Biljne sastavnice preparata za kroničnu vensku insuficijenciju

Micelli, Matea

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:536306

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Matea Micelli

BILJNE SASTAVNICE PREPARATA ZA KRONIČNU VENSKU INSUFICIJENCIJU

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

Specijalistički rad obranjen je dana 29. rujna 2020. na Zavodu za farmakognoziju pred povjerenstvom u sastavu:

1.prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

2. prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

3. prof. dr. sc. Branka Marinović

Rad ima 54 lista.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marijane Zovko Končić.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Marijani Zovko Končić što je tijekom pisanja ovog specijalističkog rada uvijek bila na raspolaganju s korisnim i stručnim savjetima.

Zahvaljujem se svom mužu Nevenu na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i strpljenju tijekom pisanja ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK:

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada bio je napraviti detaljan pregled i sistematizaciju kliničkih studija u kojima je ispitan utjecaj biljnih ekstrakata i biljnih mješavina na kroničnu vensku insuficijenciju te obraditi rezultate provedenih istraživanja kako bi se stekao uvid u recentna znanstvena saznanja vezana uz njihovu učinkovitost i sigurnost primjene.

Materijali i metode

Za potrebe pisanja specijalističkog rada pretražene su slijedeće elektroničke baze podataka: PubMed i ScienceDirect. Pretragom su obuhvaćene sve publikacije koje su ispitivale utjecaj ljekovitog bilja na kroničnu vensku insuficijenciju uključujući i biljne mješavine i pripravke od ljekovitog bilja koji se koriste u liječenu kronične venske insuficijencije.

Rezultati

Radom su obuhvaćene 52 kliničke studije koje su istraživale utjecaj ekstrakta i sastavnica osam biljnih vrsta na liječenje kronične venske insuficijencije. Ekstrakti divljeg kestena i vinove loze smanjili su volumen nogu te ublažili kliničke simptome kod blažih oblika bolesti te su imali jednaku učinkovitost kao kompresivna terapija, dok su u kombinaciji s kompresijom pokazali značajan učinak kod težih oblika kronične venske insuficijencije. Pripravci bodljikave veprine ublažili su kliničke simptome bolesti te smanjili volumen nogu uz izuzetno dobru podnošljivost pripravka. Alkoholni ekstrakti gotu kole pomogli su održati tonus vezivnog tkiva, smanjiti kapilarnu propusnosti i poboljšati cirkulaciju. Piknogenol, ekstrakt primorskog bora pridonio je smanjenju edema, poboljšao mikrocirkulaciju te ublažio kliničke simptome bolesti. U kombinaciji s kompresivnim čarapama pokazao je izrazito dobru učinkovitost u uznapredovalim stadijima bolesti, dok je kao samostalan preparat pokazao bolju učinkovitost od samih kompresivnih čarapa. Ekstrakti ginka, kokotca i borovnice su ispitani u manjem broju kliničkih studija, ali pokazuju određeni potencijal koji vrijedi podrobnije ispitati.

Zaključak

Provedena istraživanja pružaju znanstvenu potvrdu opravdanosti primjene biljnih preparata u liječenju kronične venske insuficijencije i ublažavanju njenih simptoma. Među ispitivanim biljnim vrstama i ekstraktima najbolju djelotvornost pokazao je ekstrakt primorskog bora, Piknogenol. Kao samostalan preparat i u kombinaciji s kompresivnim čarapama bio je učinkovit čak i kod pacijenata u uznapredovalim stadijima bolesti. I druge ispitivane biljne vrste pokazuju značajan potencijal bilo kao samostalna, ili dodatak kompresivnoj terapiji, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dobili nedvojbeni klinički dokazi te razjasnili mehanizmi djelovanja.

SUMMARY

Objectives

The aim of this work was to provide a detail overview and systematization of clinical studies describing the effects of medicinal herbs and plant extracts on chronic venous insufficiency, as well as to process their results in order to obtain an insight into scientific knowledge regarding its efficiency and safety.

Material and methods

Targeted literature search was conducted using online scientific data base PubMed and ScienceDirect. All available publications investigating the effects of medicinal plants on chronic venous insufficiency including herbal preparations and herbal mixtures were included in the results.

