

Primena biljnih lekovitih proizvoda u dermatologiji

Zoran Maksimović, Silvana Petrović, Stevan Samardžić

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

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi (BLP) koriste se u dermatologiji najčešće kod inflamatornih i infektivnih oboljenja, kao i za lečenje manjih ozleda kože (manje rane i opekotine). Farmakološki efekti BLP često se ostvaruju sinergističkim delovanjem većeg broja sekundarnih biljnih metabolita (flavonoidi, fenolkarboksilne kiseline, terpenoidi, tanini, saponozidi, sluzi i dr.). Neke biljne sirovine za izradu BLP koje se koriste u navedenim indikacionim područjima su npr. cvast kamilice (*Matricariae flos*), cvast nevena (*Calendulae flos*), kora ili list hamamelisa (*Hamamelidis cortex seu folium*), herba kantariona (*Hyperici herba*), masno ulje noćurka (*Oenotherae oleum*) i etarsko ulje čajevca (*Melaleucaae aetheroleum*).

Upotreba BLP u dermatologiji je uglavnom zasnovana na dugogodišnjoj primeni i iskustvu, kao i na rezultatima farmakoloških ispitivanja, dok je za mali broj efikasnost klinički potvrđena. Prema monografijama biljnih droga i preparata biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), svi BLP namenjeni za primenu u dermatologiji imaju status tradicionalnih biljnih lekova.

Iako po efikasnosti BLP zaostaju za sintetskim lekovima, pacijenti ih vrlo rado koriste zbog manje izraženih neželjenih reakcija.

Ključne reči: biljni lekoviti proizvodi, inflamatorna oboljenja kože, infektivna oboljenja kože, ozlede kože.

Uvod

Kožna oboljenja imaju veliku prevalencu u humanoj populaciji, što njihovo lečenje čini važnom oblašću farmakoterapije (1). Biljni lekoviti proizvodi (BLP), pored konvencionalnih lekova, mogu se koristiti u tretmanu blagih inflamatornih i infektivnih oboljenja kože, kao i u tretmanu manjih ozleda kože. U radu su predstavljene biljne sirovine (biljne droge i preparati biljnih droga) za izradu BLP sa značajnim mestom u pomenutim indikacionim područjima, kao i činjenice neophodne za njihovu racionalnu primenu.

Biljni lekoviti proizvodi u terapiji inflamatornih oboljenja kože

Znatan broj biljnih droga se koristi za izradu BLP namenjenih za tretman manjih inflamacija kože. Za delovanje mnogih od njih odgovoran je kompleks različitih sekundarnih metabolita.

Tako npr. sastojci odgovorni za delovanje cvasti kamilice, *Matricariae flos* (*Matricaria recutita*, Asteraceae), koja zauzima značajno mesto u ovom indikacionom području, su: flavonoidi (apigenin, apigenin 7-O-glukozid), seskviterpenski laktone (matricin) i komponente etarskog ulja (α -bisabolol i njegovi oksidi, dicikloetri, hamazulen). Terapijski efekat cvasti kamilice zasnovan je na raznovrsnim mehanizmima kao što su inhibicija ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze, inhibicija degranulacije mastocita, smanjenje ekspresije NO sintaze i produkcije proinflamatornih interleukina (2, 3, 4).

Infuz (3-10% m/V) i tečni farmaceutski oblici koji sadrže 1% V/V tečnog ekstrakta (1:2, 50% EtOH) ili 5% V/V tinkture cvasti kamilice primenjuju se na koži u vidu obloga ili za ispiranje. Za dermalnu primenu namenjeni su i polučvrsti proizvodi sa sadržajem vodeno-etanolnog ekstrakta koji odgovara količini od 3-10% m/m droge u proizvodu, kao i dodaci vodi za kupanje (5 g cvasti ili 0,8 g alkoholnog ekstrakta/l vode). Primena cvasti kamilice je kontraindikovana u slučaju poznate preosetljivosti na biljke familije Asteraceae. Neželjene reakcije su alergijske prirode, javljaju se veoma retko i većinom su posledica kontaminacije droge cvastima vrste *Anthemis cotula* ili drugih vrsta roda *Anthemis* (sadrže veliku količinu kontaktnog alergena antekotulida). Cvast kamilice bisabolol oksid B tipa može sadržati tragove antekotulida (2).

