

Arh.farm (373 - 385) 2003

PRIMENA PREPARATA GLOGA U TERAPIJI SRČANE INSUFICIJENCIJE

SILVANA PETROVIĆ

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Izvod

Fitopreparati na bazi *Crataegus* vrsta su ispitani i potvrđeni biljni lekovi za dopunsku terapiju srčane insuficijencije. Terapijska efikasnost potvrđena je za listove i cvetove i za fiksnu kombinaciju cvetova, listova i plodova gloga. Prema revidiranoj monografiji Komisije E iz 1994. godine, standardizovani ekstrakti listova i cvetova gloga, *Crataegi folium cum flore*, koriste se kod oslabljene srčane funkcije koja odgovara stadijumu II prema NYHA klasifikaciji. Standardizovani ekstrakti gloga ispoljavaju pozitivno inotropno, pozitivno dromotropno i negativno batmotropno delovanje, poboljšavaju protok kroz koronarne krvne sudove, povećavaju prokrvljenost miokarda i snižavaju periferni otpor. Preporučena dnevna doza je 160-900 mg vodeno-alkoholnog ekstrakta (etanol 45% V/V ili metanol 70% V/V) sa odnosom droga/ekstrakt 4-7:1 i definisanim sadržajem flavonoida ili procijanidina: 30-168,7 mg oligomernih procijanidina (OPC), računato kao epikatehin ili 3,5-19,8 mg flavonoida, računato kao hiperozid. Međutim, na osnovu rezultata kliničkih istraživanja, preporučena dnevna doza trebala bi da bude veća i da iznosi npr. 600-900 mg.

Ključne reči: srčana insuficijencija, NYHA II, *Crataegus*, oligomerni procijanidini, flavonoidi

Uvod

Srčana insuficijencija definisana je kao nesposobnost bolesnog srca da snabde periferna tkiva potrebnom količinom kiseonika i hranljivih materija. Farmakološki tretman srčane insuficijencije uključuje kardiotionične glikozide, ACE inhibitore, diuretike, vazodilatatore i β -blokatore. Fitopreparati nalaze primenu kao pomoćna lekovita sredstva u terapiji blagih oblika srčane insuficijencije.

Kardiotionični glikozidi (digitoksin, digoksin i njihovi metilovani i acetilovani derivati), iako su poreklom iz *Digitalis* vrsta, ne spadaju u fitoterapijske agense i izvan su područja fitomedicine. Galenski preparati na bazi lista vunastog i purpurnog digitalisa nemaju primenu u modernoj farmakoterapiji.

Fitopreparati na bazi drugih kardiotioničnih droga, kao što su herba gorocveta, *Adonidis herba*, herba đurđevka, *Convallariae herba*, list lijandera, *Oleandri folium* i lukovica primorskog luka, *Scillae bulbus*, imaju vrlo mali terapijski značaj. Ove preparate je veoma teško standardizovati, s obzirom da odgovarajuće droge sadrže veliki broj kardiotioničnih glikozida, tzv. digitaloida (i do 40), koji se međusobno razlikuju po farmakokinetičkim parametrima i jačini delovanja i, kao i glikozidi digitalisa, imaju malu terapijsku širinu. Osim toga, u drogama se nalaze i drugi sastojci koji utiču na farmakokinetiku digitaloida. Iz bezbednosnih razloga, ovakvi preparati su uglavnom suviše nisko dozirani (1,2).

Za razliku od prethodnih, fitopreparati na bazi *Crataegus* vrsta su ispitani i potvrđeni biljni lekovi za dopunsku terapiju srčane insuficijencije (1).

Biološki izvori

Preparati na bazi gloga izrađuju se od nekoliko evropskih *Crataegus* vrsta (familija Rosaceae).

Najčešće se kao biološki izvor koriste: beli glog, *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) i crveni glog, *Crataegus laevigata* (Poir.) DC. (sinonim *C. oxyacantha* L.).