Results

This review comprises 52 clinical trials investigating eight plants used in treating chronic venous insufficiency, as well as their extracts and metabolites. Horse chestnut and grape seed extract were able to reduce leg volume as well as clinical symptoms of the disease in mild conditions. The effect of the extracts alone was comparable to compressive stockings while their combination with compression therapy showed effectiveness in moderate stages of chronic venous insufficiency. Butcher's broom showed efficiency in reducing clinical symptoms and leg volume with very good tolerability. Gotu cola extracts helped keeping connective tissue tone and lowered capillary permeability. Maritime pine extract, Pycnogenol, showed great efficacy both alone and in combination with compressive stockings. In comparison with other plant extracts it was effective in more serious stages of chronic venous insufficiency. Ginkgo, sweet clover, and blueberries were included in fewer clinical trials, but still showed certain potential in reducing symptoms of the disease.

Conclusion

The conducted research provided scientific evidence in using medicinal herbs for treatment of chronic venous insufficiency and alleviating the clinical symptoms of the disease. Among the plants and extracts included in this work, maritime pine extract Pycnogenol was shown to be the most efficient. As a stand-alone preparation, it is more efficient than compressive therapy, and in combination with compressive stockings it showed very good results in more serious stages of chronic venous insufficiency. Further research is needed to get undoubted clinical proof and to clarify mechanism of action.

SADRŽAJ

1**. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**.....1
1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA.....1
1.2. RIZIČNI ČIMBENICI.....1
1.3. ETIOPATOGENEZA.....1
1.4. KLINIČKA SLIKA.....5
1.5. DIJAGNOZA.....8
1.6. LIJEČENJE.....9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....10
3. MATERIJALI I METODE.....11
4. REZULTATI.....13
4.1. DIVLJI KESTEN (*Aesculus Hyppocastanum* L.).....13
4.2. VINOVA LOZA (*Vitis vinifera* L.).....17
4.3. BODLJIKAVA VEPRINA (*Ruscus aculeatus* L.).....22
4.4. GOTU KOLA (*Centella asiatica* (L.) Urb.).....26
4.5. PRIMORSKI BOR (*Pinus pinaster* Aiton).....30
4.6. GINKO (*Ginkgo biloba* L.).....33
4.7. ŽUTI KOKOTAC (*Mellilotus officinalis* (L.) Pall.) 36
4.8. EUROPSKA BOROVNICA (*Vaccinium myrtillus* L.).....39
5. RASPRAVA.....41
6. ZAKLJUČAK......44
7. LITERATURA.....45
8. ŽIVOTOPIS.....55
9. PRILOZI.....56

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. DEFINICIJA I ETIOLOGIJA

Kronična venska insuficijencija (KVI) najčešća je vaskularna bolest, definirana kao abnormalno funkcioniranje venskog sustava uzrokovano popuštanjem venskih zalistaka i posljedičnim obrnutim protokom (venski refluks), sa ili bez opstrukcije venskog odtoka (1, 2). Bolest pogađa oko 25% odrasle populacije razvijenih zemalja. Obolijevaju muškarci i žene, ali se češće javlja kod žena (1, 3). Bolest je često zanemarena zbog podcjenjivanja težine problema kao i nepotpunog prepoznavanja primarnih i sekundarnih venskih poremećaja (1-3).

1.2. RIZIČNI ČIMBENICI

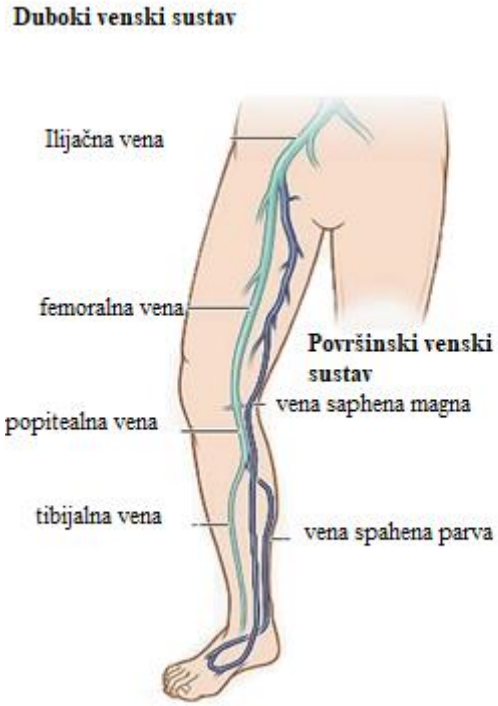
Postoje brojni rizični čimbenici koji dovode do nastanka KVI. Nedostatna fizička aktivnost, rad u sjedećem ili stajaćem položaju, ranije ozljede nogu, kao i trudnoća jako utječu na nastanak KVI. Iako trudnoća nije razlog pojave varikoziteta, povećan venski tlak i rastezljivost vena pogoduju njihovoj pojavi. Hormonalne promjene, genetska predispozicija, obiteljska anamneza, pretilost te oralna kontracepcija također pogoduju razvoju bolesti (1-5).

