

Biljni lekoviti proizvodi kod funkcionalnih poremećaja organa digestivnog trakta

Tatjana Kundaković*

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

*Autor za korespondenciju

Tatjana Kundaković, e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi su veoma značajni za terapiju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (FGP) i veoma često se koriste, kako u samomedikaciji, tako i po preporuci lekara. Koriste se u terapiji slabog apetita (gorke droge), dispepsije (gorke droge, holagozi, karminativi), sindroma iritabilnog kolona (etarsko ulje pitome nane), akutne dijareje (taninske droge) i opstipacije (zapreminske i stimulativne laksansi). Kliničke studije su pokazale efikasnost etarskog ulja pitome nane u ublažavanju simptoma sindroma iritabilnog kolona, stimulativnih (droge sa antranoidima, ricinusovo ulje) i zapreminske laksanase (semena lana, ispagule i psilijuma) u terapiji opstipacije, dok je za većinu ostalih droga i njihovih preparata koji se koriste u terapiji FGP, dokumentovana tradicionalna primena. Svaka biljna droga koja se koristi u terapiji nekog od pomenutih FGP ima svoja specifična ograničenja za primenu (kontraindikacije, specijalna upozorenja, mere opreza, interakcije i neželjena dejstva).

Ključne reči: funkcionalni gastrointestinalni poremećaji; gorke droge; holagozi; karminativi; laksansi; antidijsaroici; EMA/HMPC.

Uvod

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (u nastavku skraćeno FGP) je naziv za heterogenu grupu problema u funkcionisanju organa digestivnog trakta, za koje je potvrđeno da nisu posledica metaboličkih ili struktturnih poremećaja (1). FGP imaju veliki uticaj na kvalitet života i sposobnost za rad; ukoliko se problem ne reši, mogu dovesti do značajnijeg narušavanja zdravlja. Od pacijenata zahtevaju i promenu stila života, što za njih može biti veoma zahtevno (2,3).

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji su veoma česti. Procene variraju, ali otprilike jedna od četiri osobe ili više u Sjedinjenim Američkim Državama ima jedan od ovih poremećaja (1,2).

Rome IV dijagnostički kriterijumi se koriste za kategorizaciju funkcionalnih gastroinestinalnih poremećaja koji su, prema poslednjim saznanjima posledica interakcije centralnog nervnog sistema i gastrointestinalnog trakta, i definišu simptome na osnovu dijagnostičkih kriterijuma za svaki poremećaj (1).

Biljni lekoviti proizvodi su veoma značajni kao terapija ili dopuna terapiji digestivnih tegoba. Najčešće se radi o funkcionalnim poremećajima u digestivnom traktu ili žučnim putevima, retko je prisutna neka ozbiljna bolest ili stanje. Primenuju se za poboljšanje apetita, za ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije i sindroma iritabilnog kolona, kod akutne dijareje i opstipacije ili za ublažavanje nekih od simptoma gastritisa i peptičkog ulkus.

Između ostalog, u ovom radu je napravljen pregled biljnih droga i preparata biljnih droga koji se koriste u terapiji FGP, a koji su u Evropskoj uniji razmatrani u Komitetu za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), a kao rezultat stručnih i regulatornih razmatranja su izdate finalne monografije. Finalne monografije biljnih droga i preparata droga su razmatrane u ovom radu (videti: Literatura).

Biljne droge koje se koriste za poboljšanje apetita i ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije

U zavisnosti od toga za koji organ je vezana disfunkcija (da li je to želudac, žučni putevi ili creva) u gastrointestinalnom traktu, koriste se gorke droge (za poboljšanje apetita i bolje varenje hrane), holagozi (holeretici i holekinetici) i karminativi.

Gorke droge se tradicionalno koriste za poboljšanje apetita, ali i za bolje varenje hrane i ublažavanje simptoma funkcionalne dispepsije. Neke od biljnih droga koje se najčešće koriste su: koren lincure (*Gentianae radix*) (4), herba kičice (*Centaurii herba*) (5), herba belog pelena (*Absinthii herba*) (6), koren đavolje kandže (*Harpagophyt radix*) (7), herba sa korenom maslačka (*Taraxaci herba cum radice*) (8). Pored ovih, koriste se i druge biljne droge koje su nabrojane u Tabeli I. Gorke droge stimulišu receptore za gorak ukus koji se nalaze pri korenu jezika i refleksnim putem stimulišu lučenje želudačne kiseline. Koriste se u obliku biljnog čaja, tečnih ili čvrstih doziranih oblika. Ukoliko se koriste za poboljšanje apetita, uzimaju se pre jela, dok se za ublažavanje simptoma dispepsije i bolje varenje hrane, koriste posle jela. Svaka od ovih droga ima svoje specifičnosti i ograničenja za primenu, ali ono što je za većinu zajedničko je da ih ne smeju koristiti pacijenati sa peptičkim ulkusom (4,5,7,8).

