



Valeriana

Valeriana officinalis

Nome botanico

Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)

Parti usate

Radici e rizoma.

Componenti principali

Acidi valerеници: acido valerеници, acido acetossivalerеници, acido idrossivalerеници.

Attività farmacologica

Attività sedativa e ipnoinducente. Attività antispastica del tratto gastrointestinale

Impiego clinico

Insonnia. Sindromi ansiose.

Controindicazioni

È controindicato in bambini di età inferiore ai 3 anni.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento, in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere utilizzato senza prima aver sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degno di nota.

Note Bibliografiche

Composizione

I più importanti componenti della droga sono rappresentati dai sesquiterpeni dell'olio essenziale^{1,2} principalmente gli acidi valerениci, il valeranone, valerena³, e gli esteri del borneolo; in particolare si ritrova la presenza di acetato di bornile e isovalerianato di bornile, acido valerениco, acido idrossivalerениco, acido acetossivalerениco. Sono poi presenti lignani, piccole quantità di flavonoidi, triterpeni, tracce di alcaloidi e valepotriati (monoterpeni biciclici appartenenti al gruppo degli iridoidi)⁴, anche se, essendo composti altamente instabili e termolabili, sono difficilmente presenti nei prodotti finiti^{5,6}. In maniera analoga si comportano anche i baldrinali, prodotti di decomposizione dei valepotriati, non risultano essere individuati in preparati a base di radice di Valeriana⁷. Il contenuto di acidi sesquiterpenici, espressi sotto forma di acido valerениco, deve essere non inferiore allo 0,17% calcolato mediante metodo HPLC, con riferimento alla droga essiccata come riporta la Farmacopea Europea. Sono inoltre presenti in concentrazioni relativamente alte: l'acido gamma-aminobutirrico⁸, ed alcuni aminoacidi come glutammina ed arginina.

Farmacocinetica

Una singola dose di 600 mg di estratto secco di radice di Valeriana (etanolo 70% V/V) è stata somministrata a 6 volontari sani. La concentrazione sierica per gli acidi valerениci è stata di 0.9-2.3 ng/ml dopo 1-2 ore dall'assunzione⁹.

¹ Wagner H, Schaette R, Horhammer L, Holz J. Dependence of the valepotriate and essential oil content in *Valeriana officinalis* L.s.l. on various exogenous and endogenous factors. *Arzn Forsch Drug Res* 1972; 22:1204-9.

² Hazelhoff B, Smith D, Malingrè TM, Hendriks H. The essential oil of *Valeriana officinalis* L.s.l *Pharm Weekbl Sci Ed*, 1979; 8:78-86.

³ Torssell K, Wahlberg K. Isolation, structure and synthesis of alkaloids from *Valeriana officinalis* L. *Acta Chem Scandinavica* 1967; 21: 53-62.

⁴ Morazzoni P, Bombardelli E. *Fitoterapia*, Vol LXVI, N° 2, 1995.

⁵ Tittel G, Wagner H. High-performance liquid chromatographic separation and quantitative determination of valepotriates in valeriana drugs and preparations. *J Chromatography* 1978; 148: 459-68.

⁶ Lin LJ, Cordell GA, Balandrin MF. Valerian-derived sedative agents. I. On the structure and spectral assignment of the constituents of valmane using the selective INEPT nuclear magnetic resonance technique. *Pharm Res* 1991; 8: 1094-102.

⁷ ESCOP Monographs. *Valeriana radix*. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.

⁸ Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, Macedo T. The amount of GABA present in aqueous extract of valerian is sufficient to account for [3 H] GABA release in synaptosomes. *Planta Med*. 1994; 60:475-476.

⁹ "To describe the pharmacokinetics of valerениc acid in a group of healthy adults after a single oral dose of valerian using a newly developed sensitive assay for serum concentrations of valerениc acid, a commonly used marker for qualitative and quantitative analysis of valerian root and valerian products. Six healthy adults (22-61 years, five men, one female) received a single 600 mg dose of valerian at 08:00. Blood samples were collected for 8 h after administration. Valerениc acid was extracted from serum

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi terapeutici descritti in letteratura per la *Valeriana officinalis* sono:

Medicina popolare. La Valeriana risulta estremamente indicata nell'attenuare la tensione nervosa di moderata entità e temporanea, inoltre risulta essere efficace nella difficoltà ad addormentarsi. Negli usi tradizionali viene impiegata anche come digestivo e adiuvante negli spasmi della muscolatura liscia e nel dolore gastrointestinale di origine nervosa come ad esempio nella colite spastica. Altri usi descritti nella tradizione medica sono: trattamento delle gengive irritate, della cefalea, della nausea, del fegato pigro, dei disturbi delle vie urinarie, delle infezioni vaginali; come emmenagogo, antisudorifero, diuretico, antidoto per i veleni e in decotti, come rimedio per il raffreddore¹⁰. Nell'Europa orientale le radici di Valeriana sono prescritte, sotto forma di macerato con acqua fredda, come calmanti negli stati di sovraeccitazione, nell'insonnia, nell'esaurimento nervoso e nelle palpitazioni cardiache. Nella medicina popolare degli Stati Uniti la Valeriana trova il suo impiego come tranquillante nell'isteria, nell'ipocondria, nell'insonnia e nelle convulsioni.

