicionalno se koriste za liječenje spastičnog kašlja, bronhitisa, astme, dismenoreje, hipertenzije, ulkusa, gubitka apetita, kao i upalnih bolesti probavnog i urogenitalnog sustava (33). Suvremena terapijska primjena običnog lopuha koja je potkrijepljena znanstvenim dokazima uključuje prevenciju i liječenje migrenoznih glavobolja i alergijskog rinitisa (37).

Komercijalni pripravci običnog lopuha u obliku kapsula, prašaka, tinktura i mekih tableta danas su dostupni u mnogim zemljama diljem svijeta. Pacijente treba savjetovati da koriste isključivo proizvode od običnog lopuha koji su certificirani i označeni kao „PA-free“. Tijekom primjene biljnog pripravka preporučuje se praćenje funkcije jetre (AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin) zbog potencijalne hepatotoksičnosti uzrokovane kontaminacijom pirolizidinskim alkaloidima (41).

1.5.1. Mjere opreza

Primjena običnog lopuha kontraindicirana je u pacijenata koji koriste antikolinergičke lijekove i biljne pripravke. Ne preporučuje se trudnicama i dojiljama, osobama s poznatom alergijskom osjetljivošću na biljke iz roda *Petasites* te osobama koje uzimaju antikoagulanse, barbiturate ili lijekove za snižavanje šećera u krvi. Budući da nema istraživanja koja utvrđuju sigurnosne kriterije u djece mlađe od šest godina, trudnica i dojilja, ne preporučuje se njegovo korištenje u tim skupinama (42).

1.6. Biljni pripravci s ekstraktom korijena običnog lopuha

Tvrtka Weber & Weber jedan je od vodećih proizvođača naturopatskih lijekova iz područja fitoterapije, homeopatije, mikrobiotike i mikronutrijenata u Njemačkoj, a na tržištu su više od 60 godina (43). Od 1972. godine do srpnja 2009. godine biljni lijek s ekstraktom korijena običnog lopuha u kapsulama Petadolex® uzimalo je više od milijun ljudi koji pate od migrene te se smatrao standardom u prevenciji migrene. Postupak prilagodbe sredstva za ekstrakciju u kojem je diklormetan zamijenjen superkritičnim CO₂, bio je razlog gubitka odobrenja za stavljanje na tržište prije 20 godina. Bez obzira na analitičku usporedivost, Njemački savezni zavod za lijekove i medicinske proizvode procijenio je CO₂-ekstrakt kao novu djelatnu tvar (44). Od godine 1997. Petadolex® se u Sjedinjenim Američkim Državama primjenjuje kao dodatak prehrani (45). Na brazilskom tržištu biljni lijek s ekstraktom korijena u prodaji indiciran je za preventivno liječenje migrene. Biljni lijek Petamig® farmaceutske tvrtke Herbarium sadrži 50 mg ekstrakta, a ističe se njegovo antinociceptivno, protuupalno i antispazmodičko djelovanje, što dovodi do smanjenja učestalosti i intenziteta epizoda migrene. Bez prethodnog savjeta liječnika, trudnicama i djeci mlađoj od 6 godina zabranjena je upotreba biljnog lijeka Petamig®. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama. Do danas nema izvješća o interakcijama s lijekovima, dok se u slučaju preosjetljivosti na proizvod preporučuje prekid njegova korištenje i razgovor s liječnikom. Odraslim osobama preporučuje se uzimati ga kroz usta (peroralno) 2 – 3 puta dnevno po jednu kapsulu, a djeci iznad 6 godina 1 – 2 puta dnevno po jednu kapsulu. Kao vrlo česte nuspojave navode se gastrointestinalni poremećaji (mučnina, blagi proljev, bolovi u trbuhu i regurgitacija te podrigivanje i osjećaj gorčine u ustima). Biljni lijek izdaje se isključivo na liječnički recept (46, 47).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Migrena je najčešća primarna paroksizmalna glavobolja koja uzrokuje umjerenu do jaku bol i često je popraćena iscrpljujućim neurološkim simptomima. To je multifaktorski moždani poremećaj s epizodnim manifestacijama, koji pogađa oko 12 % svjetske populacije (12). Migrena je veliki javnozdravstveni izazov te se procjenjuje kao vodeći uzrok radne i drugih vrsta nesposobnosti. Iako se kod migrene koriste različiti lijekovi, većina njih ne daje očekivane ishode liječenja u svih bolesnika, a mogu uzrokovati i neželjene učinke (48). Uz postojeću konvencionalnu terapiju za učinkovitije i prihvatljivije pristupe liječenju pacijenti zahtijevaju integraciju komplementarnih tretmana. Mnogi se pacijenti okreću uporabi ljekovitog bilja, biljnih lijekova i dodataka prehrani u svrhu prevencije i liječenja migrene, u suglasju sa sve brojnijim nekliničkim i kliničkim dokazima o njihovoj učinkovitosti (49). Dosadašnja klinička istraživanja pokazala su antimigrensko djelovanje malog broja biljnih vrsta i njihov potencijal primjene u praksi. Među njima se posebice ističe obični lopuh – *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb. (12). Stoga je cilj ovog specijalističkog rada pružiti pregled znanstvenih spoznaja o bioaktivnim sastavnicama običnog lopuha i mehanizmu antimigrenskog djelovanja te učinkovitosti i sigurnosti njegove primjene.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