One droge koje su istovremeno i holagozi (herba pelena, herba sa korenom maslačka), ne smeju se koristiti ukoliko postoji opstrukcija žučnih puteva, upala žučne kese i neko drugo oboljenje jetre (6,8). Primena gorkih droga se ne preporučuje kod dece i adolescenata koji su mlađi od 18 godina, odnosno za neke droge (npr. *Millefolii herba*, *Taraxaci herba cum radice*) kod dece koja su mlađa od 12 godina. Takođe, ne preporučuje se primena u toku trudnoće i dojenja (4-14).

Tabela I Gorke droge sa odobrenom tradicionalnom primenom kod privremenog gubitka apetita: važne bezbednosne informacije.

Table I Bitter drugs with approved traditional use in temporarily loss of appetite: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza	Neželjena dejstva
<i>Absinthii herba – herba pelena (6)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Opstrukcija žučnih puteva, holangitis ili bolesti jetre.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod pacijenata sa kamenom u žući ili drugim biljarnim poremećajima. Teorijski može da utiče na efekat lekova koji deluju preko GABA receptora. Može da utiče na sposobnost upravljanja automobilom ili mašinama.	-
<i>Arctii lappae radix – koren repuha (9)</i> <i>Centaurii herba – herba kičice (5)</i> <i>Foenugraeci semen – grčko seme (10)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus. Preosetljivost na sastojke droge.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod dijabetičara zbog mogućeg hipoglikemijskog efekta.	Prijavljen je slučaj anafilaktičkog šoka. -
<i>Gentianae radix – koren lincure (4)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Peptički ulkus.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.	Gastrointestinalne tegobe (flatulencija, dijareja), vrtoglavica.
<i>Harpagophytii radix – koren davolje kandže (7)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Pacijenti sa aktivnim želučačnim ili duodenalnim ulkusom.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod pacijenata sa kamenom u žući; treba konsultovati lekara pre upotrebe.	Gastrointestinalne tegobe, retko tahikardija i pruritus, glavobolja. Gastrointestinalne tegobe (dijareja, mučina, povraćanje, abdominalni bol), glavobolja, vrtoglavica, reakcije preosetljivosti (npr. raš, osip, edem lica).
<i>Cichorii radix – koren cikorije (11)</i> <i>Lichen islandicus – talus islandskog lišaja (12)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae Preosetljivost na sastojke droge.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Može da utiče na resorpцију drugih lekova, ako se koriste istovremeno; uzimati pola sata do sat vremena pre ili posle nekog drugog leka.	- -
<i>Marubii herba – herba očajnice (13)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae Opstrukcija žučnih puteva, holangitis, bolesti jetre, ileus.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Oprez kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, kamenom u žući ili bilo kojim drugim biljarnim poremećajima	-
<i>Millefolii herba – herba hajdučke trave (14)</i> <i>Taraxaci herba cum radice – herba sa korenom maslačka (8)</i>	Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Asteraceae. Opstrukcija biljarnog ili intestinalnog trakta, holangitis, kamen u žući ili bilo koje druge bolesti žučne kese. Aktivan peptički ulkus.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Pacijenti sa bolestima bubrega i/ili dijabetesom, i/ili bolestima srca zbog mogućih komplikacija usled hiperkalemije,	Reakcije preosetljivosti na koži. Epigastrični bol i hiperaciditet; alergijske reakcije.

*Biljne droge sa odobrenom tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije.

Ukoliko su tegobe kod funkcionalne dispepsije vezane za žuč i žučne puteve, mogu se koristiti holagozi, sredstva koja stimulišu izlučivanje žuči: neke od njih su list artičoke (*Cynarae folium*) (15), list bolda (*Boldi folium*) (16), herba sa korenom maslačka (*Taraxaci herba cum radice*) (8), rizom kurkume (*Curcumae longae rhizoma*) (17) ili herba dimnjače (*Fumariae herba*) (18). Ove biljne droge koriste se najduže 2 nedelje za ublažavanje simptoma dispepsije (otežanog varenja hrane) koja je posledica nedovoljnog stvaranja žuči ili nedovoljnog izlučivanja žuči. Holagozi se ne smeju koristiti u slučaju opstrukcije žučnih puteva, kod kamena, i upale žučne kese i žučnih puteva i drugih oboljenja jetre. Dodatno, kod herbe sa korenom maslačka i lista artičoke, kontraindikovana je primena kod poznate preosetljivosti na biljke familije Asteraceae, a u slučaju herbe sa korenom maslačka i aktivran peptički ulkus. Primena se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (list kurkume, herba dimnjače i list bolda), odnosno kod dece mlađe od 12 godina (list artičoke i herba sa korenom maslačka), niti u toku trudnoće i dojenja. Od neželjenih dejstava javljaju se reakcije preosetljivosti i blage gastrointestinalne tegobe (list artičoke i rizom kurkume), odnosno epigastrični bol i hiperaciditet kod herbe sa korenom maslačka (8,15-18).