Attività sedativa e ipnoinducente. Le proprietà sedative e miorilassanti delle radici di Valeriana sono state confermate da numerosi studi farmacologici e clinici, rispettivamente condotti allo scopo di chiarirne il meccanismo di azione e valutarne l'efficacia terapeutica. Non è ancora chiaro con esattezza quali costituenti della Valeriana sono responsabili delle sue proprietà sedative. In particolare, l'attenzione è rivolta sia agli acidi valerениci e suoi derivati, ritenuti i principali responsabili dell'attività farmacologica della droga, sia ai valepotriati, presenti anche in altre specie. L'effetto dei valepotriati è stato recentemente verificato anche su pazienti con disturbi di ansia generalizzati in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, in confronto a diazepam (6.5 mg). I valepotriati somministrati per un periodo di 4 settimane alla dose media giornaliera di 81.3 mg non hanno provocato variazioni significative nelle scale di misurazione dell'ansietà HAM-A e STAI-t, ma il gruppo trattato con valepotriati e diazepam ha trovato un miglioramento nella componente psichica, rispetto a quella somatica. Questi dati preliminari suggeriscono che i valepotriati hanno un potenziale effetto ansiolitico nei sintomi psichici dell'ansia. Gli autori comunque sottolineano che il numero di soggetti per gruppo è molto piccolo, quindi questi risultati devono essere visti

and measured using a LC/MS/MS method developed in our laboratory. The maximum serum concentration of valerenic acid for five of the six subjects occurred between 1 and 2 h ranging from 0.9 to 2.3 ng/mL. Valerenic acid serum concentrations were measurable for at least 5 h after the valerian dose. One subject showed a peak plasma value at 1 h and a second peak at 5 h. The elimination half-life ($T(1/2)$) for valerenic acid was 1.1 ± 0.6 h. The area under the concentration time curve (AUC) as a measure of valerenic acid exposure was variable (4.80 ± 2.96 microg/mL·h) and not correlated with subject's age or weight. Assuming that valerenic acid serum concentrations correlate with the pharmacological activity of valerian, the timing of the valerenic acid peak concentration is consistent with the standard dosage recommendation to take valerian 30 min to 2 h before bedtime. Ongoing studies are evaluating the relationship between valerenic acid serum concentrations and objective measures of sleep in patients." (Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED, Templeton IE, Vitiello MV. Pharmacokinetics of valerenic acid after administration of valerian in healthy subjects. *Phytother Res.* 2005 Sep; 19(9):801-3).

¹⁰ World Health Organization Monographs on selected medicinal plants. 2002. "Radix valerianae" - Vol. 2. World Health Organization - Geneva.

come preliminari¹¹. Esistono per i valepotriati tuttavia, dati in merito alla loro attività citotossica *in vitro*, mentre la tossicità *in vivo* non è stata dimostrata, anche a dosi elevate di 1350 mg/kg di peso corporeo. Una possibile spiegazione potrebbe essere lo scarso assorbimento e distribuzione, ma non è da escludere nemmeno una riduzione della tossicità dovuta all'interazione con altri costituenti della pianta, tuttavia i valepotriati si distruggono velocemente, probabilmente non si trovano in alcuna preparazione commerciale e inoltre sono metabolizzati rapidamente nell'organismo. I valepotriati meriterebbero comunque uno studio più approfondito.

Le proprietà farmacologiche della Valeriana sono state in passato oggetto di una rassegna bibliografica¹². Nell'animale da esperimento la somministrazione di Valeriana riduce la motilità spontanea e prolunga il tempo di sonno indotto da tiopentale. Per analogia con farmaci ad attività sedativa e ipnotica, è stato ipotizzato che gli acidi valerениci possano agire potenziando l'attività dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), un neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale. In effetti, interazioni fra acidi valerениci e liberazione del GABA sono state osservate^{13,14}. Recentemente Esperimenti *in vitro* su cellule piramidali di corteccia di ratto, hanno valutato le influenze sui potenziali postsinaptici (PSPs) di differenti estratti di radice di Valeriana: in metanolo, in etanolo, e in etile