- Beli glog, *C. monogyna* je nisko drvo ili žbun sa trnovitim izdancima, duboko usečenim listovima podeljenim na 3-5 režnjeva, belim ili ružičastim cvetovima i tamnocrvenim, sjajnim plodovima sa jednim semenom. U Evropi je široko rasprostranjen.
- Crveni glog, *C. laevigata* (*C. oxyacantha*), takođe je veoma rasprostranjen u Evropi. Razlikuje se od prethodnog po tome što su mu listovi plitko usečeni, trorežnjeviti, po obodu fino nazubljeni, a plodovi sadrže 2 ili 3 semena.

Švajcarska farmakopeja (Helv 8) i Francuska farmakopeja (PF X), kao biološki izvor za list i cvet gloga navode samo ove dve *Crataegus* vrste.

Nemačka farmakopeja (DAB 1997) i Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 4) navode kao biološki izvor za list i cvet gloga, osim pomenutih, i tri druge evropske *Crataegus* vrste: pitomi glog, *Crataegus azarolus* L., crni glog, *C. nigra* Waldst. et Kit. i petostubičasti glog, *C. pentagyna* Waldst. et Kit.

- Pitomi glog, *Crataegus azarolus* je do 10 m visoko drvo bez trnova, sa režnjevitim listovima, belim cvetovima i žutim ili narandžastocrvenim plodovima. Rasprostranjen je u istočnom Sredozemlju; gaji se u južnoj Italiji.
- Crni glog, *C. nigra* ima crne plodove i listove dlakave duž nerava. Rasprostranjen je u Mađarskoj i na Balkanskom poluostrvu.
- Petostubičasti glog, *C. pentagyna* je drvo ili žbun, sa do 1 cm dugim trnovima, režnjevitim, na naličju dlakavim listovima i mrkocrvenim, mat plodovima. Rasprostranjen je u istočnim delovima srednje Evrope, na severu Balkanskog poluostrva i u južnoj Ukrajini.

Plodovi ove tri *Crataegus* vrste sadrže više od 3 semena (3-7).

Droge

Fitopreparati na bazi gloga izrađuju se od nekoliko droga:

- listovi sa cvetovima, *Crataegi folium cum flore* [DAB 1997 (min. 0,7% flavonoida, računato kao hiperozid), Helv 8 (min. 0,6% C-glikozilflavona, računato kao viteksin), Ph. Eur. 4 (min. 1,5% flavonoida, računato kao hiperozid)];
- cvetovi, *Crataegi flos* (DAC 1990, Erg 90; min. 0,7% flavonoida, računato kao hiperozid);
- plodovi, *Crataegi fructus* (DAC 1992, Ph. Eur. 4; min. 1,0% procijanidina, računato kao cijanidin hlorid; kao biološki izvor navode se samo vrste *C. monogyna* i *C. laevigata*) (4,6,7).

Ekstrakti

U Nemačkoj farmakopeji (DAB 10), oficinalan je tečni ekstrakt gloga, *Crataegi extractum fluidum*, koji se dobija iz listova i cvetova gloga, perkolacijom pomoću 70% etanola. Sadrži 0,25-0,50% flavonoida, računato kao hiperozid.

U Švajcarskoj farmakopeji (Helv 8), oficinalan je suvi ekstrakt gloga, *Crataegi extractum siccum normatum*, koji se priprema perkolacijom pomoću 66,5% etanola. Sadrži 0,8-1,2% flavonoida (4,7,8).