Ukoliko su simptomi funkcionalne dispepsije vezani za creva, mogu se koristiti droge sa karminativnim delovanjem (Tabela 2). Najčešće se kod nas koriste sledeće droge i etarska ulja: plod i etarsko ulje anisa (*Anisi fructus; Anisi aetheroleum*) (19,20), plod morača (*Foeniculi fructus*) (21,22), plod i etarsko ulje kima (*Carvi fructus; Carvi aetheroleum*) (23,24), cvast kamilice (*Matricariae flos*) (25), list i etarsko ulje pitome nane (*Menthae piperitae folium; Menthae piperitae aetheroleum*) (26,27), list matičnjaka (*Melissae folium*) (28), koren cikorije (*Cichorium intybus*) (11), kora i etarsko ulje cimeta (*Cinnamomi cortex; Cinnamomi aetheroleum*) (29,30). Najbolje je koristiti ove droge u obliku sveže napravljenog infuza (19,21-28).

Od svih nabrojanih droga, najbolje je proučena primena lista pitome nane i etarskog ulje izolovanog iz lista pitome nane (26,27). Farmakološki efekti se uglavnom pripisuju prisutnom mentolu. Karminativni efekat nastaje zbog smanjenja tonusa ezofagealnog sfinktera što omogućava izlazak vazduha iz digestivnog trakta, kao i zbog sprečavanja stvaranja pene u digestivnom traktu, što je pokazano u *in vitro* testovima (31).

Tabela II Biljni karminativi (biljne droge) i preparati biljnih droga (karminativa) za koje je odobrena tradicionalna primena: važne bezbednosne informacije.

Table II Herbal carminatives (herbal drugs) and herbal drugs preparations (of carminatives) for which traditional use has been approved: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza	Neželjena dejstva
<i>Anisi fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje anisa (19,20)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol. Deca i adolescenti mlađi od 18 godina (etarsko ulje anisa).	Ne preporučuje se plod kima kod dece mlađe od 12 godina.	Alergijske reakcije na koži ili respiratorom sistemu.
<i>Carvi fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje kima (23,24)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae (plod i etarsko ulje kima), Artemisia vrste i brezu (plod kima).	Ne preporučuje se plod kima kod dece mlađe od 12 godina oralno. Ne preporučuje se etarsko ulje kima kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Oprez kod pacijenata sa bolestima jetre, upalom žućnih puteva, kamenom u žući i drugim biljarnim poremećajima, kao i sa ahlorhidrijom.	-
<i>Cinnamomi cortex/aetheroleum – plod/etarsko ulje cimeta(29,30)</i>	Preosetljivost na sastojke droge/etarskog ulja ili peruanški balzam	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.	Lokalna iritacija sluzokože usta (etarsko ulje).
<i>Chamaemelum nobile flos - cvast rimske kamilice (32)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 12 godina.	-
<i>Foeniculi amari fructus/F. dulcis fructus - plod/etarsko ulje morača(21,22)</i>	Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 4 godine bez saveta lekara.	Alergijske reakcije na koži ili respiratorom sistemu.
<i>Juniperi pseudo-fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje kima(33,34)</i>	Preosetljivost na sastojke droge. Ozbiljne bolesti bubrega, uključujući infektivni intersticijalni nefritis, pijelitis i pijelonfritis.	Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.	Alergijske reakcije na koži.
<i>Matricariae flos - cvast kamilice (25)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae.	Ne preporučuje se primena drugih tečnih ekstrakata (izuzev sveže napravljenog infuza) kod dece koja su mlađa od 12 godina. Kod pacijenata nakon renalne transplatacije koji su uzimali visoke doze kamilice u toku dužeg perioda (oko 2 meseca) interakcije sa lekovima zbog uticaja na CYP450 su primećene.	Reakcije preosetljivosti uključuju ozbiljne alergijske reakcije (dispnea, Quincke-ova bolest, vaskularni kolaps, anafilaktički šok) nakon kontakta sluzokože sa tečnim preparatima kamilice.
<i>Melissae folium - list matičnjaka (28)</i>	Preosetljivost na sastojke droge.	Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina. Može da utiče na sposobnost upravljanja automobilom i mašinama.	-
<i>Menthae piperitae folium - list pitome nane(26)</i>	Preosetljivost na sastojke droge ili mentol.	Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 4 godine. Pacijenti sa gastroezofagealnim refluksom (gorušicom), treba da izbegavaju list nane jer može doći do pogoršanja gorušice. Oprez kod pacijenata sa kamenom u žući i drugim biljarnim poremećajima.	Gastroezofagealni refluks i gorušica mogu da se pogoršaju.