¹¹ "The aim of the present study was to carry out a controlled pilot study on the putative anxiolytic effect of valepotriates. Thirty-six outpatients with generalized anxiety disorder (DSM III-R), after a 2-week wash-out, were randomized to one of the following three treatments for 4 weeks (n = 12 per group): valepotriates (mean daily dose: 81.3 mg), diazepam (mean daily dose: 6.5 mg), or placebo. A parallel, double-blind, flexible-dose, placebo-controlled design was employed. No significant difference was observed among the three groups at baseline or in the change from baseline on the Hamilton anxiety scale (HAM-A) or in the trait part of the state-trait anxiety inventory (STAI-trait). Moreover, the three groups presented a significant reduction in the total HAM-A scores. On the other hand, only the diazepam and valepotriates groups showed a significant reduction in the psychic factor of HAM-A. The diazepam group also presented a significant reduction of the STAI-trait. Although the principal analysis (HAM-A between group comparison) found negative results (probably due to the small sample size in each group), the preliminary data obtained in the present study suggest that the valepotriates may have a potential anxiolytic effect on the psychic symptoms of anxiety. However, since the number of subjects per group was very small, the present results must be viewed as preliminary. Thus, further studies addressing this issue are warranted." (Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. "Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002 Nov; 16(7):650-4).

¹² "Valerian has been the subject of most scientific investigations concerning the efficacy of phytopharmaceuticals for the treatment of nervous conditions and sleeplessness. All in all a subjective improvement in nervous conditions and sleep quality could be established from placebo-controlled double-blind studies as well as from multicentre studies. A wide range of pharmacological test methods can be applied to investigate sedative and tranquilizing effects of different substances. Those methods used for the investigation of *Valeriana officinalis* included the motility reduction of laboratory rodents, the lengthening of thiopental sleep, neurophysiological methods including the measurement of the pharmaco-EEG, the desoxyglucose technique measuring the glucosum sediment in different brain structures and the procedure of receptor-binding studies for tracing the effective substances. The total extracts of plants have been investigated with positive results in these tests. Pharmacological studies on individual constituents were performed with valeranone-sesquiterpenes, with valerenic acid and related sesquiterpenes, with valepotriates and their degradation products as well as with lignans. All these substances showed significant but only small effects in various pharmacological models. Therefore **most scientists investigating valerian favour the opinion that not one single substance is responsible for the efficacy of valerian extract, but the cooperation of various constituents.**" (Holzl J. Baldrianwurzel. *Wirksames Pharmakon bei Nervosität und Schlafstörungen. Zeitschrift für Phytotherapie* 1998; 19: 47-54).

¹³ Riedel E, Hansel R, Ehrke G. Hemmung des γ -Aminobuttersäureabbaus durch Valerensäurederivate. *Planta Medica* 1982; 46: 219-220.

¹⁴ 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* 1994; 327: 220-231.

acetato. L'estratto metanolico (0,1 – 15 mg/ml), ha indotto una totale inibizione dei PSPs, mediata dai recettori adenosinici A1 (effetto antagonizzato da DPCPX, un antagonista dei recettori A1). L'estratto etanolico non ha avuto questo effetto, mentre l'estratto in acetato di etile ha indotto un aumento dei PSPs che è stato completamente bloccato dalla picrotossina, un antagonista selettivo dei recettori GABAA. Questi risultati suggeriscono che l'attivazione dei recettori adenosinici A1 e GABAA è mediata da differenti componenti all'interno degli estratti di Valeriana e che questi 2 meccanismi possono contribuire indipendentemente agli effetti di induzione del sonno¹⁵. Tuttavia, gli estratti di Valeriana sono incapaci, in alcune condizioni sperimentali, di spiazzare le benzodiazepine dai loro recettori del sistema nervoso centrale¹⁶, mentre gli stessi estratti sembrano avere affinità per i recettori dell'adenosina, anch'essi dotati di una attività inibitoria sul sistema nervoso centrale¹⁷. Un estratto di radice di Valeriana e un estratto di coni di luppolo sono stati studiati in combinazione (Ze 91019) e singolarmente, per la loro affinità con i recettori adenosinici A1 e A2A. Tutti gli estratti hanno mostrato affinità verso i recettori adenosinici, ma una potenza maggiore per il sottotipo A1¹⁸. Anche in un altro studio *in vitro* è stato dimostrato che l'estratto metanolico di Valeriana (Ze 9011) agisce mediante l'attivazione dei recettori adenosinici A1. Uno screening di binding recettoriale realizzato su 14 sottotipi di 5 differenti classi di recettori del sistema nervoso centrale (dopamina, serotonina, melatonina, MCH e neuropeptide Y), ha trovato che la combinazione di Valeriana e Luppolo (Ze91019) possiede affinità per i recettori della melatonina ML1 ML2 e della serotonina 5-HT(4e), 5-HT(6) e 5-HT(7)¹⁹. Inoltre, in uno studio analogo è stato trovato per l'estratto di Valeriana e l'acido