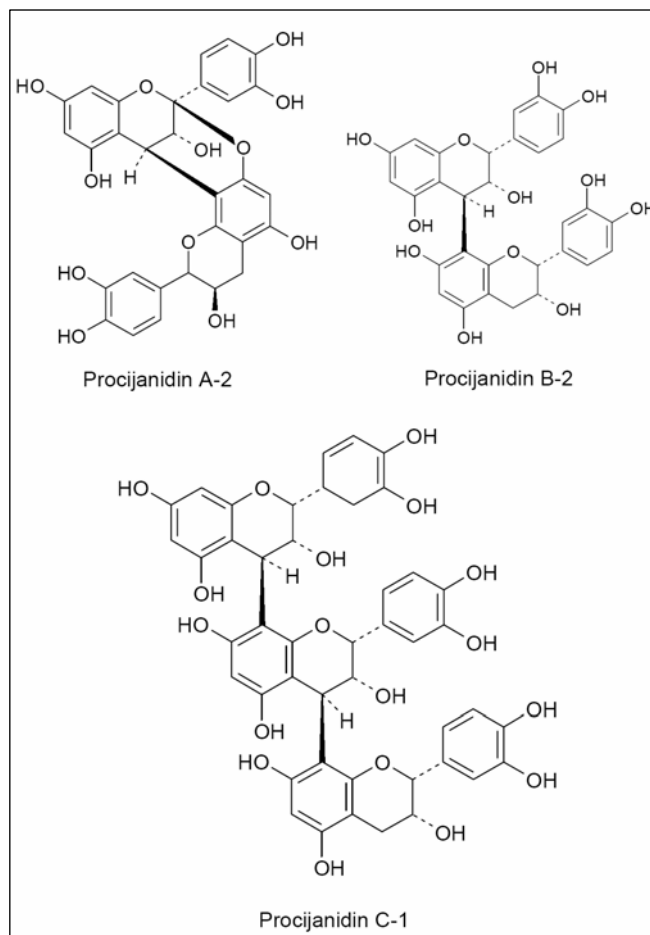
Hemijski sastav

Najviše raspoloživih podataka o hemijskom sastavu odnosi se na listove, cvetove i plodove belog i crvenog gloga, *C. monogyna* i *C. laevigata*. U ovim drogama identifikovani su:

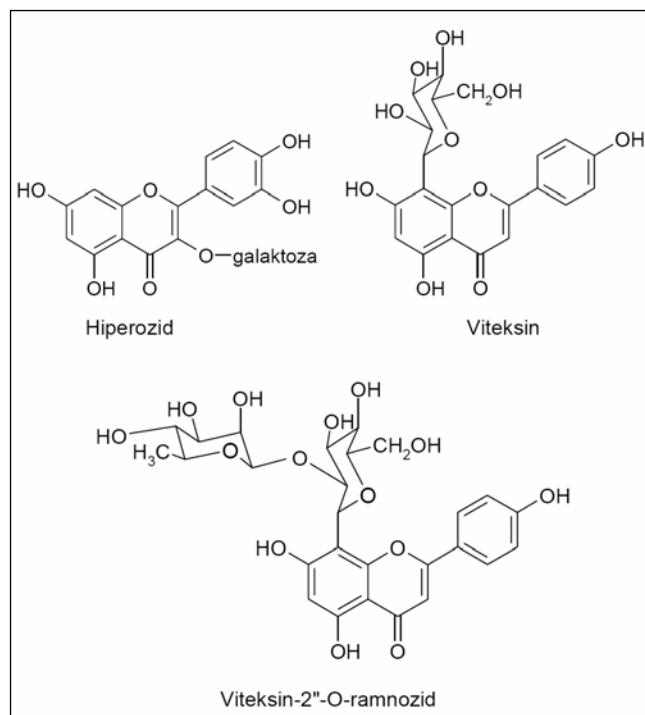
- oligomerni procijanidini (4,8-, odnosno 4,6-vezani dimeri, trimeri do heksamera flavan-3-ola, pretežno sa katehinom ili epikatehinom kao monomernom jedinicom) (Slika 1); u *Crataegi folium cum flore* 1-4%; u *Crataegi fructus* 0,4-2,9% (prema Ph. Eur. 4 min. 1,0% računato kao cijanidin hlorid);
- flavonoidi: u *Crataegi folium cum flore* 0,3-2,5% (hiperozid, rutozid, spireozid, viteksin, viteksin-2"-O-ramnozid i njegov 4"-acetil derivat), prema Ph. Eur. 4 min. 1,5% računato kao hiperozid; u *Crataegi fructus* 0,05-0,15% (hiperozid i male količine viteksina i viteksin-2"-O-ramnozida) (Slika 2);