*Biljne droge i preparati biljnih droga sa tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije.

Primena lista pitome nane, kao i etarskog ulja pitome nane se ne preporučuje pacijentima sa gatroezofagealnim refluksom i gorušicom, tako da je potreban dodatan oprez kod ovih pacijenata. Takođe, s obzirom da je list pitome nane holagog, potreban je oprez i kod pacijenata sa opstrukcijom i/ili upalom žučnih puteva i žučne kese.

Posebno pitanje predstavlja primena biljnih karminativa za ublažavanje grčeva kod beba. Prema dostupnim podacima Evropske agencije za lekove, kod beba i male dece za ublažavanje nadimanja i gasova, može se koristiti etarsko ulje kima. Polučvrsti proizvodi smeju da sadrže do 2% etarskog ulja kima i nanose se na kožu stomaka u tankom sloju, jednom dnevno. Kod beba uzrasta 6 meseci može se koristiti i cvast kamilice u obliku sveže napravljenog infuza. To je u skladu sa opštom praksom da bebe do 6 meseci piju samo mleko. Primena ploda morača u obliku infuza ne preporučuje se kod dece mlađe od 4 godine bez saveta lekara (21,22,24,25).

Biljne droge koje se koriste za ublažavanje simptoma sindroma iritabilnog kolona

Vrlo čest FGP, posebno kod žena između 35 i 50 godine, je sindrom iritabilnog kolona. Javljuju se simptomi kao što su bol u stomaku, opstipacija, dijareja, ili nazmenično opstipacija i dijareja, gasovi i nadimanje (35). Etarsko ulje pitome nane može se preporučiti za ublažavanje ovih simptoma. Pozitivni efekti primene etarskog ulja pitome nane povezani su sa njegovim spazmolitičkim i holeretičkim efektom. Spazmolitički efekat je potvrđen u *in vitro* i u *in vivo* studijama (31).

Etarsko ulje pitome nane ima dobro poznatu primenu (biljni lek) i indikovano je kod blagih grčeva u digestivnom traktu, gasova i nadimanja, naročito kod pacijenata sa sindromom iritabilnog kolona. Koristi se u dozi od 0,2-0,4 ml u obliku gastrorezistentnih kapsula, do 3 puta na dan, 1-2 nedelje. Ove kapsule se mogu koristiti i duže, ali ne duže od 3 meseca. Primena je kontraindikovana u slučaju preosetljivosti na etarsko ulje pitome nane ili mentol, zatim kod pacijenata sa bolestima jetre, holangitisom, ahlorhidrijom, kamenom u žučnoj kesi i dugim poremećajima žučne kese i žučnih puteva. Ne preporučuje se primena kod dece koja su mlađa od 8 godina, kao i u toku trudnoće i dojenja. Kapsule treba progutati cele, bez žvakanja. Hrana, antacidi, lekovi koji se koriste za smanjenje lučenja želudačne kiseline (histamin-2 blokatori i inhibitori protonске pumpe) mogu prerano rastvoriti gastrorezistentni omotač i ne treba ih koristiti istovremeno. Moguće su alergijske reakcije sa vrlo ozbiljnim simptomima. Neki od neželjenih efekata su gorušica, perianalno pečenje, zamagljen vid, mučnina i povraćanje (30).

Pored etarskog ulja pitome nane, semenjača semena ispagule (*Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) se preporučuje kod sindroma iritabilnog kolona kada je dominantan simptom opstipacija (36).

Biljne droge koje se koriste kod akutne dijareje

Kada se radi o dijareji, biljne droge se koriste za terapiju akutne, ali i blage dijareje. To su vrlo dobro poznate taninske droge, kao što su: plod borovnice (*Myrthilli fructus siccus*) (37), rizom trave od srdobolje (*Tomentillae rhizoma*) (38), kora hrasta (*Quercus cortex*) (39), list maline (*Rubi idaei folium*) (40) i kora cimeta (*Cinnamomi cortex*) (28).