¹⁵ "...the action of a methanol (M-E), ethanol (E-E) and an extract macerated with ethylacetate (EA-E) from roots of valerian (*Valeriana officinalis* L., Valerianaceae) on postsynaptic potentials (PSPs) in cortical neurons. Intracellular recordings were performed in rat brain slice preparations containing pyramidal cells of the cingulate cortex. PSPs were induced by electrical field stimulation. The M-E induced strong inhibition in the concentration range 0.1-15 mg/mL, whereas the E-E (1-10 mg/mL) did not influence significantly the PSPs. The maximum inhibition induced by the M-E was completely antagonized by 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX, 0.1 microm), an antagonist on the adenosine A(1) receptor. Contrary to the M-E, the EA-E (10 mg/mL) induced an increase of the PSPs, which was completely blocked by the GABA(A) receptor antagonist picrotoxin (100 microm). The data suggest that activation of adenosine A(1) and GABA(A) receptors is mediated by different components within the valerian extract. The two mechanisms may contribute independently to the sleep-inducing effect of valerian." (Sichardt K, Vissienon Z, Koetter U, Brattström A, Nieber K. *Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: involvement of adenosine A(1)- and GABA(A)-receptors. Phytother Res. 2007; 21(10):932-7.*)

¹⁶ Valli M, Paubert-Braquet M, Picot S, Fabre R, Lefrancois G, Rod D. *Phytotherapy Research 1991; 5: 241.*

¹⁷ Balduini W, Cattabeni F. *Med Sci Res 1989; 17: 639.*

¹⁸ "The fixed combination Ze 91019 as well as the valerian extracts therein exhibited selective affinity to A(1)ARs ($K(i) = 0.15-0.37$ mg/mL vs [(3)H]CCPA). The same extracts exhibited partial agonist activity at the A(1) adenosine receptor as indicated by a lower degree of stimulation of [35S]GTP gamma S binding in membrane preparations of CHO-hA(1) cells as compared to the full A(1) AR agonist N(6)-cyclopentyladenosine (CPA). In addition valerian extract inhibited cAMP accumulation in CHO-hA(1) cell membranes. The partial agonistic activity at A(1)ARs may thus play a role in the sleep inducing effect of Ze 91019 and the valerian extract therein." (Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U. *Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. Life Sc. i2002.; 71(16):1939-49.*)

¹⁹ "...earlier studies indicate that the CNS effect of valerian might occur through interaction with the GABA, melatonin and/or the adenosine systems in the brain. The use of hops in sleep remedies, however, is mainly based on traditional use and scarce scientific information. In this report, the binding of Ze91019, and the component valerian and hops extracts within, was tested

valerenico una nuova attività come antagonisti parziali per il recettore 5-HT(5a) implicato nel ciclo sonno-veglia²⁰. In cellule piramidali di corteccia di ratto, i potenziali postsinaptici (PSPs), mediati da recettori A1, sono stati inibiti dall'agonista N6-ciclopentiladenosina (CPA) in maniera dose dipendente. L'estratto di Valeriana ha inibito i PSPs in maniera dipendente dalla concentrazione e in presenza di antagonisti A2A e di adenosina deaminasi. Tale inibizione è stata bloccata dal CPA, antagonista dei recettori A1²¹. Saggi di binding con radioligandi hanno portato mediante frazionamento degli estratti lipofili all'isolamento dell'isovaltrato come potente ed efficace agonista inverso dei recettori A1²². Pertanto, questi dati suggeriscono che meccanismi di azione diversi siano coinvolti nell'attività neurosedativa della Valeriana.

In campo clinico sono stati condotti diversi studi al fine di valutare gli effetti sedativi della Valeriana radice, ma alcuni dati comparativi sugli effetti ipnoinducenti della Valeriana risultano ancora

on 14 subtypes of five classes of central receptors (dopamine, serotonin, melatonin, MCH and neuropeptide-Y). Binding affinities could be demonstrated at some of the screened melatonin (ML1 and ML2) and serotonin (5-HT4e, 5-HT6 and 5-HT7) receptor subtypes." (Abourashed EA, Koetter U, Brattström A. *In vitro* binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine*. 2004. 11(7-8):633-8.).