1.3. ETIOPATOGENEZA

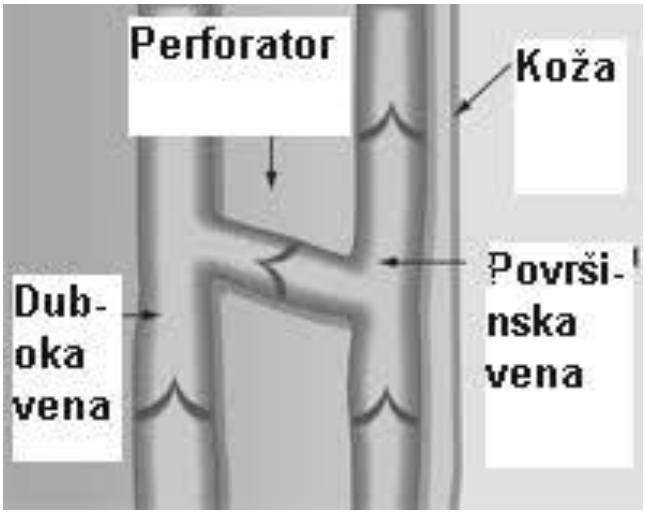
KVI može biti rezultat primarne venske insuficijencije odnosno varikoziteta te sekundarne venske insuficijencije nastale nakon duboke venske tromboze (5). Manifestira se najčešće u obliku teleangiektaza, retikularnih vena, varikoznih vena i venskog ulkusa. Uznapredovali oblici venskog poremećaja su pojava edema, venskog ekcema, hiperpigmentacije kože i lipodermatoskleroze, te zacijeljeni ili aktivni ulkusi (1, 3, 4, 6).

Karakteristični simptomi bolesti su grčevi donjeg dijela nogu, osjećaj težine, bol, svrbež i parestezije (1, 2, 4-8).

Bolest može zahvatiti površinske, duboke i perforantne vene (Slika 1, Slika 2) (1, 2, 5). Površinske vene čine mrežu potkožnih vena te se nalaze iznad duboke mišićne fascije. Sastoje se od isprepletene mreže vena kao i nekoliko trunkalnih vena uključujući venu s*aphena magna i sasphena parva*. Perforantne vene (Slika 2.) odvode krv iz površinskog venskog sustava, prolaze kroz mišićnu fasciju i dovode krv u sustav vena nogu. Sadrže zaliske, koji sprečavaju povratni krvni protok (1, 2, 7, 8, 10). Duboke vene smještene su ispod mišićne fascije a dijele se na intramuskularne i intermuskularne vene koje prate arterije (1, 2, 10).

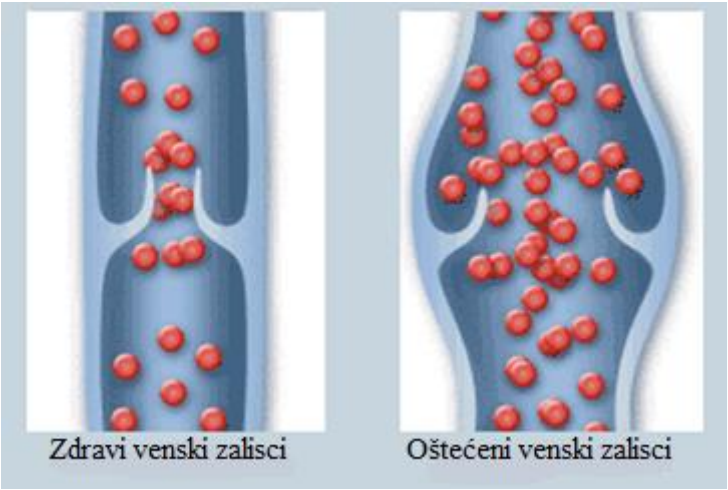


Slika 1. Anatomija dubokog i površinskog venskog sustava nogu (izvor http://www.cdvasculares.com.br)



Slika 2. Anatomija perforantnih vena (izvor Krnić A. Povezanost insuficijencije venskih perforatora s dubokom i površinskom kroničnom venskom insuficijencijom. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2009; str.11.)