Tanini se vezuju za proteine sluzokože creva, stvaraju zaštitni film, smanjuju iritaciju i usporavaju peristaltiku. Najbolje ih je koristiti u obliku sveže napravljenog infuza ili dekokta, najduže 3 dana. Njihova primena može uticati na resorpciju drugih lekova, pa ih treba uzimati pola sata do sat vremena pre ili posle uzimanja nekog drugog leka. Ne preporučuje se primena kod dece i adolescenata mlađih od 12 godina (*Myrthilli fructus siccus*), odnosno 18 godina (*Tomentillae rhizoma*, *Quercus cortex*, *Rubi idaei folium* i *Cinnamomi cortex*). *Myrthilli fructus siccus* se može koristiti nesmetano u toku trudnoće i dojenja, dok se primena ostalih taninskih droga ne preporučuje. Moguća je pojava alergijskih reakcija (*Quercus cortex*, *Cinnamomi cortex*) ili mučnine i povraćanja (*Tomentillae rhizoma*) (28,37-40).

Biljne droge koje se koriste kod opstipacije

Biljne droge laksantnog delovanja su veoma značajne za terapiju opstipacije. Prvo se preporučuje primena zapreminske laksanasa, zatim osmotskih i na kraju stimulativnih laksanasa kod povremenih opstipacija.

Najznačajniji zapremski laksansi su: seme lana (*Lini semen*) (41), seme i semenjača ispagule (*Plantaginis ovatae semen*; *Plantaginis ovatae seminis tegumentum*) (36,42) i seme indijske bokvice ili psilijuma (*Psyllii semen*) (43). Koriste se u terapiji povremene opstipacije ili kod stanja kad je potrebno olakšati pražnjenje creva (kod hemoroida, pre operacije i sl.) (36,41-43).

Zapremski laksansi se koriste uvek uz adekvatnu količinu tečnosti (najmanje 150 ml vode), 2-3 puta dnevno. Efekat nastupa posle 12-24 sata, a dužina primene je najduže 3 dana. Laksanse ne treba uzimati neposredno pred spavanje i zajedno sa drugim lekovima, pošto mogu da ometaju njihovu resorpciju.

Nema nekih značajnijih ograničenja za primenu, osim za seme lana. Seme lana sadrži lignane koji pokazuju estrogenu aktivnost, tako da se primena ne preporučuje u toku trudnoće i dojenja (41). Seme i semenjača ispagule, kao i seme psilijuma mogu se nesmetano koristiti kao laksansi u toku trudnoće i dojenja (36,42,43).

S obzirom da zapremski laksansi bubre u crevima, ne smeju se koristiti kod pacijenata koji boluju od konstrukcije u digestivnom traktu, sa bolestima ezofagusa i kardije, ukoliko je moguća ili prisutna blokada creva, paraliza creva i megakolon. Takođe, ovu vrstu laksantnih sredstava ne treba koristiti ni kod starijih osoba ili kod drugih pacijenata koji imaju poteškoće sa gutanjem. Ukoliko postoji poznata preosetljivost na sastojke navedenih droga ili prašak droga, ne smeju se koristiti. Naime, kod medicinskih radnika koji rade sa praškom semena ili semenjačom ispagule ili

semena psilijuma, moguća je pojava ozbiljnih alergijskih reakcija nakon inhalacije praška. Ukoliko se javе promene u defekaciji koje traju duže od 2 nedelje, rektalno krvarenje nepoznate etiologije ili nema defekacije nakon primene laksanasa, ne koriste se zapreminski laksansi.

Ne preporučuje se primena kod dece mlađe od 6 godina (*Plantaginis ovatae semen et tegumentum; Psyllii semen*), odnosno 12 godina (*Lini semen*) (36,41-43).

Seme ispagule i psilijuma može da utiče na resorpciju šećera, pa je potreban dodatan oprez kod dijabetičara. Slično važi i za pacijente koji su na terapiji hormonima tiroidne žlezde (36,42,43). Neki od neželjenih efekata su nadimanje, pritisak u stomaku, rizik od opstrukcije creva i jednjaka, fekalna impakcija, posebno ako se sa biljnim lekom ne unosi dovoljna količina tečnosti (36,41-43). Meteorizam je čest neželjeni efekat nakon primene semena lana (41).

Osmotski laksansi su rasvorljivi u vodi, ali se ne resorbaju iz creva i zadržavaju vodu osmotskim mehanizmom. Što se tiče biljnih sastojaka, značajni su šećeri koji se ne resorbaju (manitol i sorbitol), ali se razlažu u kolonu do masnih kiselina kratkog lanca (limunska, sirćetna i buterna) koje stimulišu peristaltiku i utiču na osmotsko zadržavanje vode. Manitol se nalazi u talusu algi ili mani (*Manna*), dok se sorbitol nalazi u plodovima raznog voća (jabuke, kruške, šljive, kajsije, višnje, i plod jarebice) (44).