U biljne sirovine čiji se proizvodi mogu koristiti za tretman manjih zapaljenjskih procesa na koži spadaju takođe i cvast nevena, *Calendulae flos*, list žalfije, *Salviae officinalis folium*, herba hajdučke trave, *Millefolii herba*, cvast arnike (*Arnicae flos*), mira (*Myrrha*), seme piskavice (*Trigonellae foenugraeci semen*), koren gaveza (*Symphyti radix*) i herba kantariona (*Hyperici herba*). Njihovi farmakološki aktivni sastojci takođe pripadaju različitim klasama sekundarnih metabolita, kao što su npr.

flavonoidi, saponozidi, terpenoidi, fenolkarboksilne kiseline, tanini, sluzi, derivati mokraćne kiseline ili derivati floroglucinola i naftodiantroni (1, 2, 5, 6, 7).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi taninskih droga takođe se tradicionalno koriste za ublažavanje simptoma manjih inflamacija kože. Među njima poseban značaj imaju oni na bazi kore (*Hamamelidis cortex*) ili lista (*Hamamelidis folium*) hamamelisa (*Hamamelis virginiana*, Hamamelidaceae). Proantocijanidini hamamelisa inhibiraju sintezu određenih medijatora inflamacije kao što su faktor aktivacije trombocita i leukotrien B₄. Terapijskom efektu doprinosi i adstringentno, antioksidantno i antimikrobno delovanje tanina. Tinktura i vodenootanolni ekstrakti kore ili lista hamamelisa primenjuju se na koži u obliku odgovarajućih tečnih i/ili polučvrstih farmaceutskih oblika. U slične svrhe koriste se i polučvrsti farmaceutski oblici za dermalnu primenu sa 5-30% destilata svežih listova i kore (*Hamamelidis folium et cortex destillatum*; 1:1,12-2,08; destilaciono sredstvo 6% m/m etanol) ili osušenih grančica hamamelisa (*Hamamelidis ranunculus destillatum*; 1:2; sadrži 14-15% V/V etanola). Za razliku od tinkture i vodenootanolnih ekstrakata kore i lista hamamelisa, sastojci destilata su isparljivi alifatični ugljovodonici, alkoholi, aldehidi i terpeni. Ispitivanjima na humanim dobrovoljcima pokazano je da destilat hamamelisa ublažava inflamaciju izazvanu UV zračenjem ili mehaničkim oštećenjem kože. Alergijski kontaktni dermatitis je mogući neželjeni efekat primene BLP na bazi lista, kore ili destilata hamamelisa (2, 8).

Ekcem je najčešće dermatološko oboljenje. Javlja se u više formi za koje je zajednička inflamacija površinskih slojeva kože. Klinička slika može biti u rasponu od blagih promena do ozbiljnih stanja koja prate intenzivan pruritus, crvenilo, pustule i oštećenje kože. Infuz i dekokt stabljika razvodnika (*Solani dulcamarae stipites*) tradicionalno se koriste u terapiji blagog rekurentnog ekcema u vidu obloga. Nosioci antiinflamatornog delovanja su steroidni saponozidi (deluju slično kortizonu) (4, 9).

Atopijski dermatitis (AD) je hronični recidivirajući ekcem, čije su dominantne odlike svrab i suva koža. Njegova prevalenca u toku života iznosi i do 20%. Niz provokirajućih faktora, npr. iritacija (sapun, vuna), emotivni stres, infekcije, klimatski uslovi i alergije, može dovesti do egzacerbacije AD (10). Veliki broj pacijenata (do 75%) tretira simptome AD samolečenjem čiji su glavni ciljevi ublažavanje pruritusa (može znatno narušiti kvalitet života), hidratacija kože i sprečavanje sekundarnih infekcija (11).

Masno ulje noćurka (*Oenotherae oleum*), dobijeno ekstrakcijom i/ili ceđenjem iz semena *Oenothera biennis* i/ili *O. lamarckiana* (Onagraceae), može se preporučiti za ublažavanje pruritusa u akutnim i hroničnim oboljenjima praćenim suvom kožom kao što je AD. Dominantni sastojci masnog ulja su linolna (LK) i γ -linolenska kiselina (GLK) (12). Terapijski efekat se ostvaruje zahvaljujući GLK, čijom primenom se povećava koncentracija PGE₁ i 15-hidroksi-dihomo- γ -linolenske kiseline. Ovi