²⁰ "To determine novel mechanisms of action, radioligand binding studies were performed with valerian extracts (100% methanol, 50% methanol, dichloromethane [DCM], and petroleum ether [PE]) at the melatonin, glutamate, and GABA(A) receptors, and 8 serotonin receptor subtypes. Both DCM and PE extracts had strong binding affinity to the 5-HT(5a) receptor, but only weak binding affinity to the 5-HT(2b) and the serotonin transporter. Subsequent binding studies focused on the 5-HT(5a) receptor due to the distribution of this receptor in the suprachiasmatic nucleus of the brain, which is implicated in the sleep-wake cycle. The PE extract inhibited [(3H)]lysergic acid diethylamide (LSD) binding to the human 5-HT(5a) receptor (86% at 50 microg/ml) and the DCM extract inhibited LSD binding by 51%. Generation of an IC(50) curve for the PE extract produced a biphasic curve, thus GTP shift experiments were also performed. In the absence of GTP, the competition curve was biphasic (two affinity sites) with an IC(50) of 15.7 ng/ml for the high-affinity state and 27.7 microg/ml for the low-affinity state. The addition of GTP (100 microM) resulted in a right-hand shift of the binding curve with an IC(50) of 11.4 microg/ml. **Valerenic acid, the active constituent of both extracts, had an IC(50) of 17.2 microM. These results indicate that valerian and valerenic acid are new partial agonists of the 5-HT(5a) receptor.**" (Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. **Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor in vitro.** *Brain Res Mol Brain Res*. 2005 Aug 18; 138(2):191-7.)

²¹ "The CPA (10 microM)-induced inhibition was antagonized by 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX, 0.1 microM), an adenosine A1 receptor antagonist. Ze 911 concentration dependently (0.1 - 15 mg/mL) inhibited PSPs in the presence of the adenosine A2A receptor antagonist 1,3,7-trimethyl-8-(3-chlorostyryl)xanthine (CSC, 0.2 microM) and adenosine deaminase (1 U/mL). The maximal inhibition induced by 10 mg/mL was completely antagonised by DPCPX (0.1 microM), an A1 receptor blocker. The data suggest that activation of adenosine A1 receptors is involved in the pharmacological effects of the valerian extract Ze 911." (Vissionon Z, Sichardt K, Koetter U, Brattström A, Nieber K. *Valerian extract Ze 911 inhibits postsynaptic potentials by activation of adenosine A1 receptors in rat cortical neurons.* *Planta Med*. 2006; 72(7):579-83.)

²² "Guided by radioligand binding assays, fractionation of a lipophilic petroleum ether: diethyl ether (1:1) extract led to the isolation of isovaltrate, which was characterized as a potent, highly efficacious inverse agonist at adenosine A(1) receptors (K(i) rat A(1): 2.05 microM). In experiments at rat brain slices measuring post-synaptic potentials (PSPs) in cortical neurons, isovaltrate at least partly reversed the reduction in the PSPs induced by the adenosine A(1) receptor agonist N(6)-cyclopentyladenosine (CPA). Isovaltrate may serve as a new lead structure for the development of inverse agonists at adenosine A(1) receptors. The common use of hydrophilic, but not lipophilic valerian extracts as mild sleep-inducing agents is consistent with the opposite actions of hydrophilic and lipophilic extracts on adenosine receptors." (Lacher SK, Mayer R, Sichardt K, Nieber K, Müller CE.. *Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A1 receptors.* *Biochem Pharmacol*. 2007; 73(2):248-58.)

controversi. Negli ultimi anni alcuni studi approfonditi^{23,24} svolti a chiarire definitivamente l'efficacia ipnoinducente della Valeriana non sono giunti ad una conclusione risolutiva. Tuttavia le deduzioni sono state che la Valeriana può produrre un moderato effetto benefico sulla qualità soggettiva del sonno senza produrre effetti collaterali, ma purtroppo la variabilità dei numerosi studi clinici fatti in passato non possono portare ad una conclusione definitiva sull'attività. Anche gli studi atti a dimostrare l'efficacia della Valeriana negli stati di ansia non sono ancora sufficienti a permettere di affermare una sua superiorità univoca rispetto al placebo²⁵. Molti AA. sono concordi nel ritenere la Valeriana una pianta sicura, considerando che la pratica etnobotanica tradizionale ha da sempre suggerito l'utilizzo di tale specie per il trattamento dell'insonnia e che tutti gli studi hanno concluso con rischi di effetti avversi minimi o nulli²⁶. L'attività ipnotica della Valeriana è stata dimostrata in sperimentazioni cliniche controllate con placebo. In una di queste, 128 pazienti affetti da insonnia hanno mostrato una significativa riduzione del tempo necessario per l'induzione del sonno, in assenza di alterazioni elettroencefalografiche (EEG) e di attività deprimente sul sistema nervoso centrale; infatti, la qualità del sonno e l'attività onirica sono rimaste inalterate, il sonno è risultato più riposante ed il paziente non ha presentato alla mattina quella sonnolenza o quella diminuzione della vigilanza e dei riflessi osservabile talvolta con alcuni psicofarmaci²⁷. In un altro studio in doppio cieco, condotto in volontari con problemi di insonnia, sono stati studiati gli effetti della Valeriana sulla attività della muscolatura scheletrica durante il sonno. È stata osservata una riduzione significativa della latenza del sonno, mentre non sono stati osservati effetti sui movimenti corporei; questo dato conferma quanto riferito dai pazienti in un apposito questionario circa una migliore qualità del sonno ed una attività onirica normale²⁸. La caratteristica della Valeriana di indurre il sonno e

²³ "Systematic review of randomized, placebo-controlled trials of valerian for improving sleep quality is presented. An extensive literature search identified 16 eligible studies examining a total of 1093 patients. Most studies had significant methodologic problems, and the valerian doses, preparations, and length of treatment varied considerably. A dichotomous outcome of sleep quality (improved or not) was reported by 6 studies and showed a statistically significant benefit (relative risk of improved sleep = 1.8, 95% confidence interval, 1.2-2.9), but there was evidence of publication bias in this summary measure. The available evidence suggests that valerian might improve sleep quality without producing side effects." (Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2006; 119(12), 1005-1012.)