I na kraju, ukoliko ništa od prethodnog ne pomogne u terapiji opstipacije, koriste se stimulativni laksansi. Koriste se standardizovane droge i standardizovani preparati/suvi ekstrakti koji moraju da imaju definisan sadržaj antranoida. Najčešće se koristi list, ređe plod, sene (*Sennae folium*) (47,48), ali i droge kao što su kora kruštine (*Frangulae cortex*) (45) ili kaskare (*Rhamni purshiana cortex*) (46), rizom kineskog reuma ili rabarbare (*Rhei rhizoma*) (49), aloja (*Aloe*) (50) i ricinusovo ulje (51).

Droge/preparati droga sa antranoidima se koriste samo kod povremenih opstipacija u dnevnoj dozi od 10-30 mg ukupnih hidroksiantracenskih derivata, 2-3 puta nedeljno u toku 1-2 nedelje. Kontraindikacije za primenu su, pored preosetljivosti, različiti oblici opstrukcije, atonije, upala slepog creva, inflamatorne bolesti creva, abdominalni bol nedefinisane etiologije, ozbiljna dehidratacija sa gubitkom vode i elektrolita, i deca mlađa od 12 godina (droge sa antranoidima), odnosno 18 godina (ricinusovo ulje). U slučaju aloje, kontraindikovana je primena u toku trudnoće i dojenja (45-51).

Kada se uzimaju laksansi, gube se elektroliti, posebno kalijum, pa zbog moguće hipokalemije može doći do pojačanja dejstva kardiotoničnih heterozida, antiaritmika, lekovima koji dovode do reverzije sinusnog ritma (npr. hinidin) ili dovode do produženja QT intervala, diuretika, adrenokortikosteroida i korena sladića. Istovremena upotreba antihistaminika može smanjiti laksantni efekat ricinusovog ulja (45-51).

Disbalans kalijuma može da dovede do poremećaja rad srca i bubrega. Treba izbegavati dugotrajnu upotrebu jer stimulativni laksansi mogu da dovedu do tzv. lenjosti creva, ili pojave albuminurije i hematurije (45-51).

Ricinusovo ulje (*Ricini oleum*) je biljni lek koji se kratkotrajno koristi kod akutnih opstipacija. Sadrži masno ulje sa trigliceridima ricinolne, izoricinolne, stearinske i dihidrostearinske kiseline. To je nešto snažniji laksans (purgativ), tako da efekat nastupa

već posle 2-6 sati. Zbog toga, pored svih ostalih ograničenja primene za stimulativne laksanse, primena je kontraindikovana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, u toku trudnoće i dojenja (51).

U našoj zemlji registrovano je više biljnih i tradicionalnih biljnih lekova namenjenih lečenju nekih funkcionalnih poremećaja organa digestivnog trakta.

Prema važećem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima, biljni lek je svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna ili više supstanci biljnog porekla u kombinaciji s jednim ili više biljnih preparata. Tradicionalni biljni lek je lek koji je zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa (52). Spisak biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova sa izdatom dozvolom za lek u Republici Srbiji namenjenih za lečenje FGP dat je u Tabelama III i IV.

Tabela III Biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (53).

Table III Herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of functional gastrointestinal disorders (53).

Naziv biljnog leka i proizvođač	Sastav	Oblik
Bekunis® - ROHA ARZNEIMITTEL GMBH – Nemačka	Sena (<i>Cassia senna L./Cassia angustifolia Vahl.</i>), suvi vodeni ekstrakt ploda	Instant biljni čaj, 30,8-51,3 g/100g; tegla, 1x17,6g
	Plod tinevelijske sene (<i>Sannae angustifoliae fructus</i>), suvi vodeni ekstrakt	Gastrorezistentna obložena tableta, 20 mg; kontejner, 1x100kom; 1x45kom; 1x10 kom; 2x10kom
	Sena (<i>Cassia senna/Cassia angustifolia</i>), list	Biljni čaj, 25 mg/g; kutija, 1x80g
Mucofalk® POMORANDŽA-DR.FALK PHARMA GMBH – Nemačka	<i>Plantago ovata</i> (indijska bokvica), sprašena semenjača semena	Granule za oralnu suspenziju 3,25 g; kesica, 20x5g
Eucarbon herbal -F. TRENKA CHEMISCH - PHARMAZEUTISCHE FABRIK GESMBH – Austrija	Sena (<i>Cassia angustifolia</i>), list Rabarbara (<i>Rheum palmatum</i>), suvi ekstrakt korena, Drveni ugalj (<i>Carbo ligni</i>)	Tableta, 105 mg + 25 mg + 180 mg; blister, 3x10kom
Iberogast®-oralne kapi STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GMBH Nemačka	divlji renac (<i>Iberis amara L.</i>), tečni ekstrakt cele sveže biljke, anđelika (<i>Angelica arhangelica L.</i>), tečni ekstrakt korena, matičnjak (<i>Melissa officinalis L.</i>), tečni ekstrakt lista, kim (<i>Carum carvi L.</i>), tečni ekstrakt ploda, rusa (<i>Chelidonium majus L.</i>), tečni ekstrakt herbe, sladić (<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>), tečni ekstrakt korena, kamilica (<i>Matricaria recutita L.</i>), tečni ekstrakt cveta, nana (<i>Mentha piperita L.</i>), tečni ekstrakt lista, gujina trava (<i>Silybum marianum L.</i>), tečni ekstrakt ploda	oralne kapi, rastvor; 15mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+10mL/100 mL+20mL/100 mL+5mL/100 mL+10mL/100 mL; bočica staklena, 1x20 mL, 1x50mL, 1x100mL

