

# **Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu**

**Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković, Milica Pavlović-Drobac**

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

---

## **Kratak sadržaj**

S obzirom na sve veću upotrebu biljnih lekovitih proizvoda, njihova bezbednost je postala važno pitanje javnog zdravlja. Uprkos pogrešnom verovanju da su biljni lekoviti proizvodi zbog svog prirodnog porekla potpuno bezbedni, to nije uvek tako i njihova upotreba nosi sa sobom određene rizike. Najčešći uzroci pojave neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode su pogrešna primena (predoziranje ili prekomerno duga upotreba), interakcije sa lekovima i loš kvalitet proizvoda. U radu su razmatrani najvažniji uslovi za njihovu bezbednu primenu. Date su klasifikacija biljnih lekovitih proizvoda (biljni lek, tradicionalni biljni lek) i osnovne informacije o načinu stavljanja u promet u skladu sa najnovijom evropskom i našom zakonskom regulativom. Istaknut je značaj proizvodnje kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda kao jednog od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Imajući u vidu činjenicu da se ovi proizvodi uglavnom izdaju bez lekarskog recepta i najčešće koriste kroz samolečenje, naglašena je uloga zdravstvenih radnika u savetovanju pacijenata o izboru i načinu njihove pravilne primene. Takođe, istaknuta je važnost saradnje pacijenta sa zdravstvenim radnikom, kako radi prepoznavanja i praćenja neželjenih reakcija, tako i radi izbegavanja mogućih interakcija. Dati su primeri najčešćih neželjenih reakcija koje se mogu javiti kada se biljni lekoviti proizvodi koriste na propisan način, zatim onih koje mogu nastati usled pogrešne upotrebe, interakcija sa lekovima i kao posledica lošeg kvaliteta proizvoda. Objašnjen je značaj uvođenja biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance.

**Ključne reči:** biljni lek, tradicionalni biljni lek, bezbednost, kvalitet, farmakovigilanca.

---

## Uvod

Tokom poslednje dve decenije u celom svetu sve više ljudi koristi biljne lekovite proizvode kao deo zdravstvene zaštite u okviru različitih državnih zdravstvenih sistema. Za veliki deo svetske populacije ovi proizvodi su prvi izbor u samolečenju manjih zdravstvenih tegoba. Među korisnicima, i u široj javnosti generalno, često vlada pogrešno verovanje da su biljni lekoviti proizvodi, s obzirom da su prirodnog porekla, samim tim i potpuno bezbedni, tj. da njihova upotreba ne nosi nikakav rizik.

S obzirom na sve veću upotrebu biljnih lekovitih proizvoda, njihova bezbednost je postala važno pitanje javnog zdravlja. U ovom radu su razmatrani najvažniji uslovi za njihovu bezbednu primenu.

### **Biljni lekoviti proizvodi: klasifikacija, stavljanje u promet, primena**

U pogledu statusa biljnih lekovitih proizvoda, danas u svetu postoje brojne neusaglašenosti, čak i među zemljama sa strogim zakonskim propisima u oblasti lekova.

Prema zakonskim aktima EU (Direktiva 2001/83/EC sa amandmanom Direktive 2004/24/EC, koja detaljnije obrađuje tradicionalne biljne lekove) (1), i zakonskim aktima naše zemlje (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, kao i Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova) (2, 3), koja su usaglašena sa evropskom legislativom, biljni lekoviti proizvodi predstavljaju podgrupe lekova. Ovi proizvodi se klasifikuju kao biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi.

Biljni lekoviti proizvodi kao aktivne sastojke sadrže biljne droge i/ili preparate biljnih droga. Lekoviti proizvodi na bazi izolovanih biljnih sastojaka (morfin, kodein, atropin, taksol i dr.), nisu biljni lekoviti proizvodi, već konvencionalni lekovi (1, 2, 4).

Biljne droge su cele ili sečene biljke ili delovi biljaka, alge, gljive, lišajevi, najčešće suvi, ali ponekad i sveži, kao i neki eksudati biljaka koji nisu podvrgnuti specifičnom postupku prerade (1, 2, 5). Sinonimi za termin biljna droga (engl. herbal drug) koji se koriste u Evropskoj farmakopeji (5) i farmakognoksijskoj literaturi su biljna supstanca (engl. herbal substance) prema zakonskim aktima EU (1), odnosno supstanca biljnog porekla, prema našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2).

Preparati biljnih droga su proizvodi koji se dobijaju od biljnih droga primenom specifičnih postupaka kao što su destilacija, ceđenje, ekstrakcija, koncentrisanje, frakcionisanje, prečišćavanje ili fermentacija. U preparate biljnih droga spadaju npr. usitnjene ili sprašene biljne droge, ekstrakti (suvi, meki, tečni ekstrakti, tinkture), etarska ulja, masna ulja, biljni sokovi, prerađeni eksudati (1, 2, 5). Sinonim za termin preparat biljne droge (engl. herbal drug preparation) koji se koristi u Evropskoj farmakopeji (5) i farmakognoksijskoj literaturi je biljni preparat (engl. herbal

preparation) prema zakonskim aktima EU (1) i našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2).

Biljni lekovi se, kao i konvencionalni, stavljaju u promet na osnovu potvrđenog farmaceutske kvaliteta, terapijske efikasnosti i bezbednosti (1, 2).

Tradicionalni biljni lekovi stavljaju se u promet na osnovu potvrđenog farmaceutske kvaliteta i dovoljno podataka o tradicionalnoj upotrebi, kojima se dokazuje da se njihova bezbednost može smatrati prihvatljivom (tj. da nisu štetni) kada se koriste pri propisanim uslovima primene i da se njihovi farmakološki efekti ili efikasnost mogu očekivati na osnovu dugotrajne upotrebe i iskustva. Da bi biljni lekoviti proizvod dobio status tradicionalnog biljnog leka potrebno je da se koristi najmanje 30 godina, od čega najmanje 15 godina na teritoriji EU (1, 2, 3).