²⁴ Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: Safe but not effective. *Sleep Medicine Reviews*. 2007; 11:209-230.

²⁵ Miyasaka L.S., Atallah A.N., Soares B.G. Valerian for anxiety disorders (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 (4): CD004515.

²⁶ Upton R. Valeriana officinalis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2001; 7(1):15-17.

²⁷ "The effect of an aqueous extract of valerian (*Valeriana officinalis* L.) root on subjectively rated sleep measures was studied on 128 people... **Valerian produced a significant decrease in subjectively evaluated sleep latency scores and a significant improvement in sleep quality**: the latter was most notable among people who considered themselves poor or irregular sleepers, smokers, and people who thought they normally had long sleep latencies. **Night awakenings, dream recall and somnolence the next morning were relatively unaffected by valerian.**" (Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65-71).

²⁸ "In quantifying the effects of mild sedatives both physiological and subjective aspects of sleep must be taken into account.

di migliorarne al tempo stesso la qualità, è stata ulteriormente confermata da registrazioni EEG in soggetti normali, che non hanno evidenziato alterazioni significative dell'attività cerebrale a seguito di somministrazione di Valeriana rispetto a soggetti trattati con placebo²⁹. La *Valeriana officinalis* risulta indicata per favorire l'induzione del sonno e attenuazione degli stati ansiosi³⁰, soprattutto come valida alternativa alle benzodiazepine e ad altri farmaci ipnotici e sedativi^{31,32}. Tuttavia in un trial clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco e in crossover, 16 donne anziane (età media 69,4 anni) affette da insonnia, sono state trattate con 300 mg di estratto di radice di Valeriana o placebo, per 2 settimane. Valutazioni realizzate con esami polisonnografici (PSG) e actigrafici e auto-registrazione da parte dei soggetti, non hanno evidenziato alcuna differenza tra il trattamento con Valeriana e quello con placebo, né dopo singola dose, né dopo 2 settimane, in nessuno dei seguenti parametri: latenza del sonno, stato di veglia dopo l'addormentamento, efficienza del sonno,

A questionnaire analysis on a mild sedative showed that by subjective criteria it is sedative (i.e. **it significantly decreased perceived sleep latencies and night awakenings, and improved sleep quality**). In an EEG study on the same preparation the pattern of results tended to confirm the subjective evaluation (i.e. *shorter mean sleep latency, increased mean latency to first awakening*) but the changes did not reach statistical significance." (Leathwood PD, Chauffard F. *Quantifying the effects of mild sedatives. J Psychiatr Res 1982-83; 17: 115-22*).

²⁹ "The effect of an aqueous extract of valerian root on sleep was studied in two groups of healthy, young subjects... **both doses of valerian extract reduced perceived sleep latency and wake time after sleep onset**. Night-time motor activity was enhanced in the middle third of the night and reduced in the last third. The data suggest a dose-dependent effect.... **There was no evidence for a change in sleep stages and EEG spectra**. The results indicate that the aqueous valerian extract exerts a mild hypnotic action." (Balderer G, Borbely AA. *Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacology 1985; 87: 406-9*).

³⁰ Kinrys G, Coleman E, Rothstein E. *Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications. Depress Anxiety. 2009; 26(3):259-65*.

³¹ "To review the epidemiology, etiology, and classification of insomnia and provide an overview of the pharmacologic therapy of insomnia. Novel nonbenzodiazepine hypnotics including zolpidem, zopiclone, and zaleplon, as well as nonprescription products such as valerian and melatonin, are reviewed in detail... New developments in benzodiazepine receptor pharmacology have introduced novel nonbenzodiazepine hypnotics that provide comparable efficacy to benzodiazepines. Although they may possess theoretical advantages over benzodiazepines based on their unique pharmacologic profiles, they offer few, if any, significant advantages in terms of adverse effects. **Over-the-counter agents such as valerian and melatonin may be useful in alleviating mild, short-term insomnia, but further clinical trials are required to fully evaluate their safety and efficacy**." (Wagner J, Wagner ML, Hening WA. *Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. Ann Pharmacother 1998; 32: 680-91*).