U ovom radu teorijskog karaktera korištena je stručna i znanstvena literatura vezana uz mogućnost primjene običnog lopuha – *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb. u profilaksi i liječenju migrene. Podaci su prikupljeni iz različitih izvora, od dostupnih knjiga iz područja medicine, farmacije i botanike, preko znanstvenih članaka do internetskih stranica. Odabrani znanstveni članci rezultat su pretraživanja bibliografskih baza podataka poput PubMed, Scopus, ScienceDirect i Cochran. Prikupljeni podaci o nekliničkim i kliničkim ispitivanjima običnog lopuha vezanih uz migrenu, detaljno su proučeni i sistematično prikazani.

3.1. Klinička ispitivanja antimigrenskog učinka običnog lopuha

Ispitivanja učinkovitosti patentiranog ekstrakta običnog lopuha (Petadolex®) u prevenciji i liječenju migrene proizvođača Weber & Weber GmbH & Co, KG iz Njemačke procijenjeno je u nekoliko kliničkih ispitivanja u djece i odraslih osoba.

1) Provedeno je randomski, kontrolirano je *placebom* te je djelomično dvostruko slijepo ispitivanje paralelnih skupina koje se sastojalo od tretmana ekstraktom podanka običnog lopuha i *placeba* te psihoterapijskog tretmana pomoću glazbe (50). Cilj studije bio je procijeniti učinkovitost biljnog pripravka Petadolex® i glazbene terapije u djece osnovnoškolske dobi, s migrenom. Studija je provedena u Sveučilišnoj bolnici Heidelberg na 58 djece u dobi od 8 do 12 godina, obaju spolova. U ispitivanoj i *placebo*-skupini bilo je 19 ispitanika, a u skupini za terapiju glazbom bilo ih je 20. Studija je trajala od kolovoza 2001. do rujna 2002., s dodatnom procjenom od šest mjeseci nakon završetka tretmana. Kriteriji za uključivanje u studiju bili su sljedeći: prva migrena najmanje godinu dana prije početka studije te prijavljivanje, u prosjeku, dva ili više napadaja migrene u razdoblju od tri mjeseca (utvrđeno retrospektivno) i dva mjeseca od početne vrijednosti (određeno prospektivno). Kriteriji isključenja iz studije bili su: uzimanje profilaktičkih lijekova za migrenu tri mjeseca prije probira, dodatne nemigrenske vrste glavobolja više od 6 dana u mjesecu, uzimanje analgetika 10 ili više dana u mjesecu, zlouporaba alkohola/droga, neuroleptika ili antidepresiva unutar tri mjeseca prije probira i/ili alergija na sastojke ekstrakta podanka običnog lopuha. Doziranje ekstrakta odvijalo se na sljedeći način: 28 tjedana (8 tjedana uvodna faza, 12 tjedana terapijska faza, 8 tjedana postterapijska faza) + faza praćenja tijekom 8 tjedana. Na početku terapijske faze djeca u dobi 8 – 9 godina dobivala su jednu kapsulu dva puta dnevno (50 mg/d), a djeca 10 – 12 godina dobivala su dvije kapsule dva puta dnevno (100 mg/dan), neprekidno tijekom 8 tjedana. Učinkovitost je procijenjena na liječničkom pregledu nakon 8 tjedana liječenja koje su sprovodili liječnik, dijete i roditelji. Ako su dijete i roditelji izvijestili o zadovoljavajućem smanjenju napadaja glavobolje i izvješće je

bilo u skladu s dnevnikom glavobolja, doziranje biljnog pripravka Petadolex® bilo je nepromijenjeno i konstantno tijekom posljednja 4 tjedna liječenja. Ako nije došlo do smanjenja glavobolje ili je ono bilo slabo, doza je podignuta na 75 mg/dan za djecu 8 – 9 godina te na 150 mg/dan za djecu 10 – 12 godina. Doziranje *placebo*-kapsulama provedeno je analogno s „povećanjem doze“ nakon 8 tjedana u slučaju nedovoljnog ublažavanja glavobolje. Nefarmakološki pristup toj studiji bio je glazbena terapija koja se odvijala u 12 tjednih pojedinačnih sastanaka za dijete te mjesečnih obiteljskih sastanaka za dijete i njegove roditelje tijekom čitava procesa. Ukupna stopa odustajanja između randomizacije i kontrole, 6 mjeseci kasnije (48. tjedan) bila je 20,6 % (trinaestero od njih ukupno šezdeset i troje).