### ***Kvalitet biljnih lekovitih proizvoda***

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi imaju status leka (zemlje EU, naša zemlja), farmaceutski kvalitet ovih proizvoda mora biti dokazan i dokumentovan u postupku dobijanja dozvole, odnosno registracije (1, 2, 3, 6, 7).

Kvalitet biljnog lekovitog proizvoda se utvrđuje fizičko-hemijskim i biološkim, odnosno mikrobiološkim ispitivanjem (farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija) (1, 2). Važno je istaći da su zahtevi i metode kontrole kvaliteta biljnih lekovitih proizvoda zbog njihovog kompleksnog hemijskog sastava znatno složeniji nego za konvencionalne lekove. Samo jedan biljni ekstrakt može da sadrži stotine organskih jedinjenja. U slučaju kombinovanih (multikomponentnih) biljnih lekovitih proizvoda koji sadrže više od jedne biljne droge i/ili preparata, sastav je još složeniji.

U cilju proizvodnje kvalitetnih biljnih sirovina neophodna je rigorozna implementacija smernica Dobre poljoprivredne prakse i prakse sakupljanja lekovitih biljaka (Good Agricultural and Collection Practice, GACP). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) izdala je ove smernice za lekovite biljke 2003. god; Evropska unija i neke države (npr. Kina i Japan), takođe su razvile regionalne, odnosno nacionalne smernice GACP. Parametri i metode ispitivanja kvaliteta biljnih droga i preparata biljnih droga, kao sirovina za izradu biljnih lekovitih proizvoda, nalaze se u regionalnim (npr. Evropska farmakopeja, Ph. Eur.) i nacionalnim farmakopejama. Poslednjih nekoliko godina u Evropsku farmakopeju i farmakopeje nekih država (npr. u Britansku farmakopeju, British Pharmacopoeia, BP), uvode se i monografije biljnih droga i preparata koji se koriste u izradi proizvoda tradicionalne kineske (TCM) i indijske (Ayurveda) medicine, zbog sve veće zastupljenosti ovih proizvoda na evropskom tržištu. Kvalitet biljnih droga i preparata mora biti u skladu sa farmakopejskim zahtevima. Proizvodnja biljnih lekovitih proizvoda mora se vršiti u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse (Good Manufacturing Practice, GMP), a njihova distribucija u skladu sa smernicama Dobre prakse u distribuciji (Good Supply

Practices, GSP) (1, 2, 6, 7, 8). Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je zakonska obaveza proizvođača, a moguće ju je sprovesti samo rigoroznim pridržavanjem odgovarajućih smernica i standarda kvaliteta.

### ***Bezbednost biljnih lekovitih proizvoda***

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi predstavljaju podgrupe lekova, jedan od zakonskih uslova da se stave u promet, kao i u slučaju konvencionalnih lekova, jeste i da se dokaže da su prihvatljivog stepena bezbednosti (tj. da imaju pozitivan korist/rizik odnos, engl. benefit/risk ratio).

Za biljne lekove se u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet nadležnoj agenciji dostavljaju podaci o pretkliničkim ispitivanjima (farmakološko-toksikološka dokumentacija) i podaci o kliničkim ispitivanjima (klinička dokumentacija). Kao i za konvencionalne lekove, toksikološki podaci generalno obuhvataju podatke o ispitivanju akutne i hronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti, kancerogenosti i lokalne podnošljivosti. U slučaju biljnih lekovitih proizvoda na bazi dobro poznatih biljnih sirovina, pretklinička ispitivanja se mogu redukovati, na osnovu dugogodišnje upotrebe na ljudima (1, 2, 4).

Najveći broj biljnih lekova su oni sa dobro ustanovljenom (utemeljenom) upotrebom aktivne supstance (engl. well-established use). Pojmu aktivne supstance sa dobro ustanovljenom (utemeljenom) upotrebom prema legislativi EU (engl. well-established use) (1) odgovara pojam aktivne supstance sa dobro poznatom upotrebom prema našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2). Aktivna supstanca sa dobro ustanovljenom, tj. poznatom upotrebom je supstanca čija je efikasnost dokazana, bezbednost joj je na prihvatljivom nivou, i koja se upotrebljava najmanje 10 godina u EU. Za biljne lekove sa dobro ustanovljenom, tj. poznatom upotrebom, podnosilac zahteva nije dužan da dostavi podatke pretkliničkih i kliničkih ispitivanja za konkretan proizvod, već može da dostavi bibliografske pretkliničke i kliničke podatke objavljene u relevantnim stručnim monografijama i drugoj stručnoj literaturi. Pretklinički i klinički podaci za konkretan proizvod su obavezni ukoliko se radi o biljnom leku sa novom aktivnom supstancom ili novom indikacijom (1, 2).

Prilikom registracije tradicionalnih biljnih lekova podnosilac zahteva dostavlja nadležnoj Agenciji bibliografske podatke o tradicionalnoj upotrebi (engl. traditional use), na osnovu kojih se dokazuje da se njihova bezbednost može smatrati prihvatljivom, tj. da nisu štetni kada se koriste pri propisanim uslovima primene. Ukoliko se proceni da je neophodno, mogu se zahtevati odgovarajuća toksikološka pretklinička ispitivanja (1, 2, 3).

Za najveći broj biljnih lekovitih proizvoda u postupku dobijanja dozvole, odnosno registracije, vrši se uglavnom procena bibliografskih podataka o bezbednosti, kao i o efikasnosti. Komitet za biljne lekovite proizvode (Committee on Herbal Medicinal

Products, HMPC) Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency, EMA) objavljuje monografije za biljne droge i preparate biljnih droga koji se koriste za izradu biljnih lekovitih proizvoda (Community herbal monographs). Monografije EMA predstavljaju rezultat naučne procene svih dostupnih informacija, uključujući i rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, kao i podatke o dugotrajnoj upotrebi i iskustvima primene (1). Svaka monografija ima dve kolone: jednu za dobro ustanovljenu (utemeljenu) primenu (engl. well-established use) i drugu za tradicionalnu primenu (engl. traditional use). U svakoj monografiji je navedeno kome je lek namenjen, u kom indikacionom području i kako se koristi. Takođe, navedene su i kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza, moguće interakcije, neželjene reakcije i posledice predoziranja.

Bibliografski farmakološko-toksikološki i klinički podaci, kao i podaci o tradicionalnoj upotrebi biljnih droga i preparata biljnih droga nalaze se i u drugoj stručnoj literaturi kao što su monografije Evropskog naučnog udruženja za fitoterapiju (ESCO Monographs), monografije Svetske zdravstvene organizacije (WHO Monographs on selected medicinal plants), monografije Komisije E nemačkog Ministarstva zdravlja (German Commission E Monographs) itd.

### ***Primena biljnih lekovitih proizvoda***

Primena biljnih lekovitih proizvoda u zvaničnoj (školskoj) medicini naziva se fitoterapija. *Racionalna fitoterapija* predstavlja najsavremeniji oblik fitoterapije. To je fitoterapija zasnovana na dokazima i podrazumeva lečenje, ublažavanje i prevenciju bolesti i zdravstvenih tegoba pomoću biljnih lekova (njihova terapijska efikasnost je klinički dokazana; engl. evidence-based medicines).

Upotreba tradicionalnih biljnih lekova zasnovana je samo na dugogodišnjem iskustvu (engl. experience-based medicines). Tradicionalni biljni lekovi imaju indikacije koje su karakteristične isključivo za tradicionalne lekove i predviđeni su da se primenjuju bez lekarskog nadzora radi postavljanja dijagnoze ili izdavanja recepta ili radi praćenja toka lečenja. Namenjeni su za prevenciju bolesti i tretman manjih zdravstvenih tegoba (nisu namenjeni za lečenje i ublažavanje bolesti) (1, 2, 3, 4, 9, 10).

Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, namenjeni su za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda (prema ICD-10 klasifikaciji) i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja, koje lekar treba da dijagnostifikuje i da prati. Indikacija za primenu tradicionalnih biljnih lekova na bazi iste droge (npr. čaj od herbe kantariona) je sasvim drugačija - namenjeni su za ublažavanje kratkotrajne mentalne iscrpljenosti (11, 12).

Za biljne lekovite proizvode generalno važi da su, u odnosu na konvencionalne lekove, blažeg delovanja, i da nisu namenjeni za tretman akutnih stanja i bolesti (izuzev npr. antrahinonskih laksanasa). Samostalno se koriste kod blažih zdravstvenih tegoba i

bolesti, dok se kod težih bolesti kombinuju sa konvencionalnim lekovima (kao dopuna terapiji ili radi ublažavanja njihovih neželjenih reakcija).

Treba takođe reći da se biljni lekoviti proizvodi, kao i konvencionalni lekovi, u najvećem broju slučajeva ne preporučuju za primenu u trudnoći, tokom perioda dojenja, kod odojčadi i male dece, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti primene (4, 9, 10).

Biljni lekovi se, u zavisnosti od države o kojoj se radi, mogu izdavati uz lekarski recept (npr. u Nemačkoj) ili, mnogo češće, bez lekarskog recepta. Tradicionalni biljni lekovi su, kao što je već rečeno, namenjeni da se izdaju isključivo bez lekarskog recepta. Generalno posmatrano, biljni lekoviti proizvodi se koriste prvenstveno kroz samolečenje (na osnovu sopstvene odluke pacijenata) i na osnovu preporuke lekara ili farmaceuta (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10).

### **Neželjene reakcije na biljne lekovite proizvode**

Kao i konvencionalni lekovi, i biljni lekoviti proizvodi mogu izazvati neke neželjene reakcije kada se koriste na predviđen (propisan) način. Najčešće neželjene reakcije do kojih mogu dovesti biljni lekoviti proizvodi su gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, nadimanje, iritacija želuca, grčevi ili dijareja) i reakcije preosetljivosti.

Neke gastrointestinalne tegobe mogu izazvati npr. biljne droge i ekstrakti bogati taninima (list planike, *Uvae ursi folium* i dr.) ili gorkim sastojcima (koren lincure, *Gentianae radix* i dr.), kao i ekstrakt semena divljeg kestena, *Hippocastani semen* (escin može da oteža ili čak spreči pražnjenje želuca). Antrahinonski laksansi (list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) mogu u preporučenim dozama da izazovu abdominalne grčeve i tečnu stolicu (u tom slučaju potrebno je smanjiti dozu).

Alergijski kontaktni dermatitis najčešće izazivaju biljne droge koje sadrže seskviterpenske laktone (cvast brđanke, *Arnicae flos*, herba hajdučke trave, *Millefolii herba* i dr.). Seskviterpenski laktoni-uzročnici kontaktnog dermatitisa najčešće se nalaze u biljkama familije Asteraceae (Compositae). Za biljke ove familije poznata je inače pojava ukrštene preosetljivosti.

Brojni biljni sastojci mogu kod preosetljivih osoba izazvati alergijske reakcije (npr. sastojci etarskih ulja, ginkolinska kiselina).

Neki biljni sastojci mogu izazvati fototoksične reakcije (fotodermatitis), npr. furanokumarini (uglavnom prisutni u biljkama familija Apiaceae i Rutaceae) i hipericin iz herbe kantariona, *Hyperici herba* (zbog toga se ova pojava u slučaju kantariona naziva hipericizam) (4, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17).

Poslednjih godina sve je više izveštaja o idiosinkratskim (neočekivanim) hepatotoksičnim reakcijama pojedinih biljnih lekovitih proizvoda. Tako npr. u periodu

od 1990. god. do 2002. god. prijavljen je veći broj slučajeva hepatotoksičnih reakcija, koji su dovedeni u vezu sa upotrebom proizvoda na bazi kava-kava rizoma, *Piperis methystici rhizoma* ili izolovanih kavalaktona. U nekoliko slučajeva bilo je neophodno izvršiti transplantaciju jetre, a nekoliko je imalo letalni ishod. Iz tih razloga ovi proizvodi su povučeni sa tržišta mnogih zemalja (4, 14,18).

Poznato je da pirolizidinski alkaloidi (PA) sa 1,2-nezasićenom necinskom strukturom i njihovi N-oksidi imaju hepatotoksični i hepatokancerogeni potencijal. Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) odobrio je upotrebu samo nekoliko droga sa pirolizidinskim alkaloidima i njihovih ekstrakata, ali isključivo ukoliko se poštuju ograničenja primene. To su: list, herba i koren gaveza, *Symphytum officinale*, za eksternu (spoljnu) primenu (ne duže od 6 nedelja/godina; 100 µg PA/dan), list podbela, *Tussilago farfara* i rizom lopuha, *Petasites hybridus* za oralnu (internu) primenu (ne duže od 6 nedelja/godina; 1 µg PA/dan, za biljni čaj 10 µg PA/dan). Za ostale je procenjeno da rizik primene prevazilazi korist i EMA/HMPC nije odobrio njihovu upotrebu (Tabela 1). U Tabeli 1 je dat primer i nekih drugih droga čija upotreba nosi ozbiljne bezbednosne rizike i koje EMA/HMPC nije odobrio za izradu biljnih lekovitih proizvoda (4, 10, 14, 19).

Na osnovu analize slučajeva prijavljenih poslednjih godina, EMA/HMPC je ubrojao hepatotoksičnost u neželjene reakcije biljnih lekova na bazi rizoma cimicifuge, *Cimicifuge racemosae rhizoma*. Upravo su moguća hepatotoksičnost, hormonima slično delovanje na estrogene receptore, kao i mogućnost povećanja rizika od metastaza tumora, o kojoj se u skorije vreme diskutovalo, bili razlozi zbog čega je EMA/HMPC doneo odluku da se ovi biljni lekoviti proizvodi ne mogu koristiti kroz samolečenje, već isključivo na osnovu saveta i pod nadzorom lekara (ne mogu se registrovati kao tradicionalni biljni lekovi, već samo kao biljni lekovi) (20).

**Tabela I** Biljke (biljne droge ili preparati) čija primena nosi ozbiljne bezbednosne rizike (19, 21, 22)

**Table I** Herbs (herbal drugs or herbal drug preparations) with serious risks (19, 21, 22)

Biljka (biljna droga ili preparat)	Razlog (toksični sastojci i/ili delovanje)
<i>Petasites hybridus</i> (folium)	Pirrolizidinski alkaloidi sa kancerogenim, genotoksičnim i hepatotoksičnim potencijalom.
<i>Tussilago farfara</i> (flos, radix)	
Sve <i>Symphytum</i> vrste za oralnu (internu) primenu (herba, folium, radix)	
<i>Borago officinalis</i> (herba, flos)	
Sve <i>Senecio</i> vrste (herba, radix)	
<i>Cynoglossum officinale</i> (herba)	
<i>Ocimum basilicum</i> (aetheroleum)	Velika količina estragola koji je genotoksičan i kancerogen
<i>Salvia officinalis</i> (aetheroleum)	Neurotoksični tujon.
<i>Chrysanthemum vulgare</i> (herba, flos)	Etarsko ulje sa neurotoksičnim tujonom.
<i>Teucrium chamaedris</i> (herba)	Hepatotoksično delovanje (diterpeni).
<i>Chelidonium majus</i> (herba)	Hepatotoksično delovanje (alkaloidi).
<i>Petroselinum crispum</i> (fructus)	Značajne količine etarskog ulja sa toksičnim apiolom. Plod peršuna je zloupotrebljavan kao abortiv.
<i>Ruta graveolens</i> (herba, folium)	Foto- i genotoksično delovanje. Zloupotreba kao abortiva dovela je do fatalnih intoksikacija.
<i>Juglans regia</i> (fructus, cortex)	Juglon, koji je genotoksičan i možda kancerogen.
<i>Rubia tinctorum</i> (radix)	Lucidin, genotoksičan i najverovatnije kancerogen.
<i>Angelica archangelica</i> (fructus, herba)	Fototoksični furanokumarini.
<i>Berberis vulgaris</i> (cortex, radicis cortex, radix)	Alkaloid berberin.
<i>Vinca minor</i> (herba, folium)	Hematološke promene (leukocitopenija, limfocitopenija, smanjenje količine globulina) su primećene u zečeva.
<i>Dryopteris filix mas</i> (rhizoma)	Toksični derivati floriglucinola.
<i>Mallotus philippinensis</i> (kamala)	Drastični laksans koji može izazvati ozbiljni gastroenteritis, povraćanje i dijareju, ukoliko se primeni u većim dozama.
<i>Sassafras albidum</i> (lignum, radix)	Etarsko ulje sa kancerogenim i genotoksičnim šafrolom.



## Pogrešna upotreba biljnih lekovitih proizvoda kao uzrok pojave neželjenih reakcija

Prilikom izdavanja biljnog lekovitog proizvoda pacijentu treba naglasiti da pažljivo pročita uputstvo za upotrebu i da ga se strogo pridržava. Naime, veliki broj neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode javlja se upravo kao posledica njihove pogrešne upotrebe: predoziranja, prekomerno duge upotrebe, nepoštovanja navedenih mera opreza i kontraindikacija, nerazumevanja navedenih mogućih interakcija i sl. (6, 7). Sa pacijentom treba porazgovarati o najvažnijim stavkama iz uputstva za upotrebu.

Tako npr. antrahinonski laksansi (list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) nisu predviđeni da se koriste duže od 1-2 nedelje bez nadzora lekara. U slučaju dugotrajne primene može doći do albuminurije, hematurije, gubitka vode i elektrolita. Naročito je opasan gubitak kalijuma, jer može izazvati poremećaj rada srca i mišićnu slabost. Ukoliko se antrahinonski laksansi upotrebljavaju duže vreme može doći do narušavanja funkcije creva i stvaranja zavisnosti od ovih proizvoda. Ovi biljni lekovi su inače kontraindikovani kod dece mlađe od 12 godina (4, 9, 10, 13, 14, 17).

Lekovite proizvode na bazi lista planike, *Uvae ursi folium*, ne treba koristiti duže od 7 dana zbog toksičnosti hidrohina (mutageno, hepatotoksično delovanje). Iz bezbednosnih razloga primena ovih proizvoda kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje (15, 16).

Zbog neurotoksičnog delovanja tujona oralna primena lekovitih proizvoda na bazi lista dalmatinske žalfije, *Salviae officinalis folium*, ne treba da traje duže od 2 nedelje, a dnevni unos tujona ne sme biti veći od 5 mg. Ovi lekoviti proizvodi se ne preporučuju za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U slučaju predoziranja (preko 15 g lista žalfije) mogu se javiti tahikardija, vrtoglavica i konvulzije nalik epileptičnim. Etarsko ulje dalmatinske žalfije zbog visokog sadržaja tujona, ne koristi se kao sirovina za izradu biljnih lekovitih proizvoda (21, 23).

Biljne lekovite proizvode na bazi korena sladića, *Liquiritiae radix*, ne treba koristiti duže od 4 nedelje. U slučaju dugotrajne upotrebe, a nekada čak i tokom predviđenog perioda primene, može doći do hipokalijemije, hipertenzije, poremećaja srčanog ritma i hipertenzijske encefalopatije (gliciretinska kiselina je potentni kompetitivni inhibitor 11 $\beta$ -hidroksisteroiddehidrogenaze) (4, 9, 14, 18, 24).

Za estragol, sastojak etarskih ulja nekih biljaka, pokazano je da deluje kancerogeno i genotoksično. Ukoliko odrasle osobe primenjuju biljne lekovite proizvode sa estragolom kraće vreme u preporučenim dozama, rizik od nastanka kancera nije značajan. Unos estragola kod male dece, trudnica i dojilja treba svesti na najmanju moguću meru (25). Iz ovih razloga upotreba etarskih ulja anisa (*Anisi aetheroleum*) i gorkog morača (*Foeniculi amari fructus aetheroleum*) je ograničena na

dve nedelje i kontraindikovana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Upotreba čajeva od plodova gorkog i slatkog morača (*Foeniculi amari fructus* i *Foeniculi dulcis fructus*) i anisa (*Anisi fructus*) takođe je ograničena na dve nedelje. Čaj od ploda anisa se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina. Čajevi od plodova gorkog i slatkog morača se ne preporučuju deci mlađoj od 4 godine, a primena kod dece uzrasta 4-12 godina je ograničena na manje od jedne nedelje (26, 27).

Kao što je već rečeno u prethodnom odeljku, dugotrajna primena biljnih droga i ekstrakata sa pirolizidinskim alkaloidima može dovesti do oštećenja i kancera jetre (4, 10, 14, 19).

## **Interakcije biljnih lekovitih proizvoda sa lekovima kao uzrok pojave neželjenih reakcija**

Mnogi pacijenti često smatraju da istovremena upotreba konvencionalnih lekova i biljnih lekovitih proizvoda (kao „potpuno prirodnih“) ne nosi nikakav rizik, zbog čega ne smatraju za potrebno da o tome obaveste svog lekara ili farmaceuta. Međutim, neželjene reakcije često mogu biti posledica upravo interakcija sa lekovima. Neki biljni lekoviti proizvodi mogu da potenciraju, a neki da smanje delovanje konvencionalnih lekova. Interakcije biljnih lekovitih proizvoda i lekova u pojedinim slučajevima mogu dovesti do vrlo ozbiljnih štetnih efekata, naročito kada se radi o lekovima male terapijske širine (6, 7, 9).

Interakcije lek/biljni lekoviti proizvod mogu biti farmakodinamičke i farmakokinetičke. Farmakodinamičke interakcije se mogu predvideti na osnovu poznavanja farmakoloških svojstava leka i biljnog lekovitog proizvoda (6, 9). Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, mogu potencirati serotoninske efekte nekih sintetskih antidepresiva (npr. sertralin, paroksetin), buspirona ili triptana (11). Lekoviti proizvodi na bazi korena i ekstrakata korena odoljena, *Valerianae radix*, mogu potencirati delovanje sintetskih sedativa. Lekoviti proizvodi na bazi ekstrakata lista ginka, *Ginkgonis folium* i praška lukovice belog luka, *Allii sativi bulbi pulvis*, zbog inhibicije agregacije trombocita, mogu potencirati delovanje antiagregacionih lekova (aspirin) i antikoagulanasa (varfarin). Delovanje antikoagulanasa mogu potencirati i herba i ekstrakti herbe ždraljevine, *Meliloti herba*. Biljni imunostimulansi na bazi *Echinacea* vrsta (npr. biljni lekovi na bazi soka sveže herbe purpurne ehinacee, *E. purpurea*), mogu umanjiti efikasnost imunosupresiva (4, 9, 10, 13).

Istovremena upotreba lekovitih proizvoda na bazi korena sladića, *Liquiritiae radix*, sa drugim proizvodima koji sadrže ovaj koren ili njegove preparate može dovesti do hipokalijemije, hipertenzije i poremećaja srčanog ritma. Lekoviti proizvodi na bazi korena sladića mogu umanjiti delovanje antihipertenziva. Hipokalijemija nastala dugotrajnom primenom proizvoda na bazi korena sladića i/ili antrahinonskih laksanasa

(list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) može da potencira delovanje kardi toničnih glikozida i dovede do interakcije sa antiaritmiciima i lekovima koji produžavaju QT-interval. Ovaj disbalans elektrolita može biti povećan lekovima koji dovode do gubitka kalijuma (npr. kortikosteroidi, tiazidni diuretici) (4, 9, 10, 13, 14, 17, 24).

U slučaju farmakokinetičkih interakcija dva najznačajnija mehanizma su metabolizam leka putem CYP450 enzima i uticaj P-glikoproteina na bioraspoloživost leka (6, 9). Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, mogu sniziti koncentraciju mnogih lekova u plazmi, jer sastojak hiperforin vrši snažnu indukciju CYP3A4 (učestvuje u metabolizmu preko 50% lekova) i drugih CYP-enzima, kao i P-glikoproteina. Iz tih razloga su ovi biljni lekovi kontraindikovani u slučaju primene ciklosporina, takrolimusa za sistemsku primenu, inhibitora proteaze (npr. amprenavira, indinavira), varfarina i irinotekana. Potreban je poseban oprez i prilikom istovremene primene svih ostalih lekova na čiji metabolizam utiču CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i P-glikoprotein (npr. amitriptilina, feksofenadina, benzodiazepina, metadona, simvastatina, digoksina, finasterida). Smanjenje koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi može da dovede do pojačanog intermenstrualnog krvarenja i smanjene efikasnosti kontrole rađanja (predlažu se dodatne kontraceptivne mere). Dodatni razlog zašto treba izbegavati istovremenu primenu je što u slučaju naglog prekida uzimanja ekstrakta herbe kantariona može doći do porasta koncentracije leka u plazmi i povećanja rizika od potencijalne toksičnosti (4, 9, 10, 11, 14). Tradicionalni biljni lekovi na bazi herbe kantariona (npr. čaj), nisu predviđeni za upotrebu dužu od 2 nedelje; ukoliko je unos hiperforina manji od 1 mg/dan, ne očekuju se klinički značajne interakcije (12).

Biljne droge bogate taninima (npr. kora hrasta, *Quercus cortex*) i njihovi ekstrakti mogu smanjiti ili čak sprečiti resorpciju gvožđa, magnezijuma, kalcijuma, lekova iz grupe alkaloida i drugih lekova. Zato ove biljne lekovite proizvode treba uzimati najmanje sat vremena pre ili posle lekova (10, 28).

Biljne laksanse sa sluzima (npr. seme lana, *Lini semen*, seme indijske bokvice, *Psyllii semen*, seme/semenjača ispagule, *Plantaginis ovatae semen/seminis tegumentum*) ne treba uzimati pola sata do sat vremena pre ili nakon uzimanja lekova, jer nabubrela sluz u digestivnom traktu može da uspori njihovu resorpciju. U slučaju semena indijske bokvice, semena i semenjače ispagule po potrebi treba prilagoditi dozu tireoidnih hormona i smanjiti dozu insulina (primena ovih zapreminskih laksanasa je kontraindikovana u slučaju teško regulisanog *diabetes mellitus*-a) (29, 30).

## **Loš kvalitet biljnih lekovitih proizvoda kao uzrok pojave neželjenih reakcija**

Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je jedan od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Naime, činjenica je da je najveći broj zabeleženih

neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode nastao upravo kao posledica njihovog lošeg kvaliteta (npr. kontaminacija teškim metalima, mikroorganizmima, mikotoksinima, ostacima pesticida, falsifikovanje supstancama jakog farmakološkog delovanja, odnosno konvencionalnim lekovima, slučajne zamene toksičnim biljkama). Radi se o najčešće neregistrovanim proizvodima koji se prodaju putem interneta, poštom i drugim neregularnim putevima snabdevanja (6, 7, 8, 18, 31). Biljni proizvodi koji se prodaju kao hrana ili dodaci ishrani (dijetetski suplementi; engl. food supplements) takođe zaobilaze rigorozne zahteve za kvalitet, kakvi inače važe za lekove (6). Iako je loš kvalitet biljnih proizvoda univerzalni problem, istraživanja su pokazala da najveći broj ovakvih proizvoda potiče iz azijskih zemalja, prvenstveno iz Kine i Indije, kao najvećih proizvođača i potrošača.

Tri najčešće detektovana teška metala u biljnim proizvodima su živa, arsen i olovo; slede zatim kadmijum, bakar i talijum. Treba reći da se minerali, uključujući i teške metale, uobičajeno koriste za izradu nekih lekova tradicionalne kineske (TCM) i indijske (Ayurveda) medicine. U tom slučaju termin „kontaminacija“ nije adekvatan, ali je suština - opasnost od intoksikacije, identična (8).

Falsifikovanje biljnih proizvoda sintetskim supstancama jakog farmakološkog delovanja, odnosno konvencionalnim lekovima je poslednjih godina u drastičnom porastu. Tako npr. u nekim biljnim proizvodima označenim kao tonici ili sredstva za povećanje potencije nađen je sildenafil (Viagra®), u biljnim proizvodima za mršavljenje detektovan je sibutramin, u biljnim proizvodima za tretman inflamatornih stanja nađeni su kortikosteroidi i nesteroidni antiinflamatorni lekovi, u biljnim proizvodima protiv nesаницe benzodiazepini, u biljnim proizvodima za lečenje prehlade antipiretici i analgetici, u onima namenjenim za upotrebu kod dijabetesa glibenklamid itd. (6, 8, 18, 31). Motiv ovakvih nesavesnih proizvođača jeste veći profit (potrošači rado kupuju ove proizvode zadovoljni njihovom efikasnošću, istovremeno verujući da su „potpuno prirodni i samim tim bezbedni“, jer na deklaraciji ovih proizvoda nije naznačeno prisustvo sintetskih supstanci). Prilikom primene ovakvih proizvoda pacijenti su izloženi neželjenim reakcijama i toksičnosti sintetskih supstanci kojima su proizvodi falsifikovani. Treba takođe reći da su u Kini zvanično odobreni za prodaju mnogi lekovi koji pored biljnih aktivnih sastojaka sadrže i konvencionalne lekove. Međutim, prema definicijama SZO i EMA, ovi lekovi ne spadaju u kategoriju biljnih lekovitih proizvoda (8).

Slučajne (nenamerne) zamene netoksičnih biljaka toksičnim usled pogrešne identifikacije mogu dovesti do veoma ozbiljnih intoksikacija. U najdrastičnije primere spada nefropatija izazvana aristolohinskim kiselinama, sastojcima biljaka roda *Aristolochia*. Nefropatija se najčešće manifestuje kao teška bubrežna insuficijencija, koja može imati i letalan ishod, a sa njom se povezuju i slučajevi urotelijalnog karcinoma. Do nefropatije je dolazilo usled primene neregistrovanih proizvoda u kojima

je biljka *Stephania tetrandra* (Han Fang Ji) bila zamenjena biljkom *Aristolochia fangchi* (Guang Fang Ji), ili su npr. vrste rodova *Clematis* i *Akebia* (Mu Tong) bile zamenjene vrstom *A. manshuriensis* (Guan Mu Tong). Toksični efekat aristolohinskih kiselina je kumulativan i simptomi se mogu javiti i do dve godine nakon prestanka upotrebe biljnog proizvoda (primer hronične/kumulativne toksičnosti). Vrste roda *Aristolochia* se inače koriste u tradicionalnoj medicini nekih zemalja (npr. u Kini). Zbog toga je EMA/HMPC zabranio korišćenje *Aristolochia* vrsta (osim za izradu homeopatskih lekova), kao i vrsta roda *Stephania* zbog moguće zamene. EMA/HMPC takođe predlaže da, ukoliko ne postoji adekvatna kontrola kvaliteta, zemlje razmotre zabranu prometa i drugih vrsta do čije bi zamene moglo doći (6, 8, 18, 32).

## **Farmakovigilanca biljnih lekovitih proizvoda**

Farmakovigilanca predstavlja ispitivanje/praćenje bezbednosti lekova i obuhvata skup aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, prijavu, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i svih drugih problema vezanih za lek. Primarni cilj farmakovigilance jeste rano otkrivanje neželjenih reakcija na lekove koje nisu uočene u toku kliničkih ispitivanja (tzv. neočekivane neželjene reakcije), a u cilju zaštite javnog zdravlja. SZO osnovala je 1978. god. u Upsali (Švedska) internacionalni centar za praćenje bezbedne primene lekova (Uppsala Monitoring Centre, UMC). U ovaj centar slivaju se podaci iz preko 100 zemalja iz svih regiona sveta (2, 6, 7). U EU od 2001. god. postoji EudraVigilance, sistem u kome se prikupljaju i procenjuju neželjene reakcije na lekove koji su u prometu na teritoriji EU tokom njihovog razvoja i u postmarketinškom periodu. U decembru 2010. god. doneta je nova legislativa iz oblasti farmakovigilance (Regulation (EC) No 726/2004 i Directive 2010/84/EU), koja dopunjuje ranije donete propise. Cilj je što efikasnije praćenje neželjenih reakcija na lekove, naglašenija uloga i odgovornost nosilaca dozvole za promet leka, kao i centralizovano prikupljanje podataka u okviru baze EudraVigilance. Njihova primena na teritoriji EU počinje od 21. jula 2012. god. (33, 34).

Potreba za uvođenjem biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance javila se usled njihove sve veće upotrebe poslednjih godina širom sveta. Zbog toga je SZO 2004. god. izdala odgovarajuće smernice za njihovo praćenje (WHO Guidelines on Safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems). Centar za praćenje bezbedne primene lekova (UMC) imao je u svojoj bazi iz 2010. god. više od 4 miliona prijava, od čega se oko 21000 odnosila na biljke i biljne proizvode.

Farmakovigilanca biljnih lekovitih proizvoda zasniva se na istim principima kao i farmakovigilanca konvencionalnih lekova. Spontano prijavljivanje predstavlja najčešći način prikupljanja podataka. Za prijavljivanje neželjenih reakcija koriste se standardizovani obrasci, koje popunjavaju zdravstveni radnici, a u nekim zemljama i

sami korisnici, i koji se podnose odgovarajućem regulatornom telu (6, 7). U našoj zemlji prijave se šalju Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) - Nacionalnom centru za farmakovigilancu (2).

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi imaju status leka (države EU, naša zemlja), proizvođači imaju zakonsku obavezu da sprovode farmakovigilancu u skladu sa Evropskim direktivama i nekada dodatno prema nacionalnim propisima. To podrazumeva blagovremeno (bez odlaganja) prijavljivanje svih slučajeva sumnje na ozbiljne i neočekivane neželjene reakcije na lek ili na prenošenje infektivnih agenasa putem leka, kao i podnošenje periodičnih izveštaja o bezbednosti leka (Periodic Safety Update Reports, PSURs) u zakonski predviđenim rokovima. Periodični izveštaj o bezbednosti leka mora da sadrži i stručnu procenu odnosa koristi i rizika leka. Agencija može da izmeni uslove iz dozvole za lek ili da ukine dozvolu za lek ukoliko proceni da rizik prevazilazi korist primene leka (1, 2).

Neregistrovani ili neregulisani proizvodi, kao i dodaci ishrani nisu obuhvaćeni Evropskim direktivama o farmakovigilanci. Dakle, status biljnog proizvoda ima značajan uticaj na farmakovigilancu (6).

U SAD biljni proizvodi su klasifikovani kao dodaci ishrani, a ne kao lekovi (6, 18). Za biljne dodatke ishrani, za razliku od biljnih lekovitih proizvoda koji imaju status leka, ne može da se tvrdi da preveniraju i leče bolest, i da sadrže farmakološki aktivne supstance (6). Iako Agencija za hranu i lekove (Food and Drug Agency, FDA) ne vrši procenu bezbednosti i efikasnosti ovih proizvoda pre njihovog stavljanja u promet, zdravstveni radnici i potrošači mogu prijaviti FDA uočene neželjene reakcije (putem MedWatch Sheme). Takođe, proizvođači i distributeri su u obavezi da prijave FDA svaki izveštaj o neželjenim reakcijama na njihove proizvode koji im je direktno upućen. FDA procenjuje ove prijave i po potrebi može naložiti povlačenje proizvoda sa tržišta ukoliko proceni da rizik upotrebe premašuje moguću korist (slučaj sa proizvodima na bazi *Ephedra* vrsta koji sadrže efedrin - alkaloid simpatomimetičkog delovanja i slučaj sa biljnim proizvodima koji sadrže aristolohinske kiseline). Mnogo češće FDA izdaje upozorenja vezano za moguće rizike primene odgovarajućih proizvoda („Warning and Safety Information“) (6, 18).

## **Zaključak**

Među korisnicima često vlada pogrešno mišljenje da su biljni proizvodi, s obzirom da su prirodnog porekla, samim tim i potpuno bezbedni, tj. da njihova upotreba ne nosi nikakav rizik. Najčešći uzroci pojave neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode su pogrešna upotreba (predoziranje ili prekomerno duga upotreba), interakcije sa lekovima i loš kvalitet proizvoda.

Biljni proizvodi koji imaju status leka (biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi) stavljaju se u promet na osnovu potvrđenog kvaliteta i bezbednosti. Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je zakonska obaveza proizvođača, a moguće ju je sprovesti samo rigoroznim pridržavanjem odgovarajućih smernica i standarda kvaliteta. Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda predstavlja jedan od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Iako ovi proizvodi zadovoljavaju najviše standarde kvaliteta i bezbednosti, kao i konvencionalni lekovi, mogu izazvati neželjene reakcije, nekada veoma ozbiljne. S obzirom da se biljni lekoviti proizvodi uglavnom izdaju bez lekarskog recepta i prvenstveno koriste kroz samolečenje, da bi njihova primena bila što bezbednija potrebno je pacijentu naglasiti da se strogo pridržava načina upotrebe (dužina primene, doziranje), kao i da bude svestan mogućih interakcija sa lekovima.

Uvođenje biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance podigao je bezbednost njihove primene na znatno viši nivo. Kako je spontano prijavljivanje osnovni način prikupljanja podataka, pacijenta treba stimulisati da obavesti svog lekara ili farmaceuta ukoliko prilikom primene biljnog lekovitog proizvoda primeti neželjene reakcije koje nisu navedene u uputstvu za upotrebu, kao i da li istovremeno koristi konvencionalne lekove radi razumevanja posledica takvog kombinovanog korišćenja.

## Literatura

1. Directive 2001/83/EC as amended. OJ L 2004; 311: 67-128.
2. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS 30/2010.
3. Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova. Službeni glasnik RS 100/2011.
4. Dingermann T, Loew D. Phytopharmakologie. Experimentelle und klinische Pharmakologie pflanzlicher Arzneimittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003.
5. European Pharmacopoeia seventh edition. Strasbourg: Council of Europe, 2011.
6. Shaw D, Ladds G, Duez P, Williamson E, Chan K. Pharmacovigilance of herbal medicine. J Ethnopharmacol 2012; 140(3): 513-518.
7. World Health Organisation. WHO Guidelines on Safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva, 2004.
8. Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. Complement Ther Med 2012; 20(1-2): 100-106.
9. Schilcher H, Kammerer S, Wegener T. Leitfaden Phytotherapie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2007.
10. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
11. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/101304/2008. Final: Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use). London: 12 November 2009.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/745582/2009. Final: Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). London: 12 November 2009.

13. 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.
14. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
15. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/573460/2009 Rev.1. Final: Community herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. London: 24 January 2012.
16. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1. Final: Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. London: 24 January 2012.
17. 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.
18. Tovar RT, Petzel RM. Herbal toxicity. *Dis Mon* 2009; 55(10): 592-641.
19. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/246736/2005. Final: Public Statement on CPMP List of Herbal Drugs with serious risks, dated 1992. London: 23 November 2005.
20. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/3968/2008. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. London: 25 November 2010.
21. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/41843/2009. Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum. London: 15 July 2010.
22. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/743927/2010. Final: Public statement on *Chelidonium majus* L., herba. London: 13 September 2011.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/331653/2008. Final: Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. London: 12 November 2009.
24. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/571122/2010. Draft: Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, radix. London: 12 July 2011.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137212/2005. Final: Public Statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. London: 23 November 2005.
26. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137421/2006. Assessment report on *Pimpinella anisum* L. London: 12 June 2008.
27. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137426/2006. Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. London: 21 February 2008.
28. European Medicines Agency. EMA/HMPC/3206/2009. Final: Assessment report on *Quercus robur* L., *Quercus petraea*. (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex. London: 25 November 2010.
29. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340849/2005. Final: Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. London: 26 October 2006.
30. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340865/2005. Final: Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. London: 26 October 2006.
31. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 485-501.
32. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/138381/2005. Final: Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species. London: 23 November 2005.
33. Regulation (EU) No 1235/2010. OJ L 348: 1-16.
34. Directive 2010/84/EU. OJ L 348: 74-99.



# **Herbal medicinal products: requirements on their safe usage**

**Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković, Milica Pavlović-Drobac**

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

---

## **Summary**

As the use of herbal medicinal products is constantly growing, their safety became an important public health issue. In spite of common belief that herbal medicinal products are safe and harmless because they are natural, it is not always so and their usage is not devoid of certain risks. The most common reasons for herbal adverse reactions (ADRs) are: improper use (overdose or prolonged use), interactions with conventional drugs and poor quality of herbal products. In this work were discussed the most important issues on their safe usage. Classification of herbal medicinal products (herbal medicine, traditional herbal medicine) and basic informations on their registration and marketing authorization according to current European and Serbian legislation were also given. Manufacturing of quality herbal medicinal products is highlighted as one of the most important requirements for their safety. Having in mind that most of these products are sold without prescription (OTC) and that they are mostly used in self-medication, the role of health professionals in consulting patients on choosing of herbal medicinal product and its usage was emphasized. The importance of patient's collaboration with health professionals on recognizing and monitoring herbal ADRs and avoiding possible interactions was also pointed out. Examples of the most frequent herbal medicinal products ADRs occurring in course of their recommended and improper use, on their interactions with drugs as well as on their poor quality were given. The importance of involving herbal medicinal products in international pharmacovigilance systems was also explained.

**Keywords:** herbal medicine, traditional herbal medicine, safety, quality, pharmacovigilance.

---