- jednostavni amini (holin, acetilholin, alkilamin) i poliamini (spermidin);
- karboksilne kiseline: hlorogenska i kafena;
- pentaciklični triterpeni: ursolna, oleanolna i 2 α -hidroksioleanolna (krategolna) kiselina;
- ksantinski derivati (adenin, adenzin, mokračna kiselina);
- steroli;
- neutralni polisaharidi i
- mineralne materije (naročito soli kalcijuma).

Za delovanje su uglavnom odgovorni flavonoidi i oligomerni procijanidini (4-8).



Slika 1. Oligomerni procijanidini *Crataegus* vrsta



Slika 2. Flavonoidi *Crataegus* vrsta

Farmakološko delovanje

Ispitivanjima na eksperimentalnim živalinjam (studije na izolovanim celijama srca, izolovanim perfundovanim srcima i *in vivo*), utvrđeno je da ekstrakti gloga izpoljavaju kardijalno i periferno delovanje:

- poboljšavaju kontraktilnost srčanog mišića (pozitivno inotropno delovanje),
- poboljšavaju protok kroz koronarne krvne sudove i prokrvljenost miokarda,
- povečavaju toleranciju miokarda prema nedostatku kiseonika,
- produžavaju refraktorni period (negativno batmotropno delovanje),
- ubrzavaju sprovođenje impulsa u srčanom mišiću (pozitivno dromotropno delovanje) i
- snižavaju periferni otpor (2,4,5,7-17).

Pozitivan inotropni efekat ekstrakata gloga, za razliku od kardiotioničnih glikozida, udružen je sa produženjem, a ne sa skraćenjem refraktornog perioda. Ovo produženje dovodi do stabilizacije srčanog ritma (potencijalno antiaritmijsko delovanje).

Značajno je da su preparati na bazi gloga doveli do pada krvnog pritiska samo kod inicijalno hipertenzivnih pacijenata, ali ne i kod pacijenata sa normotenzijom ili hipotenzijom na početku terapije. Isto tako, utvrđeno je da je do usporavanja srčanog rada dolazilo samo kod pacijenata sa tahikardijom, ali ne i kod pacijenata sa normalnom srčanom frekvencijom ili bradikardijom (1).

Uprkos mnogobrojnim farmakološkim ispitivanjima, mehanizam delovanja standardizovanih ekstrakata gloga do danas nije u potpunosti razjašnjen. Na molekulskom nivou, na osnovu *in vitro* ispitivanja, utvrđeni su sledeći efekti:

- blokada fosfodiesteraze praćena porastom cAMP-a u srčanim ćelijama (11,15),
- blokada membranske Na^+/K^+ -ATP-aze (7,13,14),
- povećana propustljivost kalijumovih kanala (18)
- blokada angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (4,7),
- antioksidantno delovanje i neutralizacija slobodnih radikala (4),
- blokada pasivnog ulaska Ca^{2+} -jona u mišićne ćelije zidova krvnih sudova (5).

Još uvek nije poznato u kojoj meri navedeni mehanizmi doprinose ukupnom efektu preparata gloga *in vivo* (2,4).

Klinička efikasnost

U cilju ispitivanja terapijske efikasnosti, poslednjih decenija sprovedene su mnogobrojne kliničke studije ekstrakata poreklom od različitih *Crataegus* vrsta i različitih biljnih organa, odnosno droga. U velikom broju slučajeva radilo se o nekontrolisanim studijama koje u pogledu planiranja, načina izvođenja i statističke obrade ne odgovaraju današnjim zahtevima za ispitivanje lekova. Cvetovi, *Crataegi flos*, listovi, *Crataegi folium* i plodovi gloga, *Crataegi fructus*, ocenjeni su

negativno od strane Komisije E, s obzirom da ne postoji naučna potvrda njihovog delovanja (2,8).