Analiza podataka ispitanika koji su završili odgovarajuću fazu ispitivanja pokazala je da je tijekom postterapijske faze samo glazbena terapija bila bolja od *placeba* ($p = 0,005$). U razdoblju praćenja, terapija glazbom ($p = 0,018$) i terapija biljnim pripravkom ($p = 0,044$) bile su učinkovitije u odnosu na *placebo*. Sve su skupine pokazale znatno smanjenje učestalosti napadaja. Frekvencija nuspojava bila je vrlo slična kao pri uzimanju biljnog pripravka Petadolex® i *placeba*, s tendencijom većeg smanjenja u glazbenoj terapijskoj skupini. U skupini koja je primala Petadolex® najčešće tegobe bili su gastrointestinalni i dermalni/alergijski simptomi. Među ostalim nuspojavama prijavljeni su bol, vrtoglavica, umor i astmatične tegobe. Simptomi su općenito bili blagi, a rutinske laboratorijske procjene pokazale su prolazno blago povišenje jetrenih enzima u dva pacijenata iz skupine koja je uzimala Petadolex® i tri pacijenata iz *placebo*-skupine. Zaključak govori u prilog biljnom lijeku Petadolex® i terapiji glazbom kao obećavajućim pristupima u prevenciji pedijatrijske migrene.

2) U razdoblju između travnja 1998. godine i srpnja 2002. godine provedena je multicentrična prospektivna otvorena studija čiji je cilj bio istražiti ulogu ekstrakta podanka običnog lopuha kod prevencije migrene u djece i adolescenata s teškim migrenama (51). Studija je provedena u pet pedijatrijskih klinika i 13 ordinacija, a bilo je uključeno 108 pacijenata obaju spolova (29

djece u dobi od 6 do 9 godina i 79 adolescenata u dobi od 10 do 17 godina). Kriteriji za uključivanje u studiju bili su sljedeći: trajanje migrene najmanje jednu godinu te najmanje tri napadaja migrene mjesečno tijekom tri mjeseca prije ispitivanja i/ili postojanje značajne ozbiljnosti i trajanja napadaja (najmanje od pola do jednog dana). Kriteriji isključenja bili su: uporaba profilaktičkih lijekova protiv migrene unutar tri mjeseca prije početka ispitivanja te povijest učinkovitog liječenja s pripravkom običnog lopuha ili ozbiljnom popratnom bolešću koja može poremetiti procjenu. Terapija, provedena i u djece i u adolescenta, uključivala je uzimanje kapsula Petadolex® od 25 mg tijekom četiri mjeseca. Tijekom terapije kapsule su uzimali dva puta dnevno, ujutro i navečer, uz obrok. Doziranje je sprovedeno prema preporukama za doziranje: 2×1 kapsula dnevno (6 – 9 godina) tijekom 1 – 2 mjeseca ili 2×2 kapsule dnevno (10 – 17 godina) tijekom 3 – 4 mjeseca. U osoba s pozitivnim učinkom terapije nastavili su s jednakim doziranjem, a u ostalih je doza povećana na 3×1 kapsulu (6 – 9 godina) i 3×2 kapsule (10 – 17 godina).

Smanjenje učestalosti napadaja migrene za najmanje 50 % prijavilo je 77 % pacijenata. Učestalost napadaja smanjena je za 63 %, a 91 % pacijenata osjetio je značajno ili barem malo poboljšanje nakon četiri mjeseca liječenja. Oko 90 % liječnika i pacijenata izvijestilo je o poboljšanom zdravstvenom stanju ispitanika i napretku liječenja. Nuspojave su uočene u 7,4 % ispitanika, a najčešće su uključivale podrigivanje. Iz prethodno navedenog može se zaključiti da bolesnici liječeni tijekom četiri mjeseca s 50 – 150 mg biljnog pripravka Petadolex® nisu imali ozbiljne nuspojave te da nije došlo do prijevremenog prekida terapije. S obzirom na rezultate ispitivanja, ustanovljeno je da biljni pripravak Petadolex® pokazuje potencijal za učinkovitu i dobro podnošljivu profilaksu migrene u djece i tinejdžera.

3) Napravljena je neovisna ponovna analiza izvornih podataka randomizirane, *placebom* kontrolirane studije paralelnih skupina o učinkovitosti i podnošljivosti biljnog lijeka Petadolex® za profilaksu migrene, zbog uočenih nedostataka izvornog protokola i provedenih