³² "In a double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study nine healthy subjects (5 males, 4 females) received in random order valerian 500 mg, valerian 1000 mg, triazolam 0.25 mg and placebo. Doses were separated by a wash-out period of at least 1 week. Subjects were tested before each dose and at 2, 4 and 8 h after the dose of each compound using the critical flicker fusion (CFF), choice reaction time (CRT), digit symbol substitution test (DSST), symbol search test (SST), digit span test (DST) and visual analogue scales of mood. RESULTS: Repeated measures ANOVA was used to examine the changes in performance on tests over time and significant effects were further analysed using simple main effects analysis with least significant difference corrections. Statistically significant differences were only noted for the cognitive tests: SST (F(3, 8)=3.182, p<0.05) and DSST (F(3, 8)=9.688, p<0.005). In both cases the differences between groups were due to the effects of triazolam. CONCLUSION: These data confirm that at recommended therapeutic doses, triazolam has detrimental effects on cognitive processes in healthy volunteers as found in previous studies. Valerian was without effect on either cognitive or psychomotor performance in healthy volunteers at the doses used in this study. Should the hypnotic activity of valerian be confirmed in randomized double-blind trials it may be a less troublesome alternative to benzodiazepines in the treatment of insomnia." (Hallam KT, Olver JS, McGrath C, Norman TR. *Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of Valeriana officinalis and triazolam in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2003;18(8):619-25*.)

auto-valutazione della qualità del sonno. Gli effetti collaterali sono stati minimi e senza differenze significative tra i due trattamenti³³.

Azione sulla muscolatura liscia gastrointestinale. La Valeriana ha una azione spasmolitica e miorilassante: i composti presenti nell'estratto di Valeriana riducono infatti la contrazione dell'ileo di cavia indotta sperimentalmente con agenti contratturanti³⁴. Per questa loro attività spasmolitica, principalmente esercitata a livello del tratto gastrointestinale, i preparati di Valeriana risultano utili negli spasmi dolorosi dell'apparato gastroenterico e, in particolare, in alcune forme di colon irritabile, colite spastica e alterazione della funzionalità gastrointestinale e dell'alvo di origine psicosomatica. L'estratto di radice di Valeriana è un potente dilatatore della muscolatura liscia. Uno studio sul letto vascolare polmonare felino ha dimostrato che tale attività è mediata da un meccanismo non selettivo di tipo GABAergico³⁵.

Tollerabilità. La Valeriana è caratterizzata da una elevata sicurezza d'uso: svariati studi farmacologici attestano l'assenza di tossicità dopo somministrazione anche di elevate dosi della droga^{36,37,38}. Inoltre,

³³ "To test the effects of nightly valerian (*Valeriana officinalis*) extract to improve sleep of older women with insomnia. Participants in this phase 2 randomized, double-blind, crossover controlled trial were 16 older women (mean age=69.4+/-8.1 years) with insomnia. Participants took 300 mg of concentrated valerian extract or placebo 30 min before bedtime for 2 weeks. Sleep was assessed in the laboratory by self-report and polysomnography (PSG) at baseline and again at the beginning and end of each treatment phase (total of nine nights in the laboratory) and at home by daily sleep logs and actigraphy. RESULTS: There were no statistically significant differences between valerian and placebo after a single dose or after 2 weeks of nightly dosing on any measure of sleep latency, wake after sleep onset (WASO), sleep efficiency, and self-rated sleep quality. In comparing each treatment to baseline in separate comparisons, WASO significantly increased (+17.7+/-25.6 min, p=.02) after 2 weeks of nightly valerian, but not after placebo (+6.8+/-26.4 min, NS). Side effects were minor and did not differ significantly between valerian and placebo. CONCLUSION: Valerian did not improve sleep in this sample of older women with insomnia. Findings from this study add to the scientific evidence that does not support use of valerian in the clinical management of insomnia." (*Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. 2009 Mar; 10(3):319-28.*)

³⁴ Pedretti M. *La Valeriana*. In: *Erboristeria Domani*, Maggio 1986, pag 114-126.

³⁵ "This study was undertaken to investigate pulmonary vascular response to valerian (*Valeriana officinalis*) in the feline pulmonary vasculature under constant flow conditions. Valerian root extract is a potent smooth muscle dilator in the feline pulmonary vascular bed. The vasodilatory effects of valerian root extract were unchanged after the administration of L-NIO, gliobenclamide, and meclofenamate. These effects were ablated, however, by both saclofen and bicuculline. The ability of saclofen and bicuculline to modulate the dilatory effects of valerian root extract was not statistically different. CONCLUSIONS: The vasodilatory effects of valerian root extract are mediated by a nonselective GABA mechanism." (*Fields AM, Richards TA, Felton JA, Felton SK, Bayer EZ, Ibrahim IN, Kaye AD. Analysis of responses to valerian root extract in the feline pulmonary vascular bed. J Altern Complement Me. 2003.; 9(6):909-18*)

³⁶ "The clinical features and risk of hepatotoxicity of 'Sleep-Qik' (valerian dry extract 75 mg, hyosine hydrobromide 0.25 mg, cyproheptadine hydrochloride 2 mg) were determined in 23 patients treated in our hospital between 1988 and 1991. The main clinical problems were central nervous system depression and anticholinergic poisoning. **There was no clinical evidence of acute hepatitis in the 23 patients after taking an average of 2.5 g of valerian (range 0.5 to 12 g).**" (*Chan TY, Tang CH, Critchley JA. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyosine, cyproheptadine, valerian). Postgraduate Med J 1995; 71: 227-8.*)

³⁷ Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. *Planta Med* 1985; 51: 28-31.