Ako su zalisci u perforantnim venama oštećeni, krv zaostaje u površinskom sustavu zbog većeg tlaka u dubokim venama što uzrokuje daljnje pogoršanje funkcije perforantnih vena (2). Venski zalisci (Slika 3) od velikog su značaja u osiguravanju protoka krvi u pravom smjeru, posebice pri stajanju (1, 3, 4). Funkcija zalistaka je sprečavanje prijenosa naglog porasta venskog tlaka u površinskim venama i kapilarama za vrijeme i na završetku mišićne kontrakcije te povratnog toka krvi u površinski venski sustav djelovanjem negativnog tlaka koji nastaje prilikom zatvaranja zalistaka tijekom mišićne relaksacije (10). Njihovo funkcioniranje u korelaciji je s mišićnom pumpom i dopušta povratak krvi u srce. Funkcionalno oštećeni zalisci u dubokim, a kasnije i perforantnim venama, dopuštaju obrnuti protok venske krvi pri hodu i stajanju i razvoj iznimno visokog tlaka u periferiji venskog sustava. Vraćanje krvi pod povišenim tlakom kroz perforantne vene u površinski venski sustav izaziva njegovu dilataciju te razvoj varikoziteta. To ometa rad mišićno-venske crpke pri hodu i stajanju i omogućava refluks venske krvi iz dubokog u površinski venski sustav (1, 4).



Slika 3. Zdravi i oštećeni venski zalisci (izvor https://www.sfveincenter.com)

Postoje četiri faze rada zalistaka: otvaranje, ravnoteža, zatvaranje i zatvoreno stanje. Povišeni hidrostatski tlak uzrok je transudacije, stvaranja otoka, pucanja venula, stvaranja hematoma, fibroze potkožnog tkiva te opstrukcije limfnih puteva (1, 4, 10). Kao posljedica opstrukcije protoka krvi, disfunkcije venskih zalistaka i zakazivanja venske pumpe nastaje venska hipertenzija. Zbog venske hipertenzije dolazi do histoloških i ultrastrukturalnih promjena venske stijenke što dovodi do hiperprodukcije kolagena tipa I i smanjenja sinteze kolagena tipa III, degradacije izvanstaničnog matriksa i smanjenja broja glatkomišićnih stanica (10). Kolagen I uzrokuje krutost dok kolagen III rastezljivost tkiva. Takve promjene mogu dovesti do slabljenja elasticiteta varikoznih vena. Sve to dovodi do površinskih erozija kože već pri najmanjoj traumi. Disfunkcija zalistaka u površinskom venskom sustavu dopušta retrogradni protok (refluks) koji uzrokuje povećanje hidrostatskog tlaka (1, 4). Mnoge studije su pokazale da je venski refluks povezan s načinom života, a njegovom nastanku pogoduju nedostatak fizičke aktivnosti, povećani indeks tjelesne mase, dugo stajanje ili sjedenje te konstipacija. Disfunkcija zalistaka dubokih vena najčešće je posljedica oštećenja od duboke venske tromboze (1, 3, 5).

1.4. KLINIČKA SLIKA

Međunarodno je postignut konsenzus o stupnjevanju bolesti na temelju prisutnosti kliničkih znakova, etiologije, anatomske raspodjele i patofiziologije, a s ciljem uniformnog načina izvještavanja, dijagnoze i liječenja KVI. Za tu svrhu se koristi klinička, etiološka, anatomska i patološka klasifikacija, CEAP klasifikacija (*Clinical-Etiological-Anatomical-Patophysiological classification*) koja bolest razvrstava u 7 stupnjeva (0: bez simptoma, 1: teleangiektazije, 2: varikozne vene, 3: edem bez kožnih promjena, 4: pigmentacija, venski ekcem, lipodermatoskleroza, 5: promjene na koži s zacijeljenim ulkusima, 6: promjene na koži

s aktivnim ulkusima koje su dodatno kategoriziranje prisutnošću ili odsustvom određenih simptoma (Tablica 1, Slika 4) (1, 3, 4, 10).