analiza. Studija je sprovedena u razdoblju između 1993. i 1995. godine. U kliničkom istraživanju sudjelovalo je 60 osoba u dobi od 18 do 60 godina, obaju spolova (28 muškaraca, 32 žene) te su 33 bolesnika raspoređena u ispitivanu, a njih 27 u *placebo*-skupinu. Kliničko istraživanje provedeno je u Njemačkoj na odjelu neurologije. Podatke su prikupljali tako da su u dnevnik bilježili broj, intenzitet (procijenjen vizualnom analognom ljestvicom od 1 do 10), trajanje napadaja migrene, popratne simptome te uzimanje lijekova za akutnu migrenu. Prilikom svakog posjeta ispitanici su dobivali spomenuti pripravak i dnevnik za sljedeća četiri tjedna tretmana. Kriteriji za uključivanje u studiju bili su: napadaji migrene unatrag najmanje jedne godine, najmanje tri napadaja migrene mjesečno unutar posljednja tri mjeseca i najmanje dva napadaja u četverotjednoj uvodnoj fazi bez lijeka koji se istražuje. Bolesnike su pregledavali u intervalima od četiri tjedna. Kriteriji isključenja bili su: liječenje lijekovima koji učinkovito djeluju na migrenu unutar četiri tjedna prije početka uvodne faze i redovito uzimanje analgetika dulje od 12 dana mjesečno. U razdoblju od 12 tjedana pacijenti su uzimali 2 x 50 mg standardiziranog ekstrakta podanka običnog lopuha (Petadolex®).

Rezultati su pokazali da se prosječna učestalost napadaja migrene tijekom tri mjeseca smanjila s početna 3,4 napadaja na njih 1,8 po mjesecu ($p = 0,0024$) u skupini koja je primala ispitivani biljni pripravak te s 2,9 napadaja na njih 2,6 po mjesecu u *placebo*-skupini. Stopa odgovora (poboljšanje učestalosti migrena $\geq 50\%$) bila je 45 % u skupini koja je primala ispitivani biljni pripravak i 15 % u skupini koja je primala *placebo*. Zabilježena je i dobra podnošljivost ispitivanog biljnog pripravka. Petadolex® u dozi od 75 mg bio je učinkovitiji (45 %) od *placeba* (28 %) u smanjenju učestalosti napadaja migrene u odnosu na početnu vrijednost ($p = 0,005$). Nadalje, također je bio učinkovitiji u smanjenju učestalosti napadaja u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s ekstraktom u dozi od 50 mg (32 %; $p = 0,04$). Zaključeno je da bi terapija biljnim pripravkom Petadolex® mogla biti učinkovita u prevenciji migrene (52).

4) Lipton i suradnici (53) proveli su dvostruko slijepu, randomiziranu, *placebom* kontroliranu studiju s tri paralelne skupine. Uspoređivala se učinkovitost biljnog pripravka Petadolex® u odnosu na *placebo*. Cilj studije bio je procijeniti kliničku učinkovitost standardiziranog ekstrakta podanka običnog lopuha u prevenciji migrene. Studija je provedena 2004. godine u devet centara primarne zdravstvene zaštite i specijalnih centara u Sjedinjenim Američkim Državama i Njemačkoj. U studiju je bilo uključeno 245 pacijenata, međutim, 23 sudionika bila su isključena prije randomizacije. Tijekom četveromjesečne faze tretmana odustalo je 26 pacijenata, a jedan je isključen zbog kršenja protokola. Stoga su u procjenu učinkovitosti bila uključena 202 sudionika u dobi od 16 do 65 godina, obaju spolova. Biljni pripravak u dozi od 50 mg dva puta dnevno primao je 71 ispitanik, njih 68 uzimalo je dva puta dnevno po 75 mg a 63 ispitanika bila su u *placebo*-skupini. Tijekom četiri mjeseca tretmana učestalost napadaja migrene u ispitivanim skupinama smanjena je za 36 % (Petadolex® 2 x 50 mg), 48 % (Petadolex® 2 x 75 mg) te 26 % (*placebo*). Udio pacijenata s ≥ 50 %-tnim smanjenjem učestalosti napadaja nakon četiri mjeseca bio je 68 % za pacijente u skupini koja je primala Petadolex® 2 x 75 mg i 49 % za one u *placebo*-skupini ($p < 0,05$).

Najčešće su prijavljene nuspojave koje bi mogle biti povezane s primjenom biljnog pripravka blage gastrointestinalne smetnje, pretežno podrigivanje. Rezultati su pokazali da je Petadolex® primijenjen dva puta dnevno po 75 mg učinkovitiji od *placeba* te da se dobro podnosi kao preventivna terapija migrenskih glavobolja. Suprotno tome, u dozi 2 x 50 mg nije značajno učinkovitiji od *placeba*. Dobrim ishodom kliničkog ispitivanja lijeka smatra se kada polovina pacijenata postigne smanjenje učestalosti napadaja migrene za 50 %. Stoga je zaključeno da provedena studija podupire primjenu biljnog pravka Petadolex® u prevenciji migrene.

5) Rezultati randomizirane, paralelne, *placebom* kontrolirane, dvostruko slijepe kliničke studije sa superkritisnim CO₂-ekstraktom s podanka običnog lopuha objavljeni su 2000. godine, a

učinkovitost i toleranciju CO₂ ekstrakta u profilaksi migrene istražili su Grossman i Schmidramsl (54).