Komisija E pozitivno je ocenila samo list i cvet gloga, *Crataegi folium cum flore*, i odgovarajuću fiksnu kombinaciju cvetova, listova i plodova.

Za sada kontrolisane kliničke studije postoje samo za dva vodeno-alkoholna ekstrakta listova i cvetova gloga (etanol 45% V/V i metanol 70% V/V; odnos droga/ekstrakt 4-7:1), standardizovana na:

- 18,75% oligomernih procijanidina (računato kao epikatehin); u kliničkim studijama označen kao *Crataegus*-ekstrakt WS 1442 ili
- 2,2% flavonoida (računato kao hiperozid prema DAB 10); u kliničkim studijama označen kao *Crataegus*-ekstrakt LI 132.

Terapijska efikasnost drugih ekstrakata, među kojima je i tečni ekstrakt listova i cvetova gloga, *Crataegi extractum fluidum*, oficinalan u DAB 10, do sada nije potvrđena dvostruko slepim kliničkim studijama.

Kontrolisanim kliničkim studijama na pacijentima sa srčanom insuficijencijom stadijuma II prema NYHA klasifikaciji utvrđeno je da navedeni standardizovani ekstrakti gloga:

- povećavaju toleranciju prema opterećenju u standardnom ergometrijskom testu,
- povećavaju ejectionu frakciju leve komore,
- snižavaju proizvod pritiska i frekvencije,
- povećavaju anaerobni prag i
- poboljšavaju kvalitet života ublažavanjem simptoma bolesti (umor, palpitacija, dispneja pri opterećenju, nikturija) (2,5,8,19-23).

Indikacije i doziranje

Prema revidiranoj Monografiji Komisije E iz 1994. god., standardizovani ekstrakti listova i cvetova gloga koriste se kod oslabljene srčane funkcije koja odgovara stadijumu II prema NYHA klasifikaciji (stadijum II: ograničena sposobnost pri teškim telesnim opterećenjima;

NYHA: New York Heart Association). Preporučena dnevna doza je 160-900 mg vodeno-alkoholnog ekstrakta (etanol 45% V/V ili metanol 70% V/V) sa odnosom droga/ekstrakt 4-7:1 i definisanim sadržajem flavonoida i oligomernih procijanidina: 3,5-19,8 mg flavonoida, računato kao hiperozid prema DAB ili 30-168,7 mg oligomernih procijanidina, računato kao epikatehin, u 2 ili 3 pojedinačne doze. Međutim, na osnovu rezultata kliničkih istraživanja, preporučena dnevna doza trebala bi da bude veća i da iznosi npr. 600-900 mg. Terapija treba da traje najmanje 6 nedelja (1,2,4,5,8).

Farmakokinetika

Nema podataka o farmakokinetici flavonoida i oligomernih procijanidina gloga u humanom organizmu. Na miševima su sprovedena ispitivanja sa ¹⁴C-markiranim katehinom, trimernim i visoko oligomernim procijanidinima i frakcijom ukupnih procijanidina. Utvrđeno je da se znatan deo (preko 50%) oligomernih procijanidina resorbuje i raspodeljuje po tkivima (2,4,9).

Neželjena delovanja, kontraindikacije, interakcije, toksičnost

Preparati gloga u terapijskim dozama ne dovode do neželjenih delovanja.

Nisu poznate kontraindikacije i interakcije sa lekovima.

Trovanja preparatima gloga nisu zabeležena. Nema podataka o embriotoksičnosti i fetotoksičnosti.

Preparate na bazi gloga ne treba davati deci ispod 12 godina, s obzirom da nema odgovarajućih podataka o doziranju, podnošljivosti i indikacijama (1,2,4,5).