Tablica 1. CEAP klasifikacija

KLINIČKA KLASIFIKACIJA	
C0	Bez vidljivih ili palpabilnih znakova venske bolesti
C1	Teleangiektazije, retikularne vene
C2	Varikozne vene
C3	Edem bez kožnih promjena
C4	Kožne promjene uzrokovane venskom bolešću (pigmentacije, venski ekcem, lipodermatoskleroza)
C4a	Pigmentacije ili ekcem
C4b	Lipodermatoskleroza ili bijela atrofija
C5	Kožne promjene (prethodno definirane) s zacijeljenim ulkusima
C6	Kožne promjene (prethodno definirane) s aktivnim ulkusima
S	Simptomatska (bol, stezanje, iritacija kože, osjećaj težine, mišićni grčevi i ostali simptomi koji se mogu pripisati venskoj disfunkciji)
A	Asimptomatska
ETIOLOŠKA KLASIFIKACIJA	
E_c	Kongenitalni
E_p	Primarni
E_s	Sekundarni (posttrombotski)
E_n	Bez identificiranog venskog uzorka
ANATOMSKA KLASIFIKACIJA	
A_s	Površinske vene
A_p	Perforantne vene
A_d	Duboke vene
A_n	Bez identificirane venske lokalizacije
PATOFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA	
P_r	Venski refluks
P_o	Opstrukcija
$P_{r,\,o}$	Venski refluks i opstrukcija
P_n	Bez dokazane venske patofiziologije



Slika 4. Izgled različitih stadija KVI prema CEAP klasifikaciji (izvor https://www.ideaclinic.net)

1.5. DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju fizičkog pregleda te neinvazivnih metoda testiranja. Fizički pregled, osim što pomaže u postavljanju dijagnoze, igra važnu ulogu u vođenju terapije. Koža se pregledava ne bi li se uočile nepravilnosti površinskih vena kao što su teleangiektazije, retikularne vene ili varikozne vene. Uz navedene mogu se pojaviti i dodatne promjene na koži kao što su hiperpigmentacija kože, lipodermatoskleroza i sl. (1).

Od neinvazivnih metoda za dijagnozu korisit se kolor dopler (engl. color doppler) kao najčešća metoda dijagnosticiranja KVI. Ta metoda daje prikaz stanja u stvarnom vremenu koristeći B-mod za pregled dubokih i površinskih vena te dopler ultrazvuk za procjenu toka krvi. Također se koristi za kvantitativno određivanje refluksa, prikaz lokacije zalistaka i mjerenje vremena zatvaranja zalistaka. Zračna pletizmografija može mjeriti svaku komponentu patofiziološkog mehanizma KVI uključujući refluks, opstrukciju vena, disfunkciju mišićne pumpe. Magnetna rezonanca i kompjuterizirana topografija omogućuju trodimenzionalni prikaz venskog stabla (1, 3, 10).

1.6. LIJEČENJE

Za liječenje KVI najčešće se, u svrhu smanjenja simptoma i pogoršanja bolesti, koristi kompresivna terapija. Ona je indicirana u svim stadijima KVI. Cilj kompresivne terapije je ubrzati venski protok, redistribuirati krv u središnje dijelove tijela, smanjiti venski refluks i edem nogu, te ubrzati limfni protok i mikrocirkulaciju (1, 3, 9). Uznapredovala bolest može utjecati na stanje kože, te je potrebno održavati zdravlje kože radi prevencije infekcija. Upotreba lokalnih preparata s lanolinom i drugim emolijensima pomaže smanjenju pucanja kože. Razvoj hipostatskog dermatitisa uzrokovanog KVI liječi se primjenom lokalnih kortikosteroida. Kod venskih ulkusa može doći do pojave bakterija zbog čega je intenzivna njega rana potrebna za smanjenje komplikacija infekcijom (1, 5).

