

## **Primena biljnih lekovitih proizvoda kod hronične venske bolesti**

**Silvana Petrović, Zoran Maksimović, Jelena Kukić-Marković**

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

---

### **Kratak sadržaj**

Za terapiju primarne hronične venske bolesti (HVB) koriste se venoaktivni lekovi. Predstavljaju heterogenu grupu lekova sintetskog (npr. Ca-dobesilat, naftazon, benzaron) ili prirodnog porekla. Venoaktivni lekovi biljnog porekla se uglavnom izrađuju od izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i njihovih preparata (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Najznačajnije biljne droge od kojih se izrađuju BLP za primenu u ovom indikacionom području su: seme i kora divljeg kestena (*Hippocastani semen/cortex*), rizom kostrike (*Rusci rhizoma*), herba ždraljevine (*Meliloti herba*), list vinove loze (*Vitis viniferae folium*), plod borovnice (*Myrtilli fructus*), kora francuskog primorskog bora (*Pini pinasteris cortex*), herba centele (*Centellae asiaticae herba*), i list ginka (*Ginkgonis folium*). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, kumarina, flavonoida, antocijana, proantocijanidina ili terpena.

Prema monografijama biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), status biljnih lekova imaju oni BLP koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (sadrži 16-28% escina) i suvog standardizovanog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 4-6:1), i namenjeni su za oralnu primenu. Status tradicionalnih biljnih lekova imaju odgovarajući lekoviti proizvodi na bazi semena i kore divljeg kestena, lista vinove loze, rizoma kostrike i herbe ždraljevine (za oralnu i/ili dermalnu primenu).

**Ključne reči:** hronična venska bolest, venoaktivni lekovi, flavonoidi, biljni lekoviti proizvodi.

## Uvod

Hronična venska bolest (HVB) donjih ekstremiteta javlja se kod velikog dela svetske populacije, naročito razvijenih zemalja. Međutim, čak i u zemljama Zapadne Evrope i SAD, njena prevalenca je potcenjena kako od strane pacijenata, tako i od strane zdravstvenih radnika, što je uslovljeno činjenicom da bolest nije letalna i da se često ne uzimaju u obzir njene posledice. Hronična venska bolest u velikoj meri negativno utiče na kvalitet života pacijenata, a troškovi lečenja, naročito u uznapredovalim stadijumima bolesti, su visoki (1, 2).

Pojam HVB obuhvata sve morfološke i funkcionalne poremećaje venskog sistema, koji su prisutni tokom dužeg perioda i koji zahtevaju ispitivanje i/ili tretman. Poslednjih godina se za klasifikaciju HVB koristi ona urađena na osnovu kliničkih manifestacija (C) bolesti, etiologije (E), anatomskih (A) i patoloških (P) poremećaja - CEAP klasifikacija (eng. Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological). Prema ovoj klasifikaciji klinički znaci bolesti kategorisani su prema ozbiljnosti u sedam klasa (C0-C6). Rani stadijumi bolesti se karakterišu proširenim površinskim venama (teleangiektazije, retikularne i varikozne vene), dok terminalni stadijum predstavlja venski ulkus (*Ulcus cruris venosum*). Prema najnovijoj terminologiji (VEIN-TERM consensus document) (3), pojam hronična venska insuficijencija (HVI) odnosi se na uznapredovale stadijume HVB, uključujući edem (C3), promene na koži (C4) i venske ulkuse (C5-C6) (2, 4, 5).

Hronična venska bolest obuhvata skup patoloških stanja nastalih kao posledica inflamatornih procesa čiji je uzrok povišen pritisak u venama donjih ekstremiteta. Nastaje kao posledica slabosti venskih zalistaka (valvularne nekompetentnosti) i/ili venske opstrukcije. Progresivna disfunkcija venskog sistema dovodi do venskog refluksa, sa progresivnim oštećenjem mikrocirkulacije, kože i potkožnog tkiva. Primarna HVB nastaje usled slabosti venskih zalistaka i uobičajeno započinje u površinskim venama. Sekundarna HVB je najčešće posledica duboke venske tromboze. Simptomi hroničnog venskog zastoja su nespecifični (bol, edem, osećaj trnjenja, nadutosti, „mrvinjanja“, „teške noge“, svrab, noćne klaudikacije itd.). Tegobe se pojačavaju pri dužem pasivnom stajanju, a kod žena i tokom menstrualnog ciklusa.

Lečenje HVB obuhvata promenu stila života, fizikalnu, medikamentoznu, kompresivnu, sklerozantnu i hiruršku terapiju (1, 5-8).

## Venoaktivni lekovi

Za medikamentoznu terapiju primarne HVB koriste se venoaktivni lekovi (eng. venoactive drugs, VADs) (1, 7, 8). Lekovi koji se koriste u ovom indikacionom području u stručnoj literaturi se nazivaju i flebološki lekovi, venotonici (5), flebotonici

(9) ili vazoprotektivi (10). Venoaktivni lekovi predstavljaju heterogenu grupu lekova sintetskog (npr. Ca-dobesilat, naftazon, benzaron) ili prirodnog porekla (1, 8, 11).

Venoaktivni lekovi biljnog porekla uglavnom se izrađuju od izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i preparata biljnih droga (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, flavonoida, antocijana, proantocijanidina, kumarina ili terpena (Tabela I) (1, 7, 8, 12-16). Venoaktivni lekovi mogu biti monokomponentni ili predstavljaju kombinacije više venoaktivnih agenasa.