Fitofarmaka

Rote Liste 1998 u okviru odeljka "Kardioaktivne biljke" navode ukupno 48 monokomponentnih i 13 kombinovanih preparata koji sadrže ekstrakt gloga. S obzirom da je u kliničkim studijama pokazano da ekstrakt gloga pokazuje najveću efikasnost u dnevnoj dozi 600-900 mg, najbolje je koristiti preparate koji u pojedinačnoj dozi sadrže najmanje 200 mg ekstrakta (1).

Noviji preparati sadrže samo ekstrakt lista i cveta gloga (*Crataegi folium cum flore*), standardizovan na oligomerne procijanidine ili flavonoide (npr. Crataegutt[®] tablete, Oxacant[®] kapi, Crataezyma[®] kapsule, Forticor[®]-kapsule i rastvor) (5,7,24). Danas se sve češće na deklaraciji preparata navodi količina suvog ekstrakta, odnos droga/ekstrakt i ekstrakciono sredstvo (5).

Od listova i cvetova gloga mogu se izrađivati čajni napici (1-2 g droge na šolju čaja). Količina flavonoida koja se ekstrahuje iz droge prilikom izrade čajnog napitka (oko 4-10 mg), odgovara pojedinačnoj dozi koju preporučuje Komisija E.

Plod gloga, *Crataegi fructus*, ne koristi se za izradu čajnih napitaka. Ekstrakti plodova (standardizovani na oligomerne procijanidine ili flavonoide), primenjuju se isključivo za izradu gotovih fitopreparata, uglavnom u kombinaciji sa standardizovanim ekstraktima listova i cvetova (npr. Kytta-Cor[®] tablete, Salus[®] kapi).

Treba međutim naglasiti da na tržištu i dalje ima preparata (monokomponentnih i kombinovanih), na bazi nestandardizovanih ekstrakata (5,7).

Zaključak

Fitopreparati na bazi *Crataegus* vrsta su ispitani i potvrđeni biljni lekovi za dopunsku terapiju srčane insuficijencije i poremećaja cirkulacije. Prema Komisiji E, standardizovani ekstrakti listova i cvetova gloga koriste se kod oslabljene srčane funkcije koja odgovara stadijumu II prema NYHA klasifikaciji. Preporučena dnevna doza je 160-900 mg suvog, vodeno-alkoholnog ekstrakta (etanol 45% V/V ili metanol 70% V/V), sa odnosom droga/ekstrakt 4-7:1 i definisanim sadržajem flavonoida i oligomernih procijanidina. Međutim, na osnovu rezultata kliničkih istraživanja, preporučena dnevna doza trebala bi da bude veća i da iznosi npr. 600-900 mg. Terapijska efikasnost drugih ekstrakata, među kojima je i tečni ekstrakt listova i cvetova gloga, *Crataegi extractum fluidum*, oficinalan u DAB 10, do sada nije potvrđena dvostruko slepim kliničkim studijama.

THE USE OF HAWTHORN PREPARATIONS IN TREATMENT OF HEART FAILURE

SILVANA PETROVIĆ

Institute of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Hawthorn is a proven, established remedy for heart ailments. Therapeutic efficacy has been most reliably documented for hawthorn leaves and flowers, and a fixed combination of hawthorn flowers, leaves, and fruits. The updated 1994 Commission E monograph of hawthorn leaves and flowers states that the extract is indicated for declining cardiac performance consistent with stage II failure according to NYHA criteria. Standardized hawthorn extracts exerted positive inotropic effect, positive dromotropic effect, negative bathmotropic effect, increased coronary and myocardial circulatory perfusion, and reduced peripheral vascular resistance. The recommended dosage is 160-900 mg/day of the crude water-alcohol extract (ethanol 45% V/V or methanol 70% V/V, drug/extract ratio = 4-7:1, with defined flavonoid or oligomeric procyanidin content), corresponding to 30-168,7 mg oligomeric procyanidins, calculated as epicatechin, or 3,5-19,8 mg flavonoids, calculated as hyperoside. Based on the results of the treatment studies that used objective criteria, however, the recommended dose should be toward the upper end of the relatively broad range stated in the monograph, i.e., 600-900 mg of extract per day.