Farmakoterapija se temelji na primjeni lijekova biljnog porijekla čiji su aktivni sastojci flavonidi, saponini, kumarini, antocijani ili terpeni, za koje se smatra da poboljšavaju tonus vena, cirkulaciju, smanjuju bol, oticanje nogu te pospješuju zacjeljivanje venskih ulkusa (1, 5).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Liječenje KVI najčešće uključuje kompresivnu terapiju koju mnogi bolesnici smatraju iritirajućom ili kozmetički nepoželjnom. Osim toga pravilna primjena kompresivne terapije nije uvijek jednostavna, što je posebice veliki problem u starijoj populaciji zbog smanjene pokretljivosti i otežanog oblačenja. S druge strane, određeni biljni preparati pokazali su značajan potencijal u komplementarnoj terapiji KVI i olakšavanju simptoma te bolesti. Stoga je cilj ovog rada napraviti detaljan pregled i sistematizaciju kliničkih studija u kojima je ispitan utjecaj biljnih ekstrakata i biljnih mješavina na KVI, te obraditi rezultate provedenih istraživanja kako bi se stekao uvid u recentna znanstvena saznanja vezana za njihovu učinkovitost i sigurnost primjene.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe pisanja specijalističkog rada pretražene su slijedeće elektroničke baze podataka: PubMed i ScienceDirect. Pretragom su obuhvaćene sve publikacije koje su ispitivale utjecaj ljekovitog bilja na KVI uključujući biljne mješavine i preparate od ljekovitog bilja koji se koriste u tretiranju KVI. Rad uključuje preparate primjenjene oralno i lokalno. Znanstveni radovi koji odgovaraju odabranim kriterijima uvršteni su u ovaj rad neovisno o datumu njihove objave. U pretraživanju su korištene ključne riječi koje se odnose na biljke (engl. *herbs, plant species, plant extract*), kroničnu vensku insuficijenciju (engl. *Chronic venous insufficiency*), kliničku, etiološku, anatomsku i patološku klasifikaciju (engl. *Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological classification*, CEAP) te ljude (engl. *humans, subjects, people*). Biljne vrste koje su se pojavile kao rezultat pretrage iskorištene su za daljnju pretragu i to na način da je latinski ili engleski naziv biljke ili njene glavne sastavnice umjesto riječi „herbs“ ili „plants“ pridodan početnim ključnim riječima „Chronic venous insufficiency“. Biljne vrste koje su uključene u daljnju pretragu su kesten (*Aesculus hippocastanum*), vinova loza (*Vitis vinifera),* bodljikava veprina (*Ruscus aculeatus),* gotu kola (*Centella Asiatica*), francuski primorski bor (*Pinus pinaster ssp. atlantica*), ginko (*Ginkgo biloba),* žuti kokotac (*Melilotus officinalis*), europska borovnica (*Vaccinium myrtillus*). Prilikom pretraživanja uključeni su filteri koji su se odnosili na tip članka (Article type: Clinical trials), vrstu (Species: Humans), jezik (Language: English, Croatian) i teme (Subject Complementary Medicine, Dietary Supplements). Odabrani članci sistematizirani su prema ispitivanoj biljnoj vrsti, odnosno njezinoj aktivnoj supstanci. Prilikom sistematizacije također je zabilježen utjecaj terapije na simptome KVI poput opsega i volumena noge, edema, hipostatskog dermatitisa, hiperpigmentacije te subjektivnih simptoma. Pregledane su sve publikacije koje su se pojavile kao rezultat pretrage, a za koje su dostupni cjeloviti tekstovi ili u iznimnim slučajevima sažetci. Odabir znanstvenih radova bio je ograničen na znanstvene radove na engleskom jeziku.