metaboliti inhibiraju lipooksigenazu i osobađanje arahidonske kiseline, pa time i sintezu proinflatornih eikosanoida. Pretpostavlja se da deficit esencijalnih masnih kiselina, nastao kao posledica smanjene aktivnosti enzima Δ^6 -desaturaze, uzrokuje poremećaj funkcije kože u AD. Suplementacija GLK bi zato, korekcijom ovog deficita, mogla da ublaži simptome bolesti (5, 13, 14). Iako je u značajnom broju kliničkih studija potvrđena efikasnost masnog ulja noćurka u terapiji AD, zbog nedostataka u dizajnu studija, Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je lekovitim proizvodima na bazi ovog ulja dodelio status tradicionalnih biljnih lekova. Masno ulje noćurka se primenjuje oralno u obliku čvrstih doziranih farmaceutskih oblika, u pojedinačnoj dozi od 2 g i dnevnoj dozi 4-6 g. Mogući neželjeni efekti ove primene su: otežano varenje, mučnina, omekšavanje stolice, povišena telesna temperatura, egzantem ili glavobolja. Predoziranje se manifestuje blagom dijarejom i abdominalnim bolom (12).

Masno ulje semena borača (*Boraginis officinalis oleum*) se, takođe zbog visokog sadržaja GLK, upotrebljava na sličan način za ublažavanje simptoma AD.

Proizvodi sa emolijentnim delovanjem, npr. na bazi masnog ulja kikirikija (*Arachidis oleum raffinatum*) ili usitnjenog ploda ovsu (*Avenae fructus*), često se koriste za ublažavanje neprijatnosti prouzrokovanih suvom kožom, kao što je pruritus (1).

U simptomatskom tretmanu lokalizovanog pruritusa neozleđene kože tradicionalno se primenjuje etarsko ulje pitome nane (*Menthae x piperitae aetheroleum*). Antipruritusno delovanje se ostvaruje zahvaljujući visokom sadržaju mentola koji ispoljava hladeći efekat na koži. Aplikacija je kontraindikovana kod dece mlađe od 2 godine (mentol može izazvati refleksnu apneju i laringospazam) ili sa istorijom konvulzivnih napada (npr. febrilnih). Etarsko ulje pitome nane ne bi trebalo primenjivati kontinuirano duže od 3 meseca. Neželjene reakcije se manifestuju kao preosetljivost (prolazna i blaga) i iritacija kože (15). Pruritus različite etiologije može se tretirati i biljnim lekovitim proizvodima na bazi plodova ljute paprike (*Capsici fructus*). Kapsaicin, aktivni sastojak ploda, vezivanjem za vaniloidne receptore na senzornim neuronima dovodi do desenzitizacije i antipruritusnog efekta. Primena je ograničena na tri nedelje (6, 16).

Zapaljenjski procesi na koži prouzrokovani ujedom insekata mogu se ublažiti lekovitim proizvodima na bazi herbe ždraljevine ili kokoca (*Meliloti herba*), cvasti arnike (*Arnicae flos*), korena gaveza (*Symphyti radix*) i drugih biljnih droga (2, 6, 17). Treba naglasiti da se BLP na bazi herbe ždraljevine ne smeju koristiti istovremeno sa antikoagulantima i u slučaju oboljenja jetre (kumarini mogu potencirati delovanje antikoagulanasa i delovati potencijalno hepatotoksično) (17). Primenu BLP na bazi korena gaveza treba ograničiti zbog moguće hepatotoksičnosti pirolizidinskih alkaloida (6).

Seboroični dermatitis je hronični recidivirajući dermatitis sa prevalencom u opštoj populaciji 2-5%. Javlja se na seboroičnim predelima tela (vlasište, predeo obrva, čelo, nazolabijalne brazde, gornji deo grudi) u vidu nejasno ograničenog bledog eritema sa žućkasto-beličastom skvamom masnog izgleda. Oboljenje je češće kod muškaraca i uglavnom se javlja u 3. i 4. deceniji života (10).

U simptomatskom tretmanu blagih seboroičnih stanja kože tradicionalno se koriste BLP na bazi herbe sa cvetom ljubičice (*Violae herba cum flore*, *Viola arvensis*, *V. tricolor*, *V. vulgaris*, Violaceae). Sastojci ove droge su flavonoidni heterozidi, salicilna kiselina i njeni derivati, makrociklični peptidi (ciklotidi) i sluz. Herba sa cvetom ljubičica primenjuje se oralno u obliku infuza (3 g usitnjene biljne droge, 1-3 puta dnevno). Infuz se takođe može koristiti za natapanje obloga (5-20 g usitnjene biljne droge/l, 2-3 puta dnevno) i kao dodatak vodama za kupanje (5-10 g usitnjene biljne droge/l, 1 l infuza se dodaje vodi za kupanje). Primena je kontraindikovana u slučaju preosetljivosti na biljnu drogu ili salicilate, otvorenih rana ili oštećenja veće površine kože (18).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi korena čička (*Arctii radix*) i herbe koprive (*Urticae herba*) tradicionalno se primenjuju u istom indikacionom području kao *Violae herba cum flore* (7).

Biljni lekoviti proizvodi u tretmanu manjih ozleda kože

Rane na koži nastaju narušavanjem normalne anatomske strukture i funkcije kože. U zavisnosti od vremena koje je potrebno da zarastu dele se na hronične (ne zarastaju duže od 3 meseca) i akutne (zarastaju za kraće od 3 nedelje) (19). Akutne manje rane i opekotine koje ne zahvataju slojeve kože ispod dermisa pogodne su za samolečenje. Njihov tretman podrazumeva zaštitu od spoljašnjih nepovoljnih faktora, prevenciju infekcija i minimizaciju ožiljaka (11).

Aloe vera gel, koji se dobija odgovarajućim postupcima iz parenhimskih ćelija svežih listova *Aloe vera* (Liliaceae), široko se koristi u tretmanu rana i opekotina. Glavni sastojci gela su polisaharidi (npr. acemanan, glukomanan, pektini, hemiceluloza) i voda. Prisutni su i lipidi, steroli, aminokiseline, tanini, enzimi i manoza-6-fosfat. *Aloe vera* gel pomaže zarastanje rana direktnom stimulacijom fibroblasta i makrofaga. Fibroblasti, delovanjem polisaharida dominantno izgrađenih od manoze, kao i delovanjem manoza-6-fosfata, intenziviraju sintezu kolagena i proteoglikana. Acemanan stimuliše makrofage da luče fibrogene citokine, a direktnim vezivanjem za faktore rasta povećava njihovu stabilnost (20). Terapijskom delovanju doprinose hidrirajući efekat (20), stimulacija migracije epitelnih ćelija i inhibicija metabolizma arahidonske kiseline (21). Meta analiza nekoliko manjih studija pokazala je da bi *Aloe vera* gel mogao da bude efikasan u lečenju opekotina I i II stepena (22). Zbog osetljivosti na enzimsku, oksidativnu i mikrobiološku degradaciju, koristi se svež gel ili

BLP koji sadrže 10-70% svežeg gela. Prijavljena neželjena delovanja su kontaktni dermatitis, akutna bulozna alergijska reakcija i kontaktna urtikarija. Osećaj pečenja nakon nanošenja na oštećenu kožu može se javiti kao posledica onečišćenja gela antrahinonima (20).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi tinkture, uljanog ekstrakta ili infuza herbe kantariona (*Hyperici herba*, *Hypericum perforatum*, Guttiferae) tradicionalno se koriste u tretmanu manjih inflamacija kože i manjih rana (23). Vodenoalkoholni ekstrakti herbe stimulišu sintezu kolagena i aktiviraju fibroblaste poligonalnog oblika koji pokrivaju i štite ranu (24). Treba izbegavati izlaganje tretirane površine kože intenzivnom UV zračenju zbog moguće fotosenzibilizacije (hipericin) (23).

Tradicionalna primena cvasti nevena (*Calendulae flos*) i herbe centele (*Centellae asiaticae herba*) za zarastanje rana, podržana je rezultatima farmakoloških ispitivanja. Cvast nevena povoljne efekte ostvaruje podsticanjem angiogeneze i antiinflamatornim delovanjem (5). Herba centele stimuliše epitelizaciju, angiogenezu i sintezu kolagena tip I (6, 25).

Taninske droge kao što su npr. kora (*Hamamelidis cortex*) i list hamamelisa (*Hamamelidis folium*), i herba petrovca (*Agrimoniae herba*), mogu poslužiti kao sirovine za izradu BLP namenjenih za lečenje manjih rana. Zahvaljujući adstringentnom i antimikrobnom delovanju tanina, smanjuju gubitak vlage, zaustavljaju manja krvarenja i preveniraju infekcije (2, 4, 6).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi herbe ili cvasti hajdučke trave (*Millefolii herba/flos*), ploda ovasa (*Avenae fructus*), soka ili osušenog soka sveže herbe purpurne ehinacee (*Echinaceae purpureae herbae succus/succus siccum*), mire (*Myrrha*), lista ruzmarina (*Rosmarini folium*) takođe se mogu primenjivati u tretmanu manjih rana (2, 7).

Biljni lekoviti proizvodi u terapiji infektivnih oboljenja kože

Bakterijske i gljivične infekcije kože

Furunkulus je bakterijska infekcija kože koja počinje zapaljenim folikulom dlake, a zatim se u toku nekoliko sati ili dana razvija u eritematozan, čvrst, topao i bolan čvor. Uzročnik je *Staphylococcus aureus*. Može se javiti na bilo kom delu tela sa dlakom, a najčešće se javlja na koži lica, vrata, butina, ruku i anogenitalnog predela. Furunkuloza (*furunculosis*) je rekurentna pojava većeg broja furunkulusa, koja može trajati mesecima ili godinama.

Dermatofitne infekcije su prouzrokovane keratofilnim gljivicama koje pripadaju rodovima *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*. *Tinea pedis* je najčešća gljivična infekcija kod ljudi. Zahvata kožu tabana i interdigitalnog prostora stopala. Klinička slika je varijabilna, u rasponu je od blagih promena do pojave vezikula, bula i

izražene inflamacije. Ako se ne leči, u jedne trećine obolelih razvija se infekcija nokta. *Tinea unguium* (onihomikoza) je dermatofitna infekcija nokta koja se može javiti samostalno ili češće uz istovremenu dermatofitnu infekciju stopala ili kose. Karakteriše je destrukcija nokta (posledica mehaničkog ili enzimskog delovanja gljivica), koja nije praćena zapaljenjem (10).

Mnoga etarska ulja se koriste zbog svog antimikrobnog delovanja. Među njima značajno mesto u fitoterapiji bakterijskih i gljivičnih infekcija kože i noktiju (pre svega furunkuloze, *tinea pedis* i onihomikoze), zauzima etarsko ulje čajevca (*Melaleuca aetheroleum*). Dobija se destilacijom vodenom parom iz listova i terminalnih izdanaka *Melaleuca alternifolia*, *M. linariifolia*, *M. dissitiflora* i/ili drugih vrsta roda *Melaleuca*, Myrtaceae. *In vitro* studijama pokazano je da ovo etarsko ulje deluje protiv širokog spektra patogenih bakterija i gljivica (vrste rodova *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*). Antimikrobna aktivnost potvrđena je i za sastojke: terpinen-4-ol i 1,8-cineol (spadaju u najzastupljenije), linalol i α -terpineol (6). Mehanizam delovanja podrazumeva narušavanje integriteta i funkcije ćelijske membrane mikroorganizama, što kao posledicu ima gubitak intracelularnog sadržaja i inhibiciju ćelijskog disanja (26). Nekoliko kliničkih studija (pojedine randomizovane, jednostruko ili dvostruko slepe, kontrolisane), u kojima su učestvovali pacijenti sa furunkulozom ili gljivičnim infekcijama stopala i noktiju, ukazale su na efikasnost etarskog ulja čajevca u smanjenju intenziteta simptoma i/ili eliminaciji uzročnika infekcije. U terapiji se koriste tečni ili polučvrsti farmaceutski oblici za dermalnu primenu koji sadrže 5-10% m/m etarskog ulja. U slučaju *tinea pedis* preporučena koncentracija etarskog ulja je viša i iznosi 25-50%, dok se u slučaju onihomikoze etarsko ulje koristi nerazblaženo. Primena je kontraindikovana u slučaju poznate preosetljivosti na etarsko ulje čajevca ili biljke familije Myrtaceae. Prilikom aplikacije se može javiti alergijski kontaktni dermatitis, najverovatnije zbog prisutnih degradacionih produkata (6).

Virusne infekcije kože

Herpes labialis je infektivna dermatoza u predelu vermilion usana čiji je najčešći uzročnik virus *herpes simplex* tip 1 (HSV 1). Nakon primarne infekcije virus se smešta u senzitivne ganglione i u njima trajno ostaje u latentnom stanju. Kod jednog dela inficiranih osoba virus se povremeno aktivira i dovodi do recidiva kojima prethodi svrab ili pečenje. Provocirajući faktori za javljanje recidiva su emotivni stres, zamor, menstruacija, sunčanje i infekcije gornjih respiratornih puteva (10).

Herpes labialis može se tretirati lekovitim proizvodima na bazi lista matičnjaka (*Melissae folium*, *Melissa officinalis*, Lamiaceae) (2). *In vitro*, vodeni ekstrakt i etarsko ulje matičnjaka deluju direktno virucidno na ekstracelularni HSV 1 (27, 28). Vodeni ekstrakt i rozmarinska kiselina takođe sprečavaju vezivanje HSV 1 za ćelije (28). U dve

randomizovane placebo-kontrolisane dvostruko slepe studije (182 pacijenta) i multicentričnoj otvorenoj kontrolisanoj studiji (115 pacijenata) pokazana je efikasnost krema koji sadrži 1% liofilizovanog vodenog ekstrakta lista matičnjaka (70:1) u ublažavanju određenih znakova i/ili simptoma infekcije HSV tip 1 (ubrzava zaceljenje, ublažava simptome i smanjuje veličinu lezija, produžava period između dva recidiva) (2, 5). Krem se nanosi 2-4 puta dnevno, u periodu od pojave prodromalnih znakova do nekoliko dana nakon zaceljenja lezija (2).

Anogenitalne bradavice (*condylomata acuminata*) se javljaju u anogenitalnom predelu u vidu vlažnih, karfiolastih i mekih uzdignuća svetlocrvene boje ili boje normalne kože. Izazivaju ih humani papiloma virusi (HPV) i to najčešće HPV tipa 6, 11, 16 i 18. Oboljenje se uglavnom prenosi seksualnim putem (10).

Masti sa 10% ili 15% suvog vodenog ekstrakta (45-56:1; 55-72% (-)-epigalokatehin galata) lista zelenog čaja (*Camelliae sinensis folium*, *Camellia sinensis*, Theaceae) efikasne su u tretmanu spoljašnjih anogenitalnih bradavica. Nanose se isključivo na bradavice 3 puta dnevno sve do njihovog povlačenja ili najduže tokom 16 nedelja. Veoma često se nakon aplikacije javljaju blage kožne reakcije (crvenilo, svrab, iritacija, bol, edem), ali se one uglavnom povlače u prvim nedeljama terapije (29, 30). Pretpostavlja se da je u osnovi terapijskog efekta aktivacija celularnih imunskih reakcija, indukcija apoptoze i/ili inhibicija ekspresije gena HPV (31). Meta analiza tri randomizovane dvostruko slepe placebo-kontrolisane studije (1247 pacijenata) pokazala je efikasnost ekstrakta zelenog čaja u pomenutoj indikaciji (32).

Podofilin (*Resina podophylli*), smola koja se dobija iz rizoma vrsta roda *Podophyllum* (Berberidaceae), takođe se može koristiti u lečenju anogenitalnih bradavica. S obzirom da se aplikuje u bolničkim uslovima i da njegovu primenu često prate bol i toksični efekti, danas se u iste svrhe uglavnom koristi podofilotoksin (sastojak podofilina) koji ima povoljnija terapijska svojstva (10).

Zaključak

Biljni lekoviti proizvodi se koriste u dermatologiji, najčešće kod inflamatornih i infektivnih oboljenja, kao i za lečenje manjih ozleda (manje rane i opekotine). Farmakološki efekti BLP se često ostvaruju sinergističkim delovanjem većeg broja sekundarnih biljnih metabolita (flavonoidi, fenolkarboksilne kiseline, terpenoidi, tanini, saponini, sluzi i dr.). Njihova upotreba u ove svrhe je uglavnom zasnovana na dugogodišnjoj primeni i iskustvu, kao i na rezultatima farmakoloških ispitivanja, dok je za mali broj efikasnost klinički potvrđena. Prema monografijama biljnih droga i preparata biljnih droga koje je do sada pripremio Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), svi BLP namenjeni za primenu u dermatologiji imaju status tradicionalnih biljnih lekova. Iako po efikasnosti BLP

zaostaju za sintetskim lekovima, pacijenti ih vrlo rado koriste zbog manje izraženih neželjenih reakcija.

Literatura

1. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2nd ed. Edinbrugh: Churchill Livingstone, 2012.
2. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2003.
3. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res* 2006; 20 (7): 519-30.
4. Schultz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler V. *Rational Phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004.
5. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2007.
6. ESCOP Monographs. 2nd ed. Supplement 2009. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2009.
7. European Medicines Agency [cited 2013 May 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
8. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/114585/2008. Assessment report on *Hamamelis virginiana* L., *cortex Hamamelis virginiana* L., *folium Hamamelis virginiana* L., *folium et cortex aut ramunculus destillatum*. London: 12 November 2009.
9. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/734363/2011. Final: Assessment report on *Solanum dulcamara* L., *stipites*. London: 15 January 2013.
10. Lalević-Vasić B, Medenica Lj, Nikolić M. *Dermatovenerologija sa dermatološkom propedeutikom*. Beograd: Savremena administracija, 2008.
11. Berardi R, Ferreri SP, Hume AL, Kroon LA, Newton GD, Popovich NG *et al*. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 16th ed. Washington: American Pharmacists Association, 2009.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/277791/2009. Final: Assessment report on *Oenothera biennis* L., *Oenothera lamarckiana* L., *oleum*. London: 16 December 2011.
13. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. Austin, Texas: American Botanical Council, 2003.
14. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1): 367S-72S.
15. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/349465/2006. Final: Assessment report on *Mentha x piperita* L., *aetheroleum*. London: 4 September 2008.

16. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65 (7): 805–21.
17. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/354177/2007. Final: Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., *herba*. London: 3 July 2008.
18. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/131735/2009. Final: Assessment report on *Viola tricolor* L. and/or subspecies *Viola arvensis* Murray (Gaud) and *Viola vulgaris* Koch (Oborny), *herba cum flore*. London: 25 November 2010.
19. Korting HC, Schöllmann C, White RJ. Management of minor acute cutaneous wounds: Importance of wound healing in a moist environment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (2): 130-7.
20. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: WHO, 1999.
21. Hamman JH. Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules* 2008; 13 (8): 1599-616.
22. Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of *aloe vera* used for burn wound healing: A systematic review. *Burns* 2007; 33 (6): 713-8.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/101303/2008. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., *herba*. London: 12 November 2009.
24. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *J Ethnopharmacol* 2007; 111 (1): 33-9.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/291177/2009. Final: Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, *herba*. London: 25 November 2010.
26. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (1): 50-62.
27. Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses. *Phytomedicine* 2008; 15 (9): 734-40.
28. Astani A, Reichling J, Schnitzler P. *Melissa officinalis* extract inhibits attachment of *herpes simplex virus in vitro*. *Chemotherapy* 2012; 58 (1): 70-7.
29. Agencija za lekove i medicinska sredstva [datum pristupa 7. maj 2013.]. Dostupno na: www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-7018-11-001.pdf.
30. Food and Drug Administration [cited 2013 May 7]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021902s0251bl.pdf.
31. Stockfleth E, Meyer T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (6): 783-93.
32. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (3): 345-53.

Herbal medicinal products in dermatology

Zoran Maksimović, Silvana Petrović, Stevan Samardžić

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

Summary

Herbal medicinal products (HMPs) are used in dermatology, primarily for treating inflammatory and infectious diseases, and as an aid in healing of minor injuries (minor wounds and burns). Their pharmacological effects are frequently a result of a synergistic action of many types of secondary plant metabolites (flavonoids, phenolic acids, terpenoids, tannins, saponins, mucilages, etc.). Examples of herbal drugs (herbal substances) and herbal drug preparations (herbal preparations) which are used for preparing HMPs with application in aforementioned indications are chamomile flower (*Matricariae flos*), marigold flower (*Calendulae flos*), witch hazel bark or leaf (*Hamamelidis cortex seu folium*), St. John's wort herb (*Hyperici herba*), evening primrose oil (*Oenotherae oleum*) and tea tree oil (*Melaleucaae aetheroleum*).

Their application in dermatology is mostly based on long-standing use and experience, and also on results of pharmacological investigations. Rarely efficacy of HMPs has been confirmed clinically. According to monographs of herbal substances or herbal preparations which has been prepared by Committee on Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC) of the European Medicines Agency, all HMPs that are used in dermatology has been classified as traditional HMPs.

Even though HMPs are not as efficient as synthetic medicines, patients readily use them, as their undesirable effects are less prominent.

Keywords: herbal medicinal products, inflammatory skin diseases, infective skin diseases, skin injuries.