Key words: heart failure, NYHA II, *Crataegus*,
oligomeric procyanidins, flavonoids

Literatura

1. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2001.
2. Dingermann T, Loew D. Phytopharmakologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2003.
3. Simonović D. Botanički rečnik. Naučno delo, Beograd, 1959.
4. Hänsel R, Sticher O, Steinegger E. Pharmakognosie-Phytopharmazie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1999.
5. Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002.
6. European Pharmacopoeia 4, Ph. Eur. 4. Council of Europe, Strasbourg, 2001.
7. Teuscher E. Biogene Arzneimittel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1997.
8. Blumenthal M, ed. The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, Texas, 1998.
9. Ammon HPT, Kaul R. Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Dtsch Apoth Ztg 1994; 134: 2433-2436, 2521-2525, 2631-2636.
10. Pöpping S, Rose H, Ionescu I, Fischer Y, Kammermeier H. Effect of a Hawthorn Extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. Arzneim Forsch 1995; 45:1157-1161.
11. Müller A, Linke W, Zhao Y, Klaus W. Crataegus extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. Phytomedicine 1996; 3: 257-262.
12. Al Makdessi S, Sweidan H, Müllner S, Jakob R. Myocardial protection by pretreatment with Crataegus oxyacantha. Arzneim-Forsch/Drug Res 1996; 46(I), 1: 25-27.
13. Brixius K, Frank K, Münch G, Müller-Ehmsen J, Schwinger RHG WS 1442 (Crataegus-Spezialextrakt) wirkt am insuffizienten menschlichen Myokard Kontraktionskraft-steigernd. Herz-Kreislauf 1998; 30: 298-333.
14. Schwinger RHG, Pietsch M, Frank K, Brixius K. Crataegus-special extract WS 1442 increase force of contraction in human Myocardium cAMP-independently. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 700-707.
15. Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Pharmakologisches Wirkprofil von Crataegus-Extrakt im Vergleich zu Epinephrin, Amrinon, Milrinon und Digoxin am isolierten perfundierten Meerschweinchenherz. Arzneim Forsch 1995; 45: 1261-1265.
16. Krzeminski T, Chatterjee SS. Ischemia- and early reperfusion induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of Crataegus oxyacantha L. Pharm Pharmacol Lett 1993; 3: 45-48.

17. Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. In-vitro und In-vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem Crataegus-Extrakt aus Blättern mit Blüten. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1997; 47(I): 821-825.
18. Siegel G, Casper U, Schnalke F. Molecular physiological effector mechanisms of Hawthorn extract in cardiac papillary muscle and coronary vascular smooth muscle. *Phytother Res* 1996; 10: S195-198.
19. Eichstädt H, Bäder M, Danne O, Kaiser W, Stein U, Felix R. Crataegus-Extrakt hilft den Patienten mit NYHA-II Herzinsuffizienz. *Therapiewoche* 1989; 39: 3288-3296.
20. Zapfe G. Clinical efficacy of Crataegus extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phytomedicine* 2001; 8(4), 262-266.
21. Tauchert M. Efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 910-915.
22. Tauchert M, Gildor A, Lipinski J. Einsatz des hochdosierten Crataegusextraktes WS 1442 in der Therapie der Herzinsuffizienz Stadium NYHA II. *Herz* 1999; 24: 465-474.
23. Schmidt U, Albrecht M, Podzuweit H, Ploch M, Maisenbacher J. Crataegus bei Herzinsuffizienz NYHA-Stadium I und II. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 1999; 11: 104-115.
24. Kovačević N. Biljne droge i fitopreparati u terapiji kardiovaskularnih oboljenja. *Arh farm* 2000; 1-2: 65-80.