

Biljni i tradicionalni lekovi u terapiji oboljenja srca i krvnih sudova

Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Na tržištu se može naći veliki broj biljnih lekovitih proizvoda namenjenih za dopunsku terapiju različitih oboljenja kardiovaskularnog sistema. Međutim, mali je broj onih čije su efikasnost i bezbednost potvrđene odgovarajućim kliničkim studijama. U ovu grupu spadaju biljni lekovi na bazi standardizovanih ekstrakata lista sa cvetom gloga, *Crataegi folium cum flore*, koji se primenjuju kod blažih oblika srčane insuficijencije (NYHA klasa II), na bazi standardizovanog praška lukovice belog luka, *Allii sativi bulbis*, koji se koriste za prevenciju ateroskleroze, na bazi standardizovanog ekstrakta lista ginka, *Ginkgo bilobae folium*, namenjeni za simptomatsku terapiju okluzivne bolesti perifernih arterija (intermitentna klaudikacija) i na bazi standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena, *Hippocastani semen*, namenjeni za simptomatsku terapiju hronične venske insuficijencije. Primena ostalih biljnih lekovitih proizvoda uglavnom je zasnovana na dugoj tradiciji i iskustvu (spadaju u kategoriju tradicionalnih biljnih lekova).

Ključne reči: biljni lek, tradicionalni biljni lek, srčana insuficijencija, ateroskleroza, okluzivna bolest perifernih arterija, hronična venska insuficijencija.

Uvod

Biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi su lekoviti proizvodi koji kao aktivne sastojke sadrže biljne droge i/ili preparate biljnih droga (ekstrakte, etarska ulja, masna ulja i dr.)*. Biljni lekovi stavljaју se u promet kao i konvencionalni, na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti. Tradicionalni biljni lekovi stavljaју se u promet na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta i bezbednosti i na osnovu relevantnih podataka o tradicionalnoj upotrebi (njihova efikasnost nije klinički dokazana, već se može smatrati uvreljivom na osnovu dugotrajne primene i iskustva) (1).

Na tržištu se može naći veliki broj biljnih lekovitih proizvoda namenjenih za dopunsku terapiju različitih oboljenja kardiovaskularnog sistema. Međutim, mali je broj onih čije su efikasnost i bezbednost potvrđene odgovarajućim kliničkim studijama, tj. koji spadaju u kategoriju biljnog leka. To su npr. oni biljni lekoviti proizvodi koji kao aktivne sastojke sadrže: standardizovane ekstrakte lista sa cvetom gloga (primenjuju se kod blažih oblika srčane insuficijencije), standardizovani prašak lukovice belog luka (koriste se za prevenciju ateroskleroze), standardizovani ekstrakt lista ginka (namenjeni za simptomatsku terapiju okluzivne bolesti perifernih arterija) i standardizovani ekstrakt semena divljeg kestena (namenjeni za simptomatsku terapiju hronične venske insuficijencije).

Primena ostalih biljnih lekovitih proizvoda uglavnom je zasnovana na dugoj tradiciji i iskustvu (spadaju u kategoriju tradicionalnih biljnih lekova). To su npr. proizvodi na bazi ekstrakata ploda gloga, herbe kokoca, rizoma kostrike i dr. Njihovi aktivni sastojci su često farmakološki ispitivani (*in vitro* i *in vivo*), ali terapijska efikasnost nije adekvatno potvrđena.

Primena kod srčane insuficijencije

Klasični lekovi za terapiju srčane insuficijencije su kardiotionični glikozidi izolovani iz listova purpurnog i vunastog digitalisa, *Digitalis purpurea* i *D. lanata*. To su hemijski tačno definisana jedinjenja koja se mogu sintetisati, ali se zbog rentabilnosti čisti glikozidi ili njihovi prekursori još uvek dobijaju ekstrakcijom iz biljnog materijala. Uprkos svom prirodnom poreklu, kao hemijski čiste supstance uske terapijske širine ne smatraju se fitoterapijskim agensima. Lekovi na bazi glikozida digitalisa ne predstavljaju biljne, već prave

* Tradicionalni biljni lekovi mogu da sadrže vitamine i minerale koji potpomažu delovanje biljnih aktivnih sastojaka.

(konvencionalne) lekove. Galenski preparati na bazi listova digitalisa su opsolentni u savremenoj farmakoterapiji (2, 3).

Biljni lekovi za terapiju blažih oblika srčane insuficijencije (NYHA klasa II; New York Heart Association), izrađuju se od standardizovanih vodeno-alkoholnih ekstrakata lista sa cvetom gloga, *Crataegi folium cum flore*. Kao biološki izvori koriste se beli glog, *Crataegus monogyna*, crveni glog, *C. laevigata* (*C. oxyacanthoides*) ili njihovi hibridi, ili, mnogo ređe, druge evropske *Crataegus* vrste: petostubičasti glog, *C. pentagyna*, crni glog, *C. nigra* ili pitomi glog, *C. azarolus*. Ekstrakcija se vrši etanolom 45% V/V ili metanolom 70% V/V, pri čemu odnos droga-ekstrakt (D/E) treba da iznosi 4-7:1. Ekstrakti se standardizuju na: 18,75% oligomernih procijanidina (OPC), izraženo kao epikatehin (*Crataegus*-ekstrakt WS 1442) ili 2,2% flavonoida, izraženo kao hiperozid (*Crataegus*-ekstrakt LI 132) (3, 4, 5, 6,).

Farmakološkim ispitivanjima pokazano je da navedeni standardizovani ekstrakti lista sa cvetom gloga pojačavaju snagu srčane kontrakcije (pozitivno inotropno delovanje), produžuju refraktarni period (negativno batmotropno delovanje) i deluju antiaritmijski, ubrzavaju sprovođenje impulsa kroz miokard (pozitivno dromotropno delovanje), poboljšavaju koronarni protok i protok krvi kroz miokard, povećavaju toleranciju miokarda prema hipoksiji, dovode do blagog sniženja perifernog vaskularnog otpora i deluju blago diuretično. Aktivni sastojci su flavonoidi i oligomerni procijanidini (2, 4).

Terapijska efikasnost standardizovanih ekstrakata lista sa cvetom gloga ispitivana je u različitim kliničkim studijama (npr. u periodu od 1989-2002. god. sprovedeno je 11 studija na 779 pacijenata). U dvostruko-slepim, placebo kontrolisanim studijama (7 u navedenom periodu), pokazano je da su standardizovani ekstrakti znatno efikasniji od placeba. Ekstrakti su dovodili do značajnog poboljšanja kliničkih simptoma srčane insuficijencije (povećana je tolerancija na fizički napor, povećana ejekciona frakcija srca, smanjena pojava dispnoje, kašlja i palpitacije) (2, 4, 5). Rezultati jedne randomizovane, dvostruko-slepe multicentrične studije pokazali su da je terapijsko delovanje ekstrakta LI 132 jednako delovanju ACE inhibitora kaptoprila (7). Nedavna meta-analiza 10 randomizovanih, dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih studija u kojima je bilo uključeno 855 pacijenata, potvrdila je povoljne terapijske efekte ekstrakta lista sa cvetom gloga kod hronične insuficijencije srca (8).

Preporučena dnevna doza iznosi 160-900 mg standardizovanog ekstrakta, što odgovara 3,5-19,8 mg flavonoida (hiperozida) ili 30-168,7 mg OPC (epikatehina), podeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze, tokom najmanje 6 nedelja. Najveća terapijska efikasnost postiže se dnevnom dozom od 600-900 mg (3, 4, 9). Dužina primene nije ograničena. Ukoliko simptomi potraju i posle 6 nedelja

ili se pojave otoci na nogama, obavezno treba konsultovati lekara. Neophodno je obratiti se lekaru i u slučaju pojave bola u predelu srca, koji se širi u ruku, gornji deo abdomena ili predeo oko vrata, ili ako se javi dispnoja (2, 3, 4, 10, 11). Što se tiče interakcija, moguće je potenciranje delovanja kardiotoničnih glikozida (npr. digoksina), kao i potenciranje koronarnog vazodilatatornog delovanja nekih lekova (teofilina, papaverina i dr.) (5). Zbog nedostatka podataka, u skladu sa opštom medicinskom praksom, ove biljne lekove ne treba uzimati tokom trudnoće i dojenja bez savetovanja sa lekarom. Takođe zbog nedostatka podataka, ne treba ih davati deci ispod 12 godina (2, 3, 4, 10, 11).

Osim navedenih proizvoda na bazi standardizovanih ekstrakata lista sa cvetom gloga čija je terapijska efikasnost klinički potvrđena (biljni lekovi), na tržištu postoje i mnogi drugi proizvodi na bazi ove droge, koji se tradicionalno koriste kod „nervoznog srca“ i za poboljšanje funkcije kardiovaskularnog sistema. To su proizvodi izrađeni od ekstrakata drugačijih od gore navedenih ili od soka iz svežeg lista sa cvetom. Na isti način primenjuje se i infuz (priprema se od 1-1,5 g isečene droge i pije 3-4 puta dnevno) (4, 9). U iste svrhe tradicionalno se koriste i proizvodi na bazi ploda gloga, *Crataegi fructus** (belog, *C. monogyna* i crvenog, *C. laevigata*). Izrađuju se od vodenih ili vodeno-alkoholnih ekstrakata osušenih plodova (uglavnom u kombinaciji sa ekstraktima lista sa cvetom), ili od soka iz svežih plodova. Plodovi gloga nisu namenjeni za izradu čajnih napitaka. Aktivnim principima smatraju se iste grupe jedinjenja kao i u slučaju lista sa cvetom (OPC i flavonoidi) (9, 12).

Kod blažih oblika srčane insuficijencije tradicionalno su se koristili (danas samo sporadično) i lekoviti proizvodi na bazi standardizovanih ekstrakata nekih kardiotoničnih droga (2). U Nemačkoj (Rote Liste 2008) registrovani su još samo Miroton® obložene tablete i Miroton® kapi, kombinovani biljni lekoviti proizvodi na bazi ekstrakata herbe gorocveta, *Adonidis herba*, đurđevka, *Convallariae herba*, lukovice primorskog luka, *Scillae bulbis*† i lista lijandera, *Oleandri folium*‡ (standardizovani na cimarin, konvalatoksin, proscilaridin i oleandrin) (12). Ovakvi proizvodi se danas smatraju opsolentnim i sve su ređi na tržištu, jer se ekstrakti teško standardizuju (sadrže veliki broj različitih kardiotoničnih heterozida, kao i supstance koje utiču na njihovu apsorpciju). Iz bezbednosnih razloga (mala terapijska širina digitaloida), obično su subdozirani. Ne smeju se uzimati zajedno sa glikozidima digitalisa zbog kumulativnog efekta. Nadzemni delovi gorocveta i đurđevka,

* Droga je negativno ocenjena od strane Komisije E (14).

† Droge su pozitivno ocenjene od strane Komisije E.

‡ Droga je negativno ocenjena od strane Komisije E (14).

lukovica primorskog luka i list lijandera danas se koriste, kao i u slučaju lista digitalisa, za dobijanje čistih kardiotoničnih glikozida (2, 3, 9).

Primena u prevenciji ateroskleroze

Za prevenciju ateroskleroze na tržištu postoji veliki broj proizvoda na bazi lukovice belog luka, *Allii sativi bulbosus*, koji se međusobno veoma razlikuju prema načinu izrade i sastavu. Samo za neke od njih je terapijska efikasnost adekvatno klinički potvrđena.

Glavni sastojci lukovice belog luka su sumporna jedinjenja, derivati cisteina. Od nesumpornih jedinjenja prisutni su različiti enzimi (aliinaza i dr.), aminokiseline, ugljeni hidrati (fruktani), lipidi, steroidni saponozidi i oligoelementi, naročito selen. U svežoj celoj lukovici najzastupljenije sumporno jedinjenje (0,2-1,3%) je aliin (S-alilcistein sulfoksid). U usitnjenoj lukovici aliin dolazi u kontakt sa aliinazom i postepeno prelazi u isparljivi tiosulfinat alicin (1 mg aliina ekvivalentan je 0,45 mg alicina). Alicin je nestabilno jedinjenje i u zavisnosti od uslova (polarnost vehikuluma, temperatura i dr.), može biti prekursor brojnih drugih jedinjenja sa sumporom: ajoena, vinilditiina, oligo- i polisulfida. U aktivne sastojke lukovice belog luka spadaju aliin i alicin, ali i druga sumporna jedinjenja nastala razgradnjom alicina. Smatra se da su za delovanje takođe odgovorni i fruktani i steroidni saponozidi (4, 5, 10, 13).

Primena belog luka kod oboljenja kardiovaskularnog sistema zasnovana je na različitim farmakološkim efektima. Beli luk deluje hipolipemijski (inhibira sintezu holesterola), smanjuje agregaciju trombocita, stimuliše fibrinolizu, poboljšava reološke osobine krvi, deluje vazodilatatorno i hipotenzivno, antioksidantno i antiinflamatorno (5).

Komercijalno su dostupni proizvodi na bazi: standardizovanog praška, standardizovanog fermentisanog ekstrakta, uljanog macerata i „etarskog ulja“ lukovice belog luka.

Standardizovani prašak lukovice belog luka (*Allii sativi bulbi pulvis*)* izrađuje se tako što se oljuštena i isečena čena liofilizuju ili suše na temperaturi ne višoj od 65 °C i sprae (4, 6). Tokom ovog postupka aliin se delimično razgrađuje do alicina (aktivni sastojci). Standardizovani prašak treba da sadrži najmanje 0,45% alicina (ekvivalentno 1% aliina). Aliinaza i drugi enzimi ostaju očuvani, što je značajno, jer se smatra da oni doprinose bioraspoloživosti aktivnih sastojaka (2, 11). Zaostala vlaga u prašku (dozvoljeno do 5%)

* Preparat je oficinalan prema Ph. Eur. 6. (6).

uslovljava dalju postepenu razgradnju alicina, zbog čega je rok upotrebe ovakvih proizvoda ograničen.

Pod standardizovanim fermentisanim ekstraktom (komercijalni naziv: AGE, Aged Garlic Extract), podrazumeva se preparat dobijen višemesečnom (do 20 meseci) maceracijom usitnjene lukovice u razblaženom etanolu. Tokom maceracije aktivna sumporna jedinjenja fermentišu u manje aktivne ili neaktivne sastojke. Ispraljivi razgradni proizvodi bivaju uklonjeni prilikom uparavanja ekstrakcionog sredstva (dobijeni preparat je bez mirisa). Fermentisani ekstrakt se standardizuje na najmanje 0,05% S-alilcisteina (5, 10).

Uljani macerat se priprema tako što se sveža, usitnjena čena maceruju tokom 48 h u odgovarajućem masnom ulju (najčešće u ulju uljane repice). Glavni sastojci ovako dobijenog preparata su ajoeni, vinilditiini i aliloligosulfidi, ali su oni zastupljeni u vrlo različitim količinama, što praktično onemogućava standardizaciju (11).

„Etarsko ulje“ dobija se višečasovnom maceracijom sveže usitnjene lukovice u vodi i naknadnom destilacijom pomoću vodene pare (uglavnom sadrži aliloligo- i polisulfide). Zbog složenog i heterogenog sastava preparat takođe nije podesan za standardizaciju (10, 11).

Odgovarajuća klinička potvrda terapijske efikasnosti postoji samo za standardizovani prašak lukovice belog luka. U najvećem broju studija ispitivan je njegov uticaj na hiperlipidemiju. Meta-analize ovih studija su pokazale da standardizovani prašak ima značajan efekat na smanjenje nivoa serumskog holesterola (6-12%) i ukupnih triglicerida (oko 13%) u odnosu na placebo (2). U jednoj randomizovanoj, otvorenoj uporednoj studiji pokazano je da standardizovani prašak ima značajno bolji hipolipemijski efekat u odnosu na „etarsko ulje“ (15). Profilaktički, a kod nekih pacijenata i terapijski efekat standardizovanog praška kod ateroskleroze pokazan je u četvorogodišnjoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji (16). Nedavna meta-analiza jedanaest randomizovanih, dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih studija potvrdila je njegov povoljan terapijski efekat kod hipertenzije (17).

Na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja terapijske indikacije za primenu standardizovanog praška lukovice belog luka su: prevencija ateroskleroze i sniženje povišenog nivoa lipida (ukoliko to nije postignuto dijetetskim merama). Dnevna doza iznosi 600-900 mg praška (standardizovanog na 1-1,4% aliina), što odgovara 6-10 mg aliina (ekvivalentno 3-5 mg alicina). Preporučuje se dugotrajna upotreba (npr. 2-3 meseca) (2, 4, 18). Takođe, proizvodi na bazi standardizovanog praška lukovice belog luka su

jedini biljni lekoviti proizvodi koji se opravdano mogu preporučiti kao pomoćno sredstvo kod umerene hipertenzije* (2).

Pošto sastojci lukovice belog luka pojačavaju fibrinolizu i inhibiraju agregaciju trombocita, potreban je oprez prilikom primene odgovarajućih proizvoda kod osoba koje su na terapiji antikoagulantnim lekovima. Takođe se preporučuje prestanak upotrebe ovih proizvoda barem nedelju dana pre operativnog zahvata (2, 19). Ne postoje nikakvi razlozi da se ovi proizvodi ne bi smeli koristiti tokom trudnoće i dojenja. Utvrđeno je da sumporna jedinjenja lukovice prelaze u majčino mleko i poboljšavaju sisanje beba. U Japanu su čak registrovani proizvodi na bazi standardizovanog fermentisanog ekstrakta (AGE), koji su upravo namenjeni trudnicama i dojiljama (4, 5). Najčešći neželjeni efekat kod primene proizvoda na bazi lukovice belog luka je pojava specifičnog mirisa kože i daha (naročito ako se tokom dana uzimaju veće doze, npr. 900-1200 mg standardizovanog praška). Ostali neželjeni efekti su retki i nespecifični (gastrointestinalne tegobe, glavobolja, vrtoglavica, alergijske reakcije, pojačano znojenje i dr.) (2).

Primena u terapiji okluzivne bolesti perifernih arterija

Biljni lekovi na bazi suvog standardizovanog ekstrakta lista ginka, *Ginkgo bilobae folium* (*Ginkgonis folium*[†]) koriste se za simptomatsku terapiju okluzivne bolesti perifernih arterija, kao dodatak fizikalnoj terapiji. Standardizovani suvi ekstrakt sadrži 22-27% flavonoida i 5-7% terpenkih laktona, od čega 2,8-3,4% ginkolida A, B i C i 2,6-3,2% bilobalida[‡]. Primenuje se u vidu doziranih farmaceutskih oblika (pojedinačna doza farmaceutskog oblika sadrži 40, 60 ili 120 mg ekstrakta). Kao ekstrakciono sredstvo najčešće se koristi smeša vode i acetona. Ekstrakcija se izvodi tako da odnos droga-ekstrakt (D/E) iznosi 35-67:1 (prosečno 50:1). U Nemačkoj je za ekstrakt lista ginka limitiran sadržaj ginkolične kiseline (do 5 ppm).

Terapijska primena kod insuficijencije perifernih arterija zasnovana je na različitim farmakološkim efektima. Utvrđeno je da standardizovani ekstrakt lista ginka (Egb 761 i LI 1370) deluje antiagregaciono (ginkolidi antagonizuju

* Primena ostalih biljnih proizvoda, npr. na bazi ekstrakata lista masline, *Olivae folium* ili herbe bele imele, *Visci herba* za sada je još uvek samo tradicionalna, tj. bez odgovarajuće kliničke potvrde (2).

[†] Prema Ph. Eur. 6 (6).

[‡] Ginkolidi (diterpenska jedinjenja) i bilobalid (seskviterpen) imaju po tri laktonska prstena u svojoj strukturi i kao takvi su nestabilni. Iz ovih razloga list ginka nije namenjen za izradu čajnih napitaka (4).

faktor agregacije trombocita - PAF), poboljšava reološke osobine krvi i povećava protok krvi (naročito u oblasti mikrocirkulacije), povećava toleranciju na hipoksiju, i deluje antioksidantno (flavonoidi).

Terapijska efikasnost potvrđena je u velikom broju kliničkih studija. Meta-analiza osam randomizovanih, dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih studija na pacijentima sa intermitentnom klaudikacijom jasno je potvrdila da standardizovani ekstrakt lista ginka produžava distancu koju pacijent može preći bez pojave bola u nogama (20).

Za simptomatsku terapiju okluzivne bolesti perifernih arterija (Fontaine stadijum II, intermitentna klaudikacija), dnevno se uzima 120-160 (240) mg standardizovanog ekstrakta, podeljeno u 2-3 doze. Dužina primene nije ograničena i u ovom indikacionom području treba da iznosi najmanje 6 nedelja. Doza od 120 mg ne sme se davati deci ispod 12 godina. Odgovarajući biljni lekovi kontraindikovani su i u slučaju nepodnošljivosti ili preosetljivosti na list ginka i kod hemoragija (krvarenja). Ekstrakt lista ginka može pojačati delovanje antiagregacionih lekova (npr. aspirina), antikoagulanasa (npr. varfarina) i tiazidnih diuretika. Pacijenta treba upozoriti da nedelju dana pre operativnog zahvata prekine sa uzimanjem proizvoda na bazi ekstrakta lista ginka, zbog mogućeg produženja protrombinskog vremena i usporavanja koagulacije krvi. Zbog nedostatka podataka, ove proizvode ne treba uzimati tokom trudnoće i dojenja bez savetovanja sa lekarom. Neželjena delovanja su retka i javljaju se u vidu blagih gastrointestinalnih tegoba, glavobolje ili alergijske reakcije na koži (2, 4, 5, 18).

Za prevenciju i terapiju okluzivne bolesti perifernih arterija mogu se koristiti i lekoviti proizvodi na bazi standardizovanog praška lukovice belog luka, *Allii sativi bulbis* (pozitivan efekat pokazan je u jednoj dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji) (2, 4, 21).

Primena u terapiji hronične venske insuficijencije

Biljni lekovi na bazi suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena, *Hippocastani semen*, primenjuju se za oralnu, simptomatsku terapiju hronične venske insuficijencije (HVI). Standardizovani ekstrakt se dobija tako što se osušeno, samleveno seme ekstrahuje smešom vode i etanola, tako da odnos droga-ekstrakt (D/E) iznosi 5-8:1, ekstrakciono sredstvo zatim ukloni i sadržaj triterpenskih saponozida (izraženo kao escin) podešava na 16-20%, dodatkom dekstrina. Escin je naziv za aktivni kompleks triterpenskih saponozida (aglikonske komponente su protoescigenin i baringtogenol C). Smatra se da delovanju ekstrakta doprinose i prisutni flavonoidi (heterozidi kvercetin i kemferola) (2, 4, 5, 9).

Terapijska primena standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (HCSE) bazirana je na većem broju farmakoloških efekata. Utvrđeno je da ekstrakt povećava tonus vena, što je delimično objašnjeno sposobnošću escina da poveća produkciju PGF_{2α} (odgovoran za vaskularnu reaktivnost). Ekstrakt smanjuje permeabilnost zidova kapilara, tako što smanjuje aktivnost lizozomalnih enzima (hidrolaza) koji katalizuju razgradnju glikokaliksa (proteoglikana koji ulaze u sastav zida kapilara). Zahvaljujući smanjenju transkapilarne filtracije ekstrakt deluje antiedematozno. Takođe, poboljšava hemodinamske karakteristike (smanjuje viskozitet) venske krvi i ubrzava njen protok ka srcu. Deluje antiinflamatorno i antioksidantno (4, 5).

Terapijska efikasnost standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena kod hronične venske insuficijencije pokazana je u velikom broju kliničkih studija. Analizom 13 randomizovanih, dvostruko-slepih studija (8 placebo-kontrolisanih i 5 komparativnih sa standardnom terapijom), dokazano je da je ekstrakt superiorniji od placeba u pogledu ublažavanja objektivnih znakova i subjektivnih simptoma HVI (smanjenje edema, bola, svraba, osećaja težine u nogama i sl.), da je jednako efikasan kao hidroksietilrutin, i da je bezbedan (5, 22).

Na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja ustanovljeno je da dnevna doza escina treba da iznosi 50-150 mg (prosečno 100 mg). Uobičajeno se uzima u pojedinačnoj dozi 250-312,5 mg standardizovanog ekstrakta (sa 16-20% escina), dva puta dnevno (2, 5). Dužina primene nije ograničena (u jednoj kliničkoj studiji ekstrakt je primenjivan tokom 56 nedelja bez pojave neželjenih efekata). Ekstrakt je kontraindikovao kod dece, kao i kod osoba sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Iako u kliničkim ispitivanjima na trudnicama (u nekima su izuzete trudnice u trećem trimestru) nije zabeleženo neželjeno delovanje na majku i odojče, iz bezbednosnih razloga, oralna primena ekstrakta tokom trudnoće i dojenja se ne preporučuje bez konsultovanja sa lekarom (4). Sastojci semena divljeg kestena, naročito escin, mogu pojačati delovanje antikoagulantnih lekova (5). Od neželjenih efekata u retkim slučajevima mogu se javiti pruritus (jak svrab), mučnina, iritacija želudačne sluzokože i refluks. Escin Ib, izolovan iz semena divljeg kestena, može da oteža ili čak spreči pražnjenje želuca. U cilju minimalizovanja ovih neželjenih efekata, preporučuje se da se ekstrakt primenjuje u vidu gastrorezistentnih farmaceutskih oblika (tableta ili kapsula) sa kontrolisanim oslobađanjem. Lek treba uzimati sa dovoljnom količinom vode (2, 4, 5).

Tradicionalno se, za ublažavanje tegoba koje se javljaju kod proširenih vena (bol i osećaj težine u nogama, noćni grčevi u nogama, svrab i otoci), koriste proizvodi na bazi vodenih ili vodeno-alkoholnih ekstrakata herbe kokoca, *Meliloti herba*. Proizvodi se primenjuju oralno u dnevnoj dozi koja

sadrži najviše 5 mg kumarina (4, 23). Takođe se tradicionalno, za dopunsku terapiju hronične venske insuficijencije, koriste i proizvodi na bazi vodenih ili vodeno-alkoholnih ekstrakata rizoma kostrike, *Rusci rhizoma*. Glavni sastojci droge su steroidni saponozidi, glikozidi ruskogenina i neoruskogenina. Dnevna doza predstavlja onu količinu ekstrakta kojoj odgovara 7-11 mg ukupnih ruskogenina (2, 24). Za proizvode na bazi ekstrakata herbe kokoca i rizoma kostrike važi da je, ukoliko simptomi traju i posle 2 nedelje primene, neophodno potražiti savet lekara. Ne koriste se kod dece i adolescenata, trudnica i dojilja. Upotreba je kontraindikovana u slučaju preosetljivosti. Proizvodi na bazi herbe kokoca kontraindikovani su i u slučaju primene antikoagulantnih lekova i kod pacijenata sa istorijom oboljenja jetre (4, 23, 24).

Kod HVI tradicionalno se koriste i proizvodi na bazi standardizovanog vodenog ekstrakta lista vinove loze, *Vitis viniferae rubrae folium* (dnevna doza iznosi 360-720 mg ekstrakta) (25).

Lokalna (topikalna) fitoterapija hronične venske insuficijencije je u stručnoj literaturi kontroverzno diskutovana. S obzirom da nije dovoljno klinički dokumentovana, može se smatrati tradicionalnom. Prema Schilcher-u, biljni lekoviti proizvodi za spoljašnju primenu (kreme, gelovi sl.) možda mogu ispoljiti pomoćno delovanje kod HVI, ali samo u kombinaciji sa primenom kompresivnih zavoja ili čarapa. Pacijenti međutim rado koriste ove proizvode. Kod većine dolazi do ublažavanja subjektivnih simptoma (smanjuju se bol i osećaj težine u nogama, svrab), a efekti uglavnom nastaju usled delovanja samog vehikuluma, kao i zbog masaže koja se vrši prilikom nanošenja proizvoda. U svakom slučaju, lokalnu terapiju HVI treba kombinovati sa odgovarajućom sistemskom terapijom (2, 25).

Od proizvoda za lokalnu (spoljašnju) primenu, najčešće se koriste kreme i gelovi sa ekstraktom semena divljeg kestena (1-2% escina); utrljavaju se u kožu 2-3 puta dnevno. U jednoj randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, pokazano je da gel sa 2% escina značajno smanjuje sklonost ka nastanku eksperimentalno izazvanog hematoma (4, 5, 19, 26). Proizvodi za spoljašnju primenu na bazi semena divljeg kestena ne smeju se nanositi na oštećenu kožu (rane, ulceracije) i na sluzokožu. Kontraindikovani su i u slučaju tromboze i sklonosti ka embolizmu (5).

Za spoljašnju primenu tradicionalno se koriste i proizvodi na bazi ekstrakta lista vinove loze, *Vitis viniferae rubrae folium*, lista heljde, *Fagopyri folium* i rizoma kostrike, *Rusci aculeati rhizoma* (25), kao i dekokt herbe kokoca, *Meliloti herba* (23).

Zaključak

Na tržištu se može naći veliki broj biljnih lekovitih proizvoda namenjenih za dopunsku terapiju različitih oboljenja kardiovaskularnog sistema. Farmaceut mora biti dobro upoznat sa njihovim karakteristikama kako bi pružio relevantnu informaciju i savet pacijentu o mogućnostima njihove primene. Za samo određeni broj biljnih lekovitih proizvoda postoji adekvatna klinička potvrda terapijske efikasnosti, dok je primena ostalih praktično zasnovana na dugoj tradiciji i iskustvu.

Literatura

1. Directive 2001/83/EC as amended. OJ L 2004; 311: 67-128.
2. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. A physicians guide to herbal medicine. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004.
3. Dingermann T, Loew D. Phytopharmakologie. 1st ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003.
4. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2003.
5. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K, eds. The ABC clinical guide to herbs. 1st ed. Austin, Texas: American Botanical Council; New York: Thieme New York; Stuttgart: Thieme International, 2003.
6. The European Pharmacopoeia, 6th ed, Ph. Eur. 6. Strasbourg: Council of Europe, 2007.
7. Tauchert M, Ploch M, Hübner W. Efficacy of hawthorn extract LI 132 in comparison with captopril. Double-blind, multicentre study involving 1332 patients with stage II congestive heart failure (NYHA II). [in German]. Münch Med Wschr 1994; 136 (Suppl 1): 27S -33S.
8. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD005312.
9. Blumentahl M, Goldberg A, Brinckmann J, ed. Herbal medicine. Expanded Commission E monographs, 1st ed. Austin, Texas: American Botanical Council, 2000.
10. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie-Phytopharmazie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.

11. Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
12. Rote Liste 2008: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (Gebundene Ausgabe). Frankfurt/Main: Rote Liste® Service GmbH, 2008.
13. Teuscher E, Melzig M, Lindequist U. Biogene Arzneimittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2004.
14. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Klein S, Riggins CW, Rister RS, eds. The complete German Commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines, 1st ed. Austin, Texas: American Botanical Council, 1998.
15. De A Santos OS, Johns RA. Effects of garlic powder and garlic oil preparations on blood lipids, blood pressure and well-being. *Br J Clin Res* 1995; 6: 91-100.
16. Koscielny J, Klüssendorf D, Latza R, Schmitt R, Radtke H, Siegel G, Kiewewetter H. The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. *Atherosclerosis* 1999; 144: 237-49.
17. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 13.
18. Dennehy CE, Tsourounis C. Botanicals (“Herbal medications”) and nutritional supplements. U: *Basic & Clinical pharmacology*, Katzung BG, ed, 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.
19. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO, 1999.
20. Pittler MH, Ernst E. *Ginkgo biloba* extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108: 432-8.
21. Kiewewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Koscielny J, Wenzel E. Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Investig* 1993; 71: 383-6.
22. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003230.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/354177/2007. Final: Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. London: 3 July 2008.
24. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/261938/2007. Draft: Community herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. London: 7 September 2007.
25. Schilcher H, Kammerer S, Wegener T. Leitfaden Phytotherapie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban Fischer Verlag, 2007.
26. Calabrese C, Preston P. Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% escin gel versus placebo in the acute treatment of experimentally-induced hematoma in volunteers. *Planta Med* 1993; 59: 394-7.

Herbal and traditional medicines for treatment of cardiovascular system disorders

Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Summary

In the market there are various herbal medicinal products for supportive therapy of cardiovascular disorders. However, there are only few of such products, for which safety and efficacy have been adequately proven through clinical studies. These are herbal medicinal products based on: standardized extracts of hawthorn leaf with flower, *Crataegi folium cum flore* (heart insufficiency: NYHA Stage II); standardized powdered garlic, *Allii sativi bulbis* (atherosclerosis); standardized extract of ginkgo leaf, *Ginkgo bilobae folium* (peripheral arterial occlusive disease: intermittent claudication), and standardized extract of horse chestnut seed, *Hippocastani semen* (chronic venous insufficiency). Other herbal medicinal products are mostly used based on their long-standing use and experience (traditional herbal medicinal products).

Key words: herbal medicinal product, traditional herbal medicinal product, heart insufficiency, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, chronic venous insufficiency.