U studiju je bilo uključeno ukupno 60 pacijenata obaju spolova (28 muškaraca, 32 žene), a 58 ih je završilo studiju. Prema randomizacijskom popisu, 33 bolesnika (prosječne dobi 28,6 ± 9,6 godina) raspoređena su u ispitivanu skupinu, a 27 njih (prosječna dob 29,8 ± 8,5) u skupinu s *placebom*. Studija se provodila na Odjelu za neurologiju Gradske bolnice München-Harlaching. Prije uključivanja u studiju, 42 pacijenta uzimala su lijekove protiv akutne migrene, 15 je pacijenata prije koristilo profilaktičke tretmane, međutim, nitko prethodno nije koristio ispitivani ekstrakt Petadolex®. Uvodna faza bez probnog lijeka trajala je četiri tjedna, nakon čega su tijekom 12 tjedana ispitanici uzimali Petadolex® ili *placebo*, dvije kapsule dva puta dnevno. Svaka kapsula ispitivanog biljnog pripravka sadržavala je 25 mg patentiranog CO₂ ekstrakta podanka običnog lopuha. U usporedbi s početnom vrijednošću, napadaji migrene smanjili su se za najviše 60 %. Smanjenje napadaja migrene u skupini koja je primala biljni pripravak bilo je statistički značajno u usporedbi s *placebom* ($p < 0,05$). Uočena je dobra podnošljivost biljnog pripravka te nisu prijavljeni nikakve neželjene nuspojave. S obzirom na navedeno, zaključeno je da pacijenti s migrenom mogu imati koristi od profilaktičkog liječenja ekstraktom običnog lopuha.

3.2. Sigurnost primjene običnog lopuha

Pregledni rad koji su napisali Danesch i Rittinghausen (55) govori u prilog sigurnosti primjene ekstrakta podanka običnog lopuha standardiziranog na udio petazina od najmanje 15 %. Patentirani postupak izrade ekstrakta udovoljava zahtjevima „dobre proizvođačke prakse“ te su iz ekstrakta uklonjeni toksični pirolizidinski alkaloidi na razinu ispod 0,08 ppm koja predstavlja donju granicu detekcije. Stoga nema ograničenja doze i razdoblja primjene koji su povezani s potencijalnom toksičnošću pirolizidinskih alkaloida.

Provedeno je nekoliko studija toksičnosti na Wistar štakorima. Ustanovljene su vrijednosti $LD_{50} \geq 2,5$ g/kg tjelesne mase za jednu oralnu te LD_{50} oko 1 g/kg tjelesne mase za jednu intraperitonealnu dozu, koje su 833 – 1250, odnosno 333 – 500 puta veće od preporučenih doza za primjenu u ljudi. Osim akutne toksičnosti, provedeno je i ispitivanje kronične toksičnosti za razdoblje primjene od 26 tjedana, uz poštivanje relevantnih nacionalnih i međunarodnih direktiva i smjernica. Nisu ustanovljeni neželjeni učinci za doze koje su značajno veće i na „sigurnoj udaljenosti“ od preporučenih doza za primjenu u ljudi.

Nadalje, u ovom preglednom radu autori se referiraju na nekoliko kliničkih istraživanja u kojima je podrigivanje zabilježeno kao jedina nuspojava primjene ekstrakta. U dvije studije, od 187 pacijenata s migrenom koji su primali 100 – 150 mg ekstrakta na dana tijekom tri mjeseca, 20 % ispitanika iskusi je podrigivanje, a 90 % njih izjasnilo se da su izvrsno ili dobro podnosili pripravak. U druge dvije studije sa 188 ispitanika, sedam ih je prijavilo podrigivanje, dvoje ih se žalilo na neugodan miris i okus, a u jednom je slučaju prijavljen kožni osip. Uz to, te su studije pokazale dobru podnošljivost ekstrakta u dnevnim dozama 50 – 150 mg u djece od 6 godina.

Dokumentiranje spontanijh prijava nuspojava pri primjeni standardiziranog ekstrakta običnog lopuha započelo je 1976. godine. Proizvođač ekstrakta je do 30. lipnja 2002. godine zaprimio

75 prijava o sumnji na nuspojave u Njemačkoj te 18 prijava iz drugih zemalja, što ukazuje da je učestalost sumnji na nuspojave 0,022%. Samo je 19 sumnji na nuspojave uzročno povezano s primjenom ekstrakta, a 8 prijava okarakterizirano je kao moguće nuspojave. S obzirom na navedeno, nuspojava koja se najčešće prijavljivala može se ocijeniti kao „vrlo rijetka“ te se patentirani ekstrakt običnog lopuha može smatrati dobro podnošljivim i sigurnim za primjenu kod migrene.