4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

4.1. DIVLJI KESTEN (*Aesculus hyppocastanum* L.)

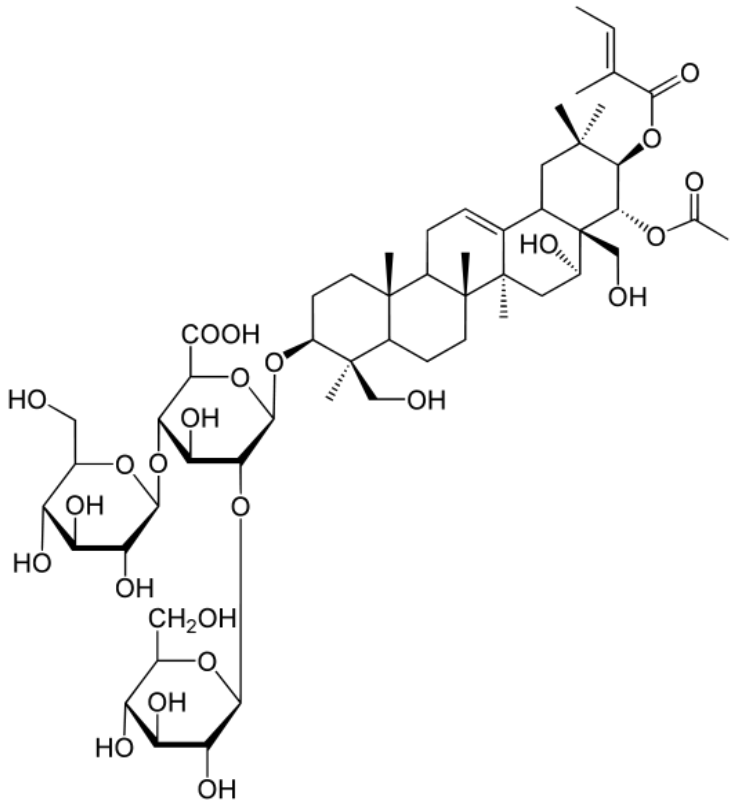
Divlji kesten (Slika 5) je bjelogorično listopadno drvo iz porodice Hippocastanaceae. Droga Hippocastani semen predstavlja sjemenku divljeg kestena koja sadržava 3-6% escina, smjese triterpenskih saponina. U smeđoj ovojnici se također nalazi mješavina triterpenskih saponina koji se nazivaju hipokastanozidi. Listovi i cvjetovi sadrže tek malo saponina. Njihove glavne sastavnice su flavonski glikozidi, osobito kvercitin, izokvercitin i kemferol. U listovima i kori nalaze se kumarinski glikozidi: (9%) eskulin, skopolin i fraksin, dok sjemenka ne sadrži kumarine. U listovima, kori i sjemenkama nalaze se katehinske trijeslovine, proantocijani i različiti steroli. Kao rezervne tvari u sjemenkama nalaze se šećer, škrob (35%), djelomično i masno ulje (4-6%), koje se koristi za izradu sapuna (11).



Slika 5. Plod divljeg kestena (izvor https://lifeseasons.com)

Escin je smjesa saponina iz sjemenke divljeg kestena koja se stoljećima upotrebljavala u narodnoj medicini. Prvi puta je izoliran 1953. godine kad su proučavane njegove antiedematozne, protuupalne i venotonične značajke. Escin, za razliku od većine drugih

saponina, nema hemolitičko djelovanje, te se može koristiti oralno i intravenozno. Sadrži više saponinskih komponenti, kao što su protoescigenin, baringtogenol, α i β-escin (Slika 6.), kriptoescin te benzopirone. Istraživanja su pokazala da smanjuje oštećenje kapilara, jača njihove stijenke i štiti od edema (12, 13). Aktivne tvari divljeg kestena smanjuju filtraciju bjelančevina, elektrolita i vode u izvanžilne prostore, a djeluju i diuretično. Takvo djelovanje naziva se antiedemično, a temelji se na sporom razlaganju kortikoidnih hormona, stoga je za učinak divljeg kestena važno da je rad nadbubrežne žlijezde neoštećen (12-14).



Slika 6. β-Escin (izvor https://commons.wikimedia.org)

Prema Europskoj agenciji za lijekove, pripravci divljeg kestena mogu se registrirati kao biljni lijekovi s provjerenom medicinskom primjenom za stanja KVI, kojeg karakteriziraju natečene noge, varikozne vene, osjećaj težine, boli, umora, svrbeža, napetosti i grčeva u listovima. Nadalje, mogu biti u kategoriji biljnih lijekova s tradicionalnom primjenom za

ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s manjim poremećajima venske cirkulacije kao i onima za ublažavanje znakova modrica, kao što su lokalni edemi i hematomi (15). Istraživanja potvrđuju protuupalna svojstva escina u smanjenju propusnosti žila upaljenog tkiva, što utječe na sprečavanje nastanka edema. Poboljšanje znakova bolesti kod KVI je potvrđeno brojnim kliničkim ispitivanjima. Znanstvenici smatraju da escin smanjuje nastanak i utjecaj enzima koji razlažu unutrašnjost žile kapilara (11).

Provedeno je trinaest kliničkih studija koje su ispitivale učinak ekstrakata kestena na KVI (16-28). Ekstrakt sjemenki kestena pokazao se učinkovitim sredstvom u liječenju KVI u odnosu na placebo . Ispitivanja su provedena na ukupno 5676 ispitanika (16-18, 21, 23, 24, 27, 28), dok tri studije nisu navele broj ispitanika (22, 25, 26). Kod većine studija ispitanici su bili heterogene skupine, izuzev jedne koja je uključivala isključivo žene (21). Kliničke studije su