³⁸ Fehri B, Aiache J M, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B. *Valeriana officinalis* and *Crataegus oxyacantha*: toxicity from repeated

le preparazioni a base di Valeriana non influenzano la funzione visiva e la capacità di reazione durante la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari, tanto che uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, ha mostrato che né le somministrazioni serali singole, né le somministrazioni ripetute, di un estratto alcolico di radice di Valeriana per un periodo di 14 giorni, hanno avuto un impatto rilevante sui criteri che definiscono la capacità di guida, come il tempo di reazione, lo stato di allerta e capacità di concentrazione la mattina successiva all'assunzione³⁹. Anche in caso di sovradosaggio è stata osservata solo una modesta sedazione del sistema nervoso centrale e nessun altro effetto collaterale di rilievo⁴⁰; sembra infatti che dosi elevate abbiano semplicemente l'effetto di prolungare l'azione sedativa. Diversamente da molti farmaci sedativi, inoltre, non esiste alcun effetto sinergico fra le attività deprimenti della Valeriana e dell'alcool sul sistema nervoso centrale. Per quanto concerne le possibili interazioni con altri farmaci recentemente in letteratura è stato riportato un caso clinico riferito ad un paziente già in trattamento con lorazepam che ha manifestato vertigini, palpitazioni ed un'intensa sonnolenza nelle 32 ore successive all'assunzione concomitante di un rimedio erboristico contenente Valeriana⁴¹ e Passiflora, probabile effetto sinergico del prodotto erboristico con il farmaco.

administration and pharmacologic investigations. *J Pharma Belg* 1991; 46:165-76

³⁹ "A randomised, controlled, double-blind trial was performed on 102 male and female volunteers to determine whether reaction time, alertness and concentration might be impaired by treatment with a native valerian root extract (VRE). The effect was first examined the morning after a single evening dose of VRE (600 mg LI 156) vs. flunitrazepam (FNZ) (1 mg) and placebo (PL) (trial section A), and then after two weeks of evening administration of VRE (600 mg LI 156) vs. PL (trial section B). 99 volunteers were analysed in section A and 91 in section B. The primary criterion was the median of reaction time (MRT) measured with the Vienna Determination Test. Secondary criteria were cognitrones (alertness test), tracking test (two-handed co-ordination), sleep quality (VIS-A, Vis-M), further VDT parameters, and safety criteria. The single administration of LI 156 did not impair the reaction abilities, concentration and co-ordination. After 14 days of treatment, the equivalence of VRE and PL was proven by confirmative analysis concerning the improvement of MRT ($p = 0.4481$). Evaluation of the secondary criteria were consistent with the results of the primary criterion. It is concluded that neither single nor repeated evening administrations of 600 mg of VRE have a relevant negative impact on reaction time, alertness and concentration the morning after intake." (Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U. *The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. Pharmacopsychiatry* 1999; 32:235-41.)

⁴⁰ "We present the first reported case of valerian (*Valeriana officinalis*) overdose. This herb is popular as a sedative but little is known about its toxic effects. The patient presented with mild symptoms, all of which resolved within 24 h. Valerian overdose, at approximately 20 times the recommended therapeutic dose, appears to be benign." (Willey LB, Mady SP, Cabaugh DJ, Wax PM. *Valerian overdose: a case report. Vet Human Toxicol* 1995; 37: 364-5).

⁴¹ "The case of a patient self-medicated with **Valeriana officinalis** L. and *Passiflora incarnata* L. while he was on lorazepam treatment is described. Handshaking, dizziness, throbbing and muscular fatigue were reported within the 32 h before clinical diagnosis. The analysis of family medical history ruled out essential tremor, Parkinson's disease, Wilson's disease and other symptom-related pathologies. His medical history revealed a generalized anxiety disorder and medicinal plant consumption but no neurological disorder. Appropriate physical examination was carried out. An additive or synergistic effect is suspected to have produced these symptoms. **The active principles of Valerian and passionflower might increase the inhibitory activity of benzodiazepines binding to the GABA receptors**, causing severe secondary effects." (Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. *Interactions of Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res.* 2009 Dec; 23(12):1795-6).