4. RASPRAVA

Migrena je kronična bolest koja se svrstava među najčešće neurološke bolesti. Veliki je javnozdravstveni problem jer smanjuje kvalitetu života te financijski opterećuje pojedinca i društvo, a procjenjuje se kao vodeći uzrok radne i drugih vrsta nesposobnosti u osoba mlađih od 50 godina (48, 56). Migrena pogađa oko 12 % svjetske populacije, često započinje u djetinjstvu te njezina učestalost raste u dobi 22 – 55 godina. U žena je češća nego u muškaraca, primjerice, u SAD-u je omjer između muškarca i žena 3 : 1, s tendencijom recidiva u obiteljima (57). Glavni su simptomi ponavljajuće glavobolje umjerenog do jakog intenziteta karakterizirane jednostranom i pulsirajućom boli koja se s fizičkom aktivnošću pogoršava. Pojavljuju se i prateći simptomi poput mučnine te osjetljivosti na svjetlo, zvuk i mirise. Simptomi koji uglavnom traju 4 – 72 sata značajno utječu na kvalitetu života pojedinca i obitelji, a liječenje ovisi o učestalosti, trajanju i jačini napadaja. Analgetici (NSAR, paracetamol, opioidni analgetici) koriste se kod blagih do umjerenih akutnih stanja. U bolesnika u kojih se blagi napadaji migrene pretvaraju u jake ili su od početka jaki, preporučuju se triptani, selektivni agonisti serotoninskih 1B/1D receptora. U slučajevima kad učestali napadaji migrene remete dnevne aktivnosti unatoč akutnom liječenju, uvodi se preventivna terapija koja može uključivati amitriptilin, β -blokator ili topiramat (58). Istraživanje u šest europskih zemalja pokazalo je da triptane koristi 3 – 22 % bolesnika, a lijekove u preventivnoj terapiji 2 – 14 % njih (59).

Bez obzira na terapijske mogućnosti i nove znanstvene spoznaje o patogenezi te bolesti, još uvijek nisu postignuti zadovoljavajući ishodi liječenja migrene. Rizik od nuspojava povezanih sa sintetskim lijekovima za migrenu može utjecati na suradljivost pacijenata. Postoji velika potreba za preventivnim liječenjem migrene kako bi se smanjila učestalost napadaja i spriječilo napredovanje bolesti. Stoga je sve prihvatljiviji integralni pristup koji razmatra i nefarmakološke mjere u prevenciji i liječenju migrenskih glavobolja (49).

Jedan od najstarijih oblika prevencije i liječenja migrenskih glavobolja uključuje primjenu ljekovitih biljnih pripravaka. Petadolex® je jedini ekstrakt običnog lopuha kojemu je klinički procijenjen potencijal za prevenciju i liječenje migrene pa usporedba s drugim ekstraktima običnog lopuha nije moguća. Ekstrakcija bioaktivnih sastavnica superkritičnim CO₂ ističe se kao najbolji način izrade ekstrakta s obzirom na to da se u tako dobivenim ekstraktima pirolizidinski alkaloidi, koji su potencijalno hepatotoksični i kancerogeni, nalaze ispod granice detekcije (60).

Provedena klinička istraživanja ukazuju na veliki potencijal standardiziranog ekstrakta običnog lopuha u profilaksi migrene u djece, tinejdžera i odraslih te sigurnost njegove primjene u dozi 50 – 150 mg dnevno (50 – 55). Učinkovitost običnog lopuha u sprječavanju glavobolja i migrena proizlazi iz njegova protuupalnog i spazmolitičnog učinaka (61). On sadrži aktivne komponente poznate kao petazin koje potiču opuštanje glatke muskulature, osobito u stjenkama cerebralnih krvnih žila. Istraživanja pokazuju da ekstrakt inhibira aktivnost ciklooksigenaze-2 (COX-2), enzima koji ubrzava oslobađanje prostaglandina, kemijskih glasnika s ključnom ulogom u poticanju upale. Poznato je da inhibicija COX-2 ublažava bol i upalu (62). Dodatno, petazin smanjuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija, što pomaže pri opuštanju i širenju krvnih žila, omogućujući slobodniji protok krvi u mozak (63).

5. ZAKLJUČCI

Klinička istraživanja ekstrakta običnog lopuha – *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Schreb., ukazala su na potencijal njegove primjene u prevenciji migrene. Ekstrakt podanka Petadolex® dobiva se patentiranim postupkom ekstrakcije superkritičnim CO₂ što ga standardizira na udio seskviterpena petazina i izopetazina od najmanje 15 %, u kojem je udio pirolizidinskih alkaloida reducirana na < 0,08 ppm. Primjenjuje se u djece i odraslih oralno u preporučenim dnevnim dozama 50 – 150 mg. Nuspojave su vezane za gastrointestinalni sustav, a najviše se ističe podrigivanje.

Odgovornost za antimigrenska svojstva običnog lopuha pripisuje se seskviterpenskim sastavnicama eremofilanskog tipa, preventivno petazinima. Petazin i izopetazin djeluju protuupalno i spazmolitično. Inhibitori su enzima COX-2 te smanjuju sintezu leukotrijena i oslobađanje prostaglandina E₂, kao važnih upalnih medijatora. Antagonisti su L-tipa kalcijevih kanala u glatkim mišićima krvnih žila te uzrokuju vazodilataciju.