Tabela IV Tradicionalni biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju funkcionalnih gastrointestinalih poremećaja (53).

Table IV Traditional herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of functional gastrointestinal disorders (53).

Naziv tradicionalnog biljnog leka i proizvođač	Sastav	Oblik
Pervivo® oralni rastvor RICHARD BITTNER AG. – Austrija	40% v/v etanolni ekstrakt biljnih droga, kamfor	oralni rastvor; 8g/100 mL+75mg/100 mL; boca, 1x50mL, 1x250mL, 1x500mL
Gastritol® Liquid, oralna tečnost DR. GUSTAV KLEIN GMBH & CO. KG	beli pelin (<i>Artemisia absinthium</i> L.), tečni ekstrakt herbe, andelika (<i>Angelica archangelica</i> L.), tečni ekstrakt korena kamilica (<i>Matricaria recutita</i> L.), tečni ekstrakt cvasti steža (<i>Potentilla anserina</i> L.), tečni ekstrakt herbe sladić (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.), tečni ekstrakt korena blaženi čkalj (<i>Cnicus benedictus</i> L.), tečni ekstrakt herbe.	oralna tečnost; 0.5mL/10mL+0.5mL/10mL+2mL/10mL+3.5mL/10mL+1.5mL/10mL+0.5mL/10mL; bočica staklena, 1x100mL; 1x20mL; 1x50mL
Cynarix®-obložene tablete PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H. – Austrija	artičoka (<i>Cynara scolymus</i> L.), suvi ekstrakt lista	obložena tableta; 55mg; blister, 2x12kom

Zaključak

Značaj biljnih lekovitih proizvoda za ublažavanje simptoma funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja je veliki. Za najveći broj biljnih droga i njihovih preparata je dokumentovana tradicionalna primena, dok su samo za manji broj biljnih droga/preparata dostupni rezultati kliničkih studija (npr. za etarsko ulje pitome nane kod ublažavanja simptoma sindroma iritabilnog kolona ili kod droga sa antranoidima, ricinusovog ulja i zapreminske laksanasa kao što su seme lana, ispagule ili psilijuma u terapiji akutne opstipacije). U Republici Srbiji najveći broj registrovanih biljnih i tradicionalnih biljnih lekova je namenjen terapiji funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja.

Literatura

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol.* 2016;150(6):1257-61.
2. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(1): 121-9.
3. Chang L, Toner B, Fukudo S, Guthrie E, Locke R, Norton N, Sperber A. Gender, Age, Society, Culture and the Patient's Perspective in the Functional Gastrointestinal Disorders, *Gastroenterol.* 2006;130:1435-46.
4. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/578324/2008; Final: Community herbal monograph on *Gentiana lutea* L., radix. London, 12 November 2009.
5. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/277493/2015; Final: European Union herbal monograph on *Centauryum erythraea* Rafn. s.l., herba. 24 November 2015.
6. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/234463/2008; Final: Community herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. London, 16 July 2009.
7. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/627057/2015; Final: European Union herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 12 July 2016.
8. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/212895/2008; Final: Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba. 12 November 2009.
9. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/246763/2009 Corr.; Final: Community herbal monograph on *Arctium lappa* L., radix. 16 September 2010.
10. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/146221/2010; Final: Community herbal monograph on *Trigonella foenum-graecum* L., semen. 27 January 2011.
11. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/121816/2010. Final: Community herbal monograph on *Cichorium intybus* L., radix. 15 January 2013.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/678891/2013; Final: European Union herbal monograph on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus. 24 November 2014.
13. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/604271/2012; Final: Community herbal monograph on *Marrubium vulgare* L., herba. 9 July 2013.
14. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/290284/2009; Final: Community herbal monograph on *Achillea millefolium* L., herba. 12 July 2011.

15. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/150218/2009; Final: Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L., folium. 13 September 2011.
16. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/453725/2016; Final: European Union herbal monograph on *Peumus boldus* Molina, folium. 22 November 2016.
17. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/456845/2008. Final: Community herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. London, 12 November 2009.
18. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/574766/2010. Final: Community herbal monograph on *Fumaria officinalis* L., herba. 13 September 2011.
19. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/321184/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus. 12 November 2013.
20. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/321185/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., aetheroleum. 12 November 2013.
21. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung, fructus. London, 6 August 2007.
22. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/137428/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, fructus. London, 6 August 2007.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/715092/2013. Final: European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., fructus. 7 July 2015.
24. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/715094/2013. Final: European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., aetheroleum. 7 July 2015.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/55843/2011. Final: European Union herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. 7 July 2015.
26. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193909/2007. Final: Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. London, 4 September 2008.
27. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/349466/2006. Final: Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum. London, 31 October 2007.
28. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193910/2007. Final: Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. 14 May 2013.
29. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/246774/2009. Final: Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex. 10 May 2011.
30. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/706229/2009. Final: Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, *corticis* aetheroleum. 10 May 2011
31. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/193910/2007. Final: Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium. London, 4 September 2008.
32. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/560734/2010. Final: Community herbal monograph on *Chamaemelum nobile* (L.) All., flos. 22 November 2011.
33. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/441929/2008. Final: Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., pseudo-fructus, 12 November 2009.
34. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/12402/2010. Final: Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., aetheroleum, 25 November 2009.

35. Flik CE, Van Rood YR, De Wit NJ. Systematic review: Knowledge and educational needs of patients with irritable bowel syndrome, Eur. J Gastroenterol. Hepatol. 2015;27(4):367-371.
36. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/199774/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. 14 May 2013.
37. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/678995/2013. Final: European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus siccus. 29 September 2015.
38. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/5513/2010. Final: Community herbal monograph on *Potentilla erecta* (L.) Raeusch., rhizoma. 25 November 2010.
39. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/3203/2009. Final: Community herbal monograph on *Quercus robur* L., *Quercus petraea*. (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex. 25 November 2010.
40. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/44211/2011. Final: Community herbal monograph on *Rubus idaeus* L., folium. 28 January 2014.
41. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/377675/2014. Final: European Union herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. 10 March 2015.
42. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/304390/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., semen. 14 May 2013.
43. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/599747/2012. Final: Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. 14 May 2013.
44. Nedeljković K, Kundaković T. Terapija opstipacije biljnim laksativima. *Arch Pharm.* 2014;64(1):15-25.
45. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/76307/2006 Corrigendum. Final: Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., cortex. London, 26 October 2006.
46. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/513579/2006Corr. Final: Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* D.C., cortex. London, 7 September 2007.
47. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/51869/2006 Corrigendum. Final: Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl., folium. London, 26 October 2006.
48. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/51871/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Cassia senna* L. fructus and *Cassia angustifolia* Vahl., fructus. London, 26 October 2006.
49. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/189624/2007Corr. Final: Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, radix. London, 31 October 2007.
50. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/625788/2015 Corr. Final: European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. London, 22 November 2016.
51. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/572974/2014 Corr. Final: European Union herbal monograph on *Ricinus communis* L., oleum. London, 2 February 2016.
52. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS, br. 30/2010i107/2012.
53. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije [cited 2017 Nov 23]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/>.

Herbal medicinal products for functional disorders of the digestive tract organs

Tatjana Kundaković*

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

Summary

Herbal medicinal products are very important in the treatment of functional gastrointestinal disorders (FGD) and are very often used, both in self-medication and as recommended by the doctors. They have been used in the treatment of poor appetite (bitter drugs), dyspepsia (bitter drugs, holagogues, carminatives), irritable bowel syndrome (peppermint oil), acute diarrhea (tannic drugs), and constipation (bulk-forming and stimulative laxatives). The clinical studies proved the effectiveness of the peppermint essential oil in alleviating the symptoms of irritable bowel syndrome, stimulative (plant drugs with anthranoids; castor oil) and bulk-forming laxatives (linseed, ispaghula and psyllium seed) in the treatment of constipation, while the majority of the other drugs and their preparations that are used in the therapy of FGD, a traditional application was documented. Each herbal drug used in the treatment of any of these functional disorders has its own specific application restrictions (contraindications, special warnings, precautions, interactions and adverse effects).

Key words: functional gastrointestinal disorders; bitter drugs; holagogues; carminatives; laxatives; antidiarrheal medicine; EMA/HMPC.