Venoaktivni lekovi biljnog porekla ispoljavaju višestruke efekte na venski sistem zahvaljujući različitim mehanizmima delovanja. Generalno, deluju na makro- i mikrocirkulatornom nivou. Umanjuju makrocirkulatornim poremećajima izazvane promene zida vena i venskih zalistaka, tj. umanjuju inflamaciju koja dovodi do njihovog daljeg oštećenja i povećavaju tonus vena (venotonici). Na mikrocirkulaciju venoaktivni lekovi deluju tako što povećavaju otpornost kapilara i smanjuju kapilarnu filtraciju, poboljšavaju limfnu drenažu, deluju antiinflamatorno i utiču na hemoreološke parametre (8, 7, 11).

Najbolji rezultati primene venoaktivnih lekova postižu se u ranim fazama HVB, kada nisu prisutne značajne strukturne promene zida vena i venskih zalistaka. Međutim, neki venoaktivni lekovi uspešno se koriste i kod pacijenata sa uznapređovalom HVB (edemi i venski ulkusi). Niska cena, široka dostupnost i retki neželjeni efekti su pogodnosti terapije HVB venoaktivnim lekovima (1, 8).

**Tabela I** Biljna jedinjenja i njihovi polusintetski derivati i biljne droge sa venoaktivnim delovanjem (7, 8, 15, 17, 19)

**Table I** Herbal compounds and their semisynthetic derivatives and herbal drugs with venoactive effect (7, 8, 15, 17, 19)

Klasa jedinjenja	Izolovano jedinjenje/ekstrakt	Biljna droga
Flavonoidi (bioflavonoidi, vitamin P)	Rutin (rutozid)	Cvet japanskog bagrema, <i>Sophorae japonicae flos</i>
		Herba heljde, <i>Fagopyri herba</i>
		Listovi odgovarajućih vrsta roda <i>Eucalyptus</i>
	Okserutini (hidroksietilrutozidi), trokserutin, monokserutin <sup>1</sup>	
	Hesperidin	Perikarp agruma, <i>Citrus</i> spp.
	Diosmin, trimetilhesperidinhalkon <sup>2</sup>	
Mikronizirana prečišćena frakcija flavonoida (MPFF) <sup>3</sup>		
Saponozidi	Escin	Seme divljeg kestena, <i>Hippocastani semen</i>
		Rizom kostrike, <i>Rusci rhizoma</i>
Kumarini	Kumarin <sup>4</sup>	Herba ždraljevine, <i>Meliloti herba</i>
	Eskulin (eskulozid)	Kora divljeg kestena, <i>Hippocastani cortex</i>
Antocijani		List vinove loze, <i>Vitis viniferae folium</i>
		Plod borovnice, <i>Myrtilli fructus</i>
Proantocijanidini	Pycnogenol® <sup>5</sup>	Kora francuskog primorskog bora, <i>Pini pinasteris cortex</i>
		List vinove loze, <i>Vitis viniferae folium</i>
		Kora divljeg kestena, <i>Hippocastani cortex</i>
Triterpeni	Ukupna frakcija triterpena centele (TTFCA) <sup>6</sup>	Herba centele, <i>Centellae asiaticae herba</i>
Flavonoidi, terpenski laktoni		List ginka, <i>Ginkgonis folium</i>

<sup>1</sup> - polusintetski derivati rutina; <sup>2</sup> - polusintetski derivati hesperidina; <sup>3</sup> - smeša koju čini 90% diosmina i 10% drugih flavonoida (hesperidin i dr.); <sup>4</sup> – dobija se i sintetskim putem; <sup>5</sup> - standardizovani ekstrakt sa 70 ± 5% procijanidina; <sup>6</sup> - smeša visoko prečišćenog ekstrakta i jednog izolovanog jedinjenja; sadrži 40% aziatikozida i 60% aglikona (aziatična i madekasična kiselina).

## Biljna jedinjenja sa venoaktivnim delovanjem i njihovi polusintetski derivati

Flavonoidi (benzo- $\gamma$ -pironi) i njihovi polusintetski derivati predstavljaju značajnu grupu venoaktivnih supstanci. Označavaju se kao bioflavonoidi ili vitamin P.

Rutin (rutozid) se izoluje iz herbe heljde (*Fagopyrum esculentum*, *F. tataricum*, Polygonaceae), cvetnih pupoljaka japanskog bagrema (*Sophora japonica*, Fabaceae) i listova odgovarajućih vrsta roda *Eucalyptus* (Myrtaceae). U cilju povećanja biorasploživosti rutina, tretiranjem etilenoksidom dobijeni su njegovi mono-, di-, tri- i tetrahidroksietil derivati, tzv. okserutini ili hidroksietilrutozidi (HR). Oni se u organizmu metabolišu do rutina. Kao venoaktivni lekovi, osim okserutina koji predstavlja standardizovanu mešavinu sa najmanje 45% trokserutina (trihidroksietilrutina), koriste se i pojedinačni hidroksietil derivati rutina: trokserutin i monokserutin (monohidroksietilrutin) (15, 17). Za okserutine je pokazano da deluju antiinflamatorno (1), venotonično (usled blokade inaktivacije noradrenalina i agonističkog delovanja na venske  $\alpha$ 1-adrenergičke receptore), povećavaju otpornost kapilara i smanjuju kapilarnu filtraciju. Njihova primena dovodi do značajnog smanjenja simptoma HVB (klase C0-C6) i otoka nogu (nivo preporuke 1B) (7) i do poboljšanja venske hemodinamike (11).

Iz perikarpa agruma (*Citrus* spp., Rutaceae), koji sadrži kompleks bioflavonoida, izoluje se hesperidin. Za izradu venoaktivnih lekova koriste se i njegovi polusintetski derivati: diosmin<sup>1</sup> i trimetilhesperidinhalkon (15, 17). Za diosmin je pokazano da poboljšava venski tonus, povećava limfnu drenažu i smanjuje permeabilnost kapilara, deluje antiinflamatorno, inhibira prostaglandin E2 i tromboksan A2, kao i aktivaciju, migraciju i adheziju leukocita. Diosmin dovodi do značajnog smanjenja nivoa endotelnih adhezionih molekula u plazmi i smanjuje aktivaciju neutrofila, čime ispoljava zaštitni efekat na mikrocirkulaciju (18). Naročito veliku primenu u terapiji HVB ima smeša koju čini 90% diosmina i 10% drugih flavonoida (hesperidin i dr.), koja je poznata pod nazivom *mikronizovana prečišćena frakcija flavonoida* (MPFF). Inhibicijom interakcije leukocita i endotelnih ćelija MPFF smanjuje oštećenja zida vena i venskih zalistaka, usporavajući tako progresiju bolesti (8, 11, 18). Za MPFF je u većem broju kliničkih studija pokazano da kod pacijenata koji imaju HVB značajno ublažava simptome vezane za sve stadijume bolesti (C0-C6) i edem (nivo preporuke 1B). Takođe, u kombinaciji sa kompresivnom i lokalnom terapijom MPFF značajno povećava stopu zalečenja primarnih venskih ulkusa (nivo preporuke 1B) (7, 19).

Kumarin (benzo- $\alpha$ -piron) je korišćen u terapiji HVB, sam ili u kombinaciji sa drugim vazoaktivnim agensima (npr. rutinom), pošto poboljšava limfni protok i deluje

---

<sup>1</sup> Diosmin se u maloj količini nalazi u perikarpu agruma, ali se za potrebe farmaceutske industrije dobija polusintetskim putem.

proteolitički, čime efikasno umanjuje edem (7, 11). Međutim, zbog moguće pojave hepatotoksičnosti, danas je primena kumarina drastično ograničena (povučen je sa tržišta mnogih zemalja) (11, 17).

## **Biljne droge sa venoaktivnim sastojcima**

Najznačajnije biljne droge od kojih se izrađuju BLP za primenu u ovom indikacionom području su: seme i kora divljeg kestena (*Hippocastani semen/cortex*), rizom kostrike (*Rusci rhizoma*), herba ždraljevine (*Meliloti herba*), list vinove loze (*Vitis viniferae folium*), plod borovnice (*Myrtilli fructus*), kora francuskog primorskog bora (*Pini pinasteris cortex*), herba centele (*Centellae asiaticae herba*) i list ginka (*Ginkgonis folium*). Aktivni sastojci ovih droga spadaju u grupu saponozida, kumarina, flavonoida, antocijana, proantocijanidina ili terpena (12-16).

### **Seme divljeg kestena, *Hippocastani semen***

Seme divljeg kestena, *Hippocastani semen* (*Aesculus hippocastanum*, Sapindaceae), sadrži 3-10% escina, koji predstavlja kompleks triterpenskikh saponozida čiji su sapogenini baringtogenol C i protoescigenin. Escin je odgovoran za farmakološko delovanje. Pokazano je da povećava kapilarnu rezistenciju i smanjuje kapilarnu filtraciju, povećava venski tonus (usled stimulacije produkcije prostaglandina F<sub>2α</sub>) i inhibira hijaluronidazu, što dodatno povećava integritet venskih zidova. Escin takođe ispoljava antiinflamatorno delovanje (12, 13, 15, 20).

Prema monografiji koju je pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), na bazi semena divljeg kestena mogu se izrađivati BLP koji imaju status biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova.

Status biljnih lekova imaju BLP koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (etanol 40-80% V/V), koji sadrži 16-28% escina, i namenjeni su za oralnu primenu. Indikacija za njihovu primenu je HVB<sup>2</sup> koju karakterišu otečenost nogu, proširene vene, osećaj težine, bol, umor, svrab, napetost i grčevi u listovima. Ekstrakt se primenjuje dva puta dnevno u ukupnoj dozi koja odgovara 100 mg escina (21). Preporučuje se primena gastrorezistentnih farmaceutskih oblika (tableta ili kapsula) sa kontrolisanim oslobađanjem i uzimanje leka sa dovoljnom količinom vode 1 h pre jela, pošto escin može da oteža ili čak spreči pražnjenje želuca (12, 16). Terapija traje najmanje 4 nedelje, a moguća je i primena tokom dužeg perioda, uz obaveznu konsultaciju sa lekarom. Od neželjenih reakcija u retkim slučajevima

---

<sup>2</sup> U monografiji EMA/HMPC se kao indikacija navodi HVI, ali je, u skladu sa najnovijom terminologijom (VEIN-TERM consensus document) (3), termin HVB u ovom slučaju adekvatniji.

moguće su mučnina, gastrointestinalne tegobe (iritacija želudačne sluzokože i refluks), glavobolja, vrtoglavica, alergijske reakcije.

Ovi biljni lekovi su kontraindikovani kod osoba preosetljivih na neki od sastojaka, dok se primena kod trudnica, dojilja, dece i adolescenata mlađih od 18 godina ne preporučuje. Ako prilikom upotrebe dođe do pojave inflamacije kože, tromboflebitisa, potkožnih otvrdlina, jakog bola, ulceracija, naglog oticanja jedne ili obe noge, kao i srčane ili bubrežne insuficijencije, neophodno je obratiti se lekaru. Sve ovo važi i za ostale BLP, kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu, koji se koriste kod manjih poremećaja venske cirkulacije, odnosno kod HVB (21-25).

Primena standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena zasnovana je na rezultatima kliničkih studija. Ranije meta analize dvostruko-slepih, randomizovanih kliničkih studija (2002 – 2006. god.) pokazale su da ekstrakt u značajnoj meri smanjuje edem i ublažava simptome HVB u poređenju sa placebom. Najnovija meta analiza sprovedena 2012. god. potvrdila je ovu efikasnost, ali i ukazala na neophodnost dodatnih kliničkih ispitivanja (26), zbog čega je, prema najnovijem GRADE sistemu<sup>3</sup>, primena standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena u lečenju HVB dobila slab nivo preporuke (2C) (7, 8). U terapiji HVB, osim standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena, koristi se i izlovani escin (17).

Prema monografiji EMA/HMPC, status tradicionalnih biljnih lekova imaju BLP koji se izrađuju od suvog ekstrakta semena divljeg kestena (etanol 25-50% V/V) i tinkture (1:5, etanol 50% V/V). Namenjeni su za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama vezanih za manje poremećaje venske cirkulacije. To su polučvrsti dozirani farmaceutski oblici (masti, gelovi), koji se primenjuju dermalno. Sadrže oko 1% escina, odnosno 20% tinkture, a nanose se na kožu u tankom sloju 1-3 puta dnevno. Ne treba ih nanositi na oštećenu kožu, sluzokožu i predeo oko očiju, što važi i za ostale proizvode za dermalnu primenu. Za ove, kao i za ostale tradicionalne biljne lekove namenjene kako za dermalnu, tako i za oralnu primenu kod manjih poremećaja venske cirkulacije, važi da je, ukoliko simptomi traju i nakon 2 nedelje upotrebe, potrebno obratiti se lekaru ili drugom zdravstvenom stručnjaku za savet (21-25).

### **Rizom kostrike, *Rusci rhizoma***

Rizom kostrike (veprine), *Rusci rhizoma* (*Ruscus aculeatus*, Ruscaceae) takođe kao farmakološki aktivne sastojke sadrži saponozide. To su steroidni saponozidi, tzv. ruskozidi, čiji su sapogenini ruskogenin i neoruskogenin (tzv. ruskogenini). Prema monografiji Evropske farmakopeje 7.0, droga treba da sadrži najmanje 1% ukupnih sapogenina, izraženo kao ruskogenini. Rizom kostrike se koristi kod poremećaja venske

---

<sup>3</sup> Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system.

cirkulacije (12, 13, 15, 17, 27, 28), zahvaljujući sposobnosti da smanjuje propustljivost zida kapilara (11). Međutim, zbog neodgovarajućeg broja i dizajna do sada sprovedenih kliničkih studija, njegova primena u lečenju HVB dobila je, prema GRADE sistemu, slab nivo preporuke (2C) (7, 8).

Prema monografiji EMA/HMPC, biljni lekoviti proizvodi na bazi rizoma kostrike klasifikovani su kao tradicionalni biljni lekovi. To su čvrsti dozirani farmaceutski oblici za oralnu primenu. Izrađuju se od sprasjenog rizoma i različitih suvih vodenih i vodenoalkoholnih ekstrakata. Namenjeni su za primenu kod manjih poremećaja venske cirkulacije (za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama), kao i kod hemoroida (za smanjenje svraba i peckanja), u dnevnoj dozi kojoj odgovara 7-11 mg ukupnih sapogenina (ruskogenina). Neželjene reakcije su najčešće reakcije preosetljivosti, a mogu se javiti i mučnina, dijareja i limfocitni kolitis. U slučaju dijareje treba prestati sa primenom ovih proizvoda, a ako dođe do pojave rektalnog krvarenja, neophodno je obratiti se lekaru (22).

### **Herba ždraljevine, *Meliloti herba***

Herba ždraljevine ili kokoca, *Meliloti herba* (*Melilotus officinalis*, Fabaceae) sadrži kumarin i njegove derivate (sadržaj kumarina mora da iznosi najmanje 0,3%) (13, 15, 17, 28). Kumarin je glavni venoaktivni sastojak ove droge: deluje antiedematozno (antiekudativno), proteolitički (smanjuju viskozitet edematozne tečnosti), limfokinetički i antiinflamatorno (7, 15).

Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi herbe ždraljevine izrađuju se tradicionalni biljni lekovi kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu. Oni namenjeni za oralnu primenu su: infuz (0,25-1 g usitnjene droge/250 ml vode; pije se do 3 puta dnevno) i tečni farmaceutski oblici na bazi različitih suvih i tečnih ekstrakata. Primenjuju se u dnevnoj dozi koja ne prelazi 5 mg kumarina. Dekokt (2-4 g usitnjene droge/150 ml vode) se koristi spolja za natapanje obloga. Za razliku od proizvoda namenjenih za oralnu upotrebu, obloge se koriste i kod modrica i uganuća. Proizvodi na bazi herbe ždraljevine kontraindikovani su kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji, zbog mogućeg potenciranja delovanja, kao i kod pacijenata sa istorijom oboljenja jetre, zbog potencijalnog hepatotoksičnog delovanja kumarina (23).

### **Kora divljeg kestena, *Hippocastani cortex***

Kora divljeg kestena sadrži kumarine (heterozidi: eskulin – do 7%, fraksin, skopolin; aglikoni: eskuletin, skopoletin, fraksetin), do 2% tanina, katehin i procijanidin A2. Za razliku od semena, kora divljeg kestena sadrži escin (kompleks triterpenskih saponozida) samo u tragovima (29, 30). Kora ima dugu tradicionalnu primenu kod različitih poremećaja venske cirkulacije, hemoroida i spolja kod modrica. Nosioci farmakološke aktivnosti su prvenstveno eskulin (eskulozid), eskuletin i procijanidin A2.



Pokazano je da eskulin i procijanidin A2 povećavaju otpornost zidova kapilara i smanjuju njihovu propustljivost (inhibiraju enzime hijaluronidazu, kolagenazu, a procijanidin A2 i elastazu). Eskulin i eskuletin ispoljavaju i antiinflamatorno i analgetsko delovanje (29).

Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi kore divljeg kestena izrađuju se tradicionalni biljni lekovi za oralnu primenu. Namenjeni su za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama, kao i za otklanjanje svraba i peckanja kod hemoroida. Sprašena kora u pojedinačnoj dozi od 275 mg uzima se 3-6 puta dnevno (24).

### **List vinove loze, *Vitis viniferae folium***

Drogu čini list crvene sorte vinove loze, *Vitis viniferae folium* (*Vitis vinifera*, Vitaceae). Sastojci koji ispoljavaju venoaktivno delovanje spadaju u grupu antocijana, flavonoida i procijanidina (14, 31). Prema monografiji EMA/HMPC, na bazi lista vinove loze izrađuju se i biljni i tradicionalni biljni lekovi.

Biljni lekovi se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta lista (DER 4-6:1; voda)<sup>4</sup>. Namenjeni su za primenu kod HVB<sup>5</sup> koju karakterišu otečenost nogu, proširene vene, osećaj težine, bol, umor, svrab, napetost i grčevi u listovima. Dnevna doza ekstrakta iznosi 360-720 mg. Terapija traje najmanje 12 nedelja, a moguća je i primena tokom dužeg perioda, uz obaveznu konsultaciju sa lekarom (25). Primena je zasnovana na rezultatima nekoliko kliničkih studija u kojima je potvrđeno da ekstrakt kod pacijenata sa HVB poboljšava mikrovaskularnu cirkulaciju, smanjuje edem i ublažava simptome bolesti (bol, osećaj težine u nogama i dr.). Od neželjenih reakcija moguća je pojava mučnine, gastrointestinalnih tegoba i glavobolje (25, 31).

Tradicionalni biljni lekovi za oralnu primenu su: infuz od usitnjenog lista vinove loze (2-10 g/250 ml vode; pije se 2 puta dnevno) i čvrsti dozirani farmaceutski oblici (270-350 mg spraćenog lista; uzimaju se 3-5 puta dnevno). Primenjuju se kod manjih poremećaja venske cirkulacije (za uklanjanje diskomfora i osećaja težine u nogama), kod hemoroida (za smanjenje svraba i peckanja), i krtosti kapilara kože. Moguće su iste neželjene reakcije kao i u slučaju biljnih lekova.

Tradicionalni biljni lekovi za dermalnu primenu su polučvrsti dozirani farmaceutski oblici (kremovi) koji se izrađuju od mekog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 2,5-4:1), tako da 10 g krema sadrži 282 mg mekog ekstrakta. Nanose se na

---

<sup>4</sup> Označava se kao AS-195 ekstrakt.

<sup>5</sup> U monografiji EMA/HMPC se kao indikacija navodi HVI, ali je, u skladu sa najnovijom terminologijom (VEIN-TERM consensus document) (3), termin HVB u ovom slučaju adekvatniji.

kožu u tankom sloju 1-3 puta dnevno. Namenjeni su za uklanjanje diskomforta i osećaja težine u nogama vezanih za manje poremećaje venske cirkulacije (25).

Osim lista, i seme i ekstrakti semena vinove loze, zahvaljujući prisustvu značajne količine proantocijanidina i izrazitom antioksidantnom potencijalu, nalaze primenu u terapiji perifernih vaskularnih poremećaja i venske insuficijencije, kao i u profilaksi kardiovaskularnih oboljenja (17).

### **Plod borovnice, *Myrtilli fructus***

Plod borovnice (*Vaccinium myrtillus*, Ericaceae) koristi se u osušenom (*Myrtilli fructus siccus*) i svežem obliku (*Myrtilli fructus recens*). Prema odgovarajućim monografijama Evropske farmakopeje 7.0, osušen plod treba da sadrži najmanje 1,0% tanina, a svež najmanje 0,3% antocijana (antocijanozida).

Od svežeg ploda borovnice izrađuju se ekstrakti sa visokim sadržajem antocijana (25-36%) (12, 13, 15, 17, 28). Ovi ekstrakti se koriste oralno u terapiji HVB, perifernih vaskularnih poremećaja, kod krtosti kapilara i u oftalmologiji kod retinopatije. Kada je reč o HVB, kliničke studije su pokazale da ekstrakti tokom 1-3 meseca primene dovode do značajnog ublažavanja edema i simptoma bolesti (osećaj težine, bol u nogama, osećaj trnjenja i dr.). Terapijska primena ekstrakata zasnovana je na prisustvu antocijana. Antocijani deluju antiinflamatorno, antioksidantno, inhibiraju agregaciju trombocita i podstiču mikrocirkulaciju. Takođe deluju vazoprotektivno (smanjuju povećanu propustljivost i krtost zida kapilara) različitim mehanizmima: inhibiraju razgradnju kolagena i aktivnost elastaze, stabilizuju membranske fosfolipide itd. U zavisnosti od indikacije, dnevna doza standardizovanih ekstrakata iznosi 240-480 mg (odgovara 60-170 mg antocijana). Terapijski efekti nastupaju nakon 4-8 nedelja primene; mogu se koristiti i tokom dužeg perioda (12, 13). Pri primeni preporučenih doza nije zabeležena pojava neželjenih reakcija. Pri unosu veoma visokih doza (>170 mg antocijana dnevno tokom 30-60 dana), postoji mogućnost interakcije sa antikoagulansima i antiagregacijskim lekovima. Nema ograničenja za primenu u trudnoći i tokom dojenja (12).

### **Kora francuskog primorskog bora, *Pini pinasteris cortex***

Kora francuskog primorskog bora (*Pinus pinaster* subsp. *atlantica*, Pinaceae) se upotrebljava za izradu ekstrakta koji se u prometu nalazi pod zaštićenim imenom Pycnogenol®. Ekstrakt se dobija patentiranim postupkom iz sveže kore, i standardizovan je na  $70 \pm 5\%$  procijanidina (sastoje se od oligomera katehina i epikatehina, tzv. oligomerni procijanidini - OPC, i slobodnog katehina i epikatehina). Procijanidini, kao aktivni sastojci ekstrakta, imaju visok afinitet vezivanja za proteine, deluju kao izuzetno snažni antioksidansi, inhibiraju prostaglandine i leukotrijene, inhibiraju produkciju tromboksana i stimulišu produkciju NO, usled čega smanjuju

permeabilnost kapilara, deluju antiinflamatorno, poboljšavaju mikrocirkulaciju, smanjuju agregaciju i adheziju trombocita. Na osnovu rezultata kliničkih studija proizvodi na bazi Pycnogenol<sup>®</sup> - a se primenjuju oralno za prevenciju i lečenje HVB u dnevnoj dozi od 100-300 mg tokom najmanje 4 nedelje, optimalno 2 meseca. Od neželjenih reakcija moguća je pojava gastrointestinalnih tegoba, dijareje i opstipacije, pa se savetuje uzimanje proizvoda tokom obroka. U retkim slučajevima mogu se javiti glavobolja i vrtoglavica. Treba izbegavati istovremenu primenu ovih proizvoda sa antiagregacijskim lekovima zbog moguće interakcije. Primena kod trudnica i dojilja, dece i adolescenata mladih od 18 godina se ne preporučuje (12).

### **Herba centele, *Centellae asiaticae herba***

Herba centele ili gotu-kole, *Centellae asiaticae herba* (*Centella asiatica* = *Hydrocotyle asiatica*, Apiaceae), kao farmakološki aktivne sastojke sadrži triterpenska jedinjenja: triterpenske heterozide (aziatikozid i madekasozid) i slobodne triterpenske kiseline (aziatična i madekasična). Prema monografiji Evropske farmakopeje 7.0, herba treba da sadrži najmanje 6% ukupnih triterpena, izraženo kao aziatikozid.

Za alkoholne i vodene ekstrakte herbe centele bogate triterpenskim sastojcima pokazano je da deluju antioksidantno, antiinflamatorno, antimikrobno, stimulišu proliferaciju kolagena i reepitelizaciju tkiva i podstiču angiogenezu. Na tržištu se nalazi veliki broj proizvoda namenjenih kako za oralnu (tablete, kapsule), tako i za dermalnu primenu (kreme, masti, puderi), koji se koriste za brže zarastanje rana, kod opekotina, ekcema, čireva i ožiljaka (14, 15, 17, 28).

Kod HVB se primenjuju lekoviti proizvodi na bazi tzv. ukupne frakcije triterpena centele za koju postoji veći broj skraćenica: TTFCA, TECA, TTF, CATTF<sup>6</sup> i dr. Ona zapravo predstavlja smešu visoko prečišćenog ekstrakta herbe centele i jednog izolovanog jedinjenja, a sastoji se iz 40% aziatikozida i 60% aglikona (aziatične i madekasične kiseline). Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je mišljenja da se, zbog sastava i načina izrade, TTFCA ne može smatrati preparatom biljne droge, odnosno da proizvodi na bazi TTFCA ne predstavljaju BLP, već konvencionalne lekove.

Do sada sprovedene kliničke studije ukazuju na pozitivne efekte TTFCA kod HVB – poboljšanje mikrocirkulacije, smanjenje edema, povećanje tonusa vena (9, 15). U ovim studijama TTFCA je primenjivan u dnevnoj dozi od 60-180 mg tokom 2-8 nedelja. Na bazi TTFCA registrovani su lekovi kako za oralnu (tablete, kapsule), tako i

---

<sup>6</sup> TTFCA - Total triterpenoid fraction of *Centella asiatica*; TECA - Titrated extract of *Centella asiatica*; TTF – Total triterpenic fraction; CATTF - *Centella asiatica* total triterpenic fraction.

za dermalnu primenu (kreme, masti, puderi, kompresivne gaze) (32). Od neželjenih reakcija, nakon oralne primene, moguće su mučnina i gastrointestinalne tegobe, a nakon dermalne primene u retkim slučajevima kontaktni dermatitis (15). Proizvodi su kontraindikovani u slučaju preosetljivosti na biljke porodice Apiaceae (14).

### **List ginka, *Ginkgonis folium***

List ginka, *Ginkgonis folium* (*Ginkgo biloba*, Ginkgoaceae), sadrži flavonoide (najmanje 0,5% prema monografiji u Ph. Eur. 7.0), terpenke laktone (diterpenke ginkolide i seskviterpen bilobalid; najmanje 0,1%), proantocijanidine, alkilovane fenolkarboksilne kiseline (npr. ginkolična) i druge sastojke.

Za izradu BLP koristi se kvantifikovani suvi ekstrakt lista ginka. Oficinalan je u Ph. Eur. 7.0 (*Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum*) i sadrži 22-27% flavonoida, 2,8-3,4% ginkolida A, B i C i 2,6-3,2% bilobalida. Sadržaj ginkolične kiseline, koja je potencijalni alergen, ograničen je na najviše 5 ppm (12, 13, 28). Za ovaj ekstrakt je pokazano da povećava toleranciju prema hipoksiji, naročito cerebralnog tkiva, usporava nastanak i razvoj cerebralnih edema, smanjuje edem i celularne lezije retine, poboljšava reološke osobine krvi, poboljšava protok krvi, naročito u oblasti mikrocirkulacije, uvećava sposobnost opažanja, pamćenja i učenja. Ekstrakt se primenjuje kod blagog do umerenog sindroma demencije, blagih kognitivnih poremećaja i neurosenzornih poremećaja (tinitus i vertigo), i kod poremećaja periferne arterijske cirkulacije (intermitentna klaudikacija). Ova primena je zasnovana na rezultatima odgovarajućih kliničkih studija. U zavisnosti od indikacije primenjuje se 120-240 mg ekstrakta dnevno. Od neželjenih reakcija moguća je pojava gastrointestinalnih tegoba, glavobolje ili alergijskih reakcija na koži (12, 13). Primena je kontraindikovana kod osoba preosetljivih na neki od sastojaka, u slučaju krvarenja, kod dece mlađe od 12 godina, dok se, usled nedostatka podataka o bezbednosti primene, ne preporučuje primena u trudnoći i tokom dojenja. Ekstrakt može potencirati delovanje antikoagulanasa i antiagregacijskih lekova. Primenu treba obustaviti 1-2 nedelje pre hirurškog zahvata, jer ekstrakt može dovesti do produženog postoperativnog krvarenja (ginkolidi antagonizuju faktor agregacije trombocita – PAF) (12, 17).

Ekstrakt lista ginka ulazi takođe i u sastav kombinovanih lekova koji se koriste u terapiji HVB (npr. u kombinaciji sa trokserutinom i heptaminol hloridom). Činjenica je, međutim, da ovi lekovi sadrže veoma niske doze ekstrakta lista ginka (npr. svega 15 mg), kao i da za sam ekstrakt nema publikovanih kliničkih studija kojima se potvrđuje njegova efikasnost kod HVB.

### **Zaključak**

Za medikamentoznu terapiju primarne hronične venske bolesti (HVB) koriste se venoaktivni lekovi. Značajnu grupu ovih lekova čine oni biljnog porekla: izrađuju se od

izolovanih biljnih sastojaka (najčešće flavonoida) ili njihovih polusintetskih derivata (npr. hidroksietilrutozidi, diosmin), ali i od različitih biljnih droga i preparata biljnih droga (biljni lekoviti proizvodi, BLP). Namijenjeni su za smanjenje edema i ublažavanje simptoma HVB. Podaci dobijeni u dosadašnjim kliničkim studijama za sada nisu dovoljni da se utvrdi efikasnost primene ovih lekova, uključujući i BLP. Nivoi preporuka za primenu kod HVB za sada su uglavnom u kategorijama 2B-2C (osim npr. u slučaju hidroksietilrutozida i MPFF koji imaju nivo preporuke 1B) (7, 8). Za pojačanje postojećih preporuka potrebne su veće i bolje definisane kliničke studije.

Prema monografijama biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), status biljnih lekova imaju oni koji se izrađuju od suvog standardizovanog ekstrakta semena divljeg kestena (sadrži 16-28% escina) i suvog standardizovanog vodenog ekstrakta lista vinove loze (DER 4-6:1), i namenjeni su za oralnu primenu. Status tradicionalnih biljnih lekova imaju odgovarajući lekoviti proizvodi na bazi lista vinove loze i herbe ždraljvine (namenjeni su kako za oralnu, tako i za dermalnu primenu), na bazi rizoma kostrike i kore divljeg kestena (za oralnu primenu) i semena divljeg kestena (za dermalnu primenu).

## Literatura

1. Malgor RD, Labropoulos N. Treatment of chronic venous disease: pathophysiological underpinnings. *Medicographia*. 2011; 33(3): 259-67.
2. Milic DJ. Prevalence and socioeconomic data in chronic venous disease: how useful are they in planning appropriate management? *Medicographia*. 2011; 33(3): 253-8.
3. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg*. 2009; 49: 498-501.
4. Perrin MR, Eklöf, B. Chronic venous disease guidelines and terminology: sharing a common language. *Medicographia*. 2011; 33(3): 245-52.
5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja republike Srbije. Beograd, 2012.
6. Raffetto JD. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. *Thromb Res*. 2009; 123(4): 66-71.
7. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41(1): 117-25.
8. Gillet J-L. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia*. 2011; 33(3): 285-91.
9. Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3:CD003229.

10. Nacionalni registar lekova (NRL 2012). Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2012.
11. Marinović Kulišić S, Lupi D. Pharmacological treatment in patients with chronic venous disease. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012; 20(3): 197-214.
12. 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.
13. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter, UK: ESCOP; Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; New York, USA: Thieme New York, 2003.
14. ESCOP Monographs. 2nd ed. Supplement 2009. Exeter, UK: ESCOP; Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; New York, USA: Thieme New York, 2009.
15. Hänsel R, Sticher O. *Pharmakognosie-Phytopharmazie*. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
16. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. *Rational phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
17. Sweetman SC ed. *Martindale: The complete drug reference*. 37th ed. London, UK; Chicago, USA: Pharmaceutical Press, 2011.
18. Monograph. Diosmin. *Altern Med Rev.* 2004; 9(3): 308-11.
19. Pitsch F. The place of Daflon 500 mg in recent guidelines on the management of chronic venous disease. *Medicographia.* 2011; 33(3): 306-14.
20. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/225304/2008. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., semen. London: 16 July 2009.
21. European Medicines Agency. EMA/HMPC/225319/2008. Final: Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen. London: 16 July 2009.
22. European Medicines Agency. EMA/HMPC/261938/2007. Final: Community herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. London: 4 September 2008.
23. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354177/2007. Final: Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. London: 3 July 2008.
24. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354156/2011. Final: Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. London: 22 May 2012.
25. European Medicines Agency. EMA/HMPC/16635/2009. Final: Community herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. London: 15 July 2010.
26. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD003230.
27. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/261939/2007. Assessment report on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. London: 4 September 2008.
28. European Pharmacopoeia seventh Edition. Strasbourg: Council of Europe, 2011.
29. European Medicines Agency. EMA/HMPC/354157/2011. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. London: 22 May 2012.
30. Wichtl M. *Teedrogen und Phytopharmaka. Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlagen*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
31. European Medicines Agency. EMA/HMPC/16633/2009. Assessment report on *Vitis vinifera* L., folium. London: 15 July 2010.
32. European Medicines Agency. EMA/HMPC/291177/2009. Final: Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba. London: 25 November 2010.

# Herbal medicinal products in chronic venous disease

Silvana Petrović, Zoran Maksimović, Jelena Kukić-Marković

Department of Pharmacognosy, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

---

## Summary

In treatment of chronic venous disease (CVD) venoactive drugs (VADs) are used. They represent a heterogenous group of drugs of synthetic (ie. calcium dobesilate, naftazone, and benzarone) or natural origin. Venoactive drugs of herbal origin are usually prepared from isolated plant constituents (i.e. flavonoids) or their semisynthetic derivatives (i.e. hydroxyethylrutosides, diosmin), but also from various herbal drugs and their preparations (herbal medicinal products, HMPs). Herbal medicinal products used in these indications are usually prepared from: horsechestnut seed and bark (*Hippocastani semen/cortex*), butcher's broom rhizome (*Rusci rhizoma*), melilot herb (*Meliloti herba*), grapevine leaf (*Vitis viniferae folium*), bilberry fruit (*Myrtilli fructus*), French maritime pine bark (*Pini pinasteris cortex*), centella herb (*Centellae asiaticae herba*), and ginkgo leaf (*Ginkgonis folium*). Active compounds of these herbal drugs belong to groups of saponins, coumarines, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins or terpenes.

According to community herbal monographs prepared by Committee on Herbal Medicinal Products at the European Medicines Agency (EMA/HMPC), HMPs with well-established use are those prepared from dry standardised horsechestnut seed extract (with 16-28% of aescin) and dry standardised grapevine leaf water extract (DER 4-6:1), for oral use. Herbal medicinal products classified under traditional medicinal use provisions are products prepared from horsechestnut seed and bark, grapevine leaf, butcher's broom rhizome, and melilot herb (for oral and/or cutaneous use).

**Keywords:** chronic venous disease, venoactive drugs, flavonoids, herbal medicinal products.

---