Sigurnost je najvažniji aspekt primjene ekstrakta običnog lopuha s obzirom na to da podanak može sadržavati pirolizidinske alkaloidne koji su hepatotoksični i kancerogeni. Stoga se mogu primjenjivati samo oni ekstrakti iz kojih su uklonjene toksične alkaloidne sastavnice, što u prvi plan stavlja potrebu udovoljavanja strogim farmaceutskim kriterijima kakvoće.

Pri primjeni fitopreparata s običnim lopuhom potrebno je voditi računa o rizičnoj primjeni u djece mlađe od šest godina, trudnica i dojilja te u osoba koje uzimaju antikolinergike. Također je važno da se u pacijenata tijekom primjene prate jetrene funkcije zbog potencijalne prisutnosti pirolizidinskih alkaloida.

6. LITERATURA

1. Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018;391(10127):1315-1330.
2. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The premonitory phase of migraine – What can we learn from it?. *Headache* 2015;55(5):609-620.
3. Kissoon NR, Cutrer FM. Aura and other neurologic dysfunction in or with migraine. *Headache* 2017;57(7):1179-1194.
4. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Continuum (Minneapolis)* 2018;24(4, Headache):1023-1031.
5. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria* 2022;54(2):102208.
6. Popisa stanovništva, kućanstava i stanova u Republici Hrvatskoj 2021. godine: Ukupno stanovništvo prema spolu i starosti te etno-kulturalnim obilježjima stanovništva. Dostupno na: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>.; Pristupljeno: 25. travnja 2023.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski znanstveno-statistički ljetopis za 2021. god. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/01/HZSLj_2021.pdf; Pristupljeno: 25. travnja 2023.
8. Ducros A. Genetics of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177(7):801-808.
9. Mathew NT. Pathophysiology, epidemiology, and impact of migraine. *Clin Cornerstone* 2001;4(3):1-17.
10. Henry P. Migraine: epidemiological data, repercussions on daily life and socioeconomic cost. *Pathol Biol (Paris)* 2000;48(7):608-612.

11. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin* 2019;37(4):631-649.
12. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003;112:e1-5.
13. Evers S. Drug treatment of migraine in children: a comparative review. *Paediatr Drugs* 1999;1(1):7-18.
14. Mier RW, Dhadwal S. Primary headaches. *Dent Clin North Am* 2018;62(4):611-628.
15. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache* 2010;50(8):1366-1370.
16. Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, Ossipov MH, Vargas BB. The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Front Neurol* 2022;13:1032103.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
18. Silberstein SD. Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(9):482-489.
19. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48(8):1157-1168.
20. Jančuljak D. Principles of pharmacological treatment of migraine based on scientific evidence. *Medicus* 2021;30(1 Migrena):57-57.

21. Lewis DW, Scott D, Rending V. Treatment of paediatric headache. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(10):1433-1442.
22. Patel PS, Minen MT. Complementary and integrative health treatments for migraine. *J Neuroophthalmol* 2019;39(3):360-369.
23. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in migraine: a summary of existing guidelines for use. *Headache* 2016;56(4):808-16.
24. Monograph. *Petasites hybridus*. *Altern Med Rev* 2001;6(2):207-209.
25. Toman, J. A taxonomic survey of the genera *Petasites* and endocellion. *Folia Geobot Phytotax* 1972;381-406.
26. Hai P, Gao Y, Xiao CG i sur. New sesquiterpenoids from *Petasites japonicus* and *Petasites tricholobus*. *Phytochem Lett* 2018;23:41-45.
27. Ożarowski M, Przystanowicz J, Adamczak A. Phytochemical, pharmacological and clinical studies of *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb. *Herba Pol* 2014;59(4):108-128.
28. Prieto JM. Update on the efficacy and safety of Petadolex®, a butterbur extract for migraine prophylaxis. *Bot Target Ther* 2014;4:1-9.
29. Rogers R. *Herbal allies: My Journey with plant medicine*. North Atlantic Books; 2017, str. 39-49
30. Debrunner B, Neuenschwander M, Brenneisen R. Sesquiterpenes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch.: distribution of sesquiterpenes over plant organs. *Pharm. Acta Helv* 1995;70(2):167-173.

31. Debrunner B, Neuenschwander M. Sesquiterpenes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch.: influence of locations and seasons on sesquiterpene distribution. *Pharm Acta Helv* 1995;70:315-323.
32. Siegenthaler P, Neuenschwander M. Sesquiterpenes from *Petasites hybridus* (Furanopetasin chemovar): separation, isolation and quantitation of compounds from fresh plant extracts. *Pharm. Acta Helv* 1997;57-67.
33. Kulinowski L, Luca SV, Minceva M, Skalicka-Woźniak K. A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of butterbur species (*Petasites* L.). *J Ethnopharmacology* 2022;293:115263.
34. Frišćić M, Jerković I, Marijanović Z, Dragović S, Hazler Pilepić K, Maleš Ž. Essential oil composition of different plant parts from croatian *Petasites albus* (L.) Gaertn. and *Petasites hybridus* (L.) G. Gaertn., B. Mey. & Scherb. (Asteraceae). *Chem Biodivers* 2019;16(3):e1800531.
35. Mihajilov-Krstev T, Jovanović B, Zlatković B i sur. Phytochemistry, toxicology and therapeutic value of *Petasites hybridus* subsp. *ochroleucus* (common butterbur) from the Balkans. *Plants* 2020;9(6):700.
36. Dreger M, Stanisławska M, Krajewska-Patan A, Mielcarek S, Mikołajczak PŁ, Buchwald W. Pyrrolizidine alkaloids – chemistry, biosynthesis, pathway, toxicity, safety and perspectives of medicinal usage. *Herba Pol* 2009; 55(4):127-147.
37. Aydin AA, Zerbes V, Parlar H, Letzel T. The medical plant butterbur (*Petasites*): analytical and physiological (re)view. *J Pharm Biomed Anal* 2013;75:220–229.
38. European Medicines Agency. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations

- regarding contamination of herbal medicinal products with PAs. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids-pas-including-recommendations-regarding-contamination-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine_en.pdf; Pristupljeno: 25. studenog 2023.
39. McLean EK. The toxic actions of pyrrolizidine (senecio) alkaloids. *Pharmacol Rev* 1970;22(4):429-483.
40. Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(9):705-711.
41. Moreira R, Pereira DM, Valentão P, Andrade PB. Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1668.
42. National Toxicology Program. Chemical Information Review Document for Butterbur (*Petasites hybridus*, ext.). Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program 2009. Dostupno na: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/noms/support_docs/butterbur_nov2009.pdf Pristupljeno: 30. studneog 2023.
43. Weber & Weber GmbH. Weber & Weber – Biologische Arzneimittel. Deutschland. Dostupno na: <https://weber-weber.de/>; Pristupljeno: 12. veljače 2024.
44. Weber & Weber GmbH. Information: Petadolex Kapseln. Deutschland. Dostupno na: <https://weber-weber.de/presse/presse-petadolex-kapseln/>; Pristupljeno: 12. veljače 2024.
45. Petadolex® herbal supplement. USA. Dostupno na: <https://www.linpharma.com/products/brain-health/#petadolex>; Pristupljeno: 12. veljače 2024.

46. Petamig® (Herbarium). Brazil. Dostupno na: <https://loja.herbarium.com.br/petamig-30-cps/p>; Pristupljeno: 12. veljače 2024. Accessed February 12, 2024.
47. Herbarium - Laboratório Botânico. PETAMIG – *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb 50,0 mg. Dostupno na: <https://herbarium.com.br/produtos/sistema-nervoso/petamig/>; Pristupljeno: 12. veljače 2024.
48. Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Peres MFP, Lee MJ, Terwindt GM, Singh RH, Tassorelli C, Do TP, Mitsikostas DD, Dodick DW. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet* 2021;397(10283):1505-1518.
49. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Herbal treatments for migraine: A systematic review of randomised-controlled studies. *Phytother Res* 2020;34(10):2493-2517.
50. Oelkers-Ax R, Leins A, Parzer P, Hillecke T, Bolay HV, Fischer J, Bender S, Hermanns U, Resch F. Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: an explorative study. *Eur J Pain* 2008;12(3):301-313.
51. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005;45(3):196-203.
52. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004;51(2):89-97.
53. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63(12):2240-2244.
54. Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(9):430-435.

55. Danesch U, Rittinghausen R. Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003;43(1):76-78.
56. Puledda F, Shields K. Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics* 2018;15:336-345.
57. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the treatment of migraine. *CNS Drugs* 2019;33(5):399-415.
58. MSD priručnik dijagnostike i terapije za liječnike: Migrena. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/glavobolja/migrena>; Pristupljeno: 110. kolovoza 2023.
59. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight. *J Headache Pain* 2018;19(1):10.
60. Anderson N, Borlak J. Hepatobiliary events in migraine therapy with herbs-the case of Petadolex, a *Petasites hybridus* extract. *J Clin Med* 2019;8:652.
61. Orr SL. The evidence for the role of nutraceuticals in the management of pediatric migraine: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(5):37.
62. D'Andrea G, Cevoli S, Cologno D. Herbal therapy in migraine. *Neurol Sci*. 2014;35(1):135-140.
63. Thomet OA, Wiesmann UN, Schapowal A, Bizer C, Simon HU. Role of petasin in the potential anti-inflammatory activity of a plant extract of *Petasites hybridus*. *Biochem Pharmacol* 2001;61:1041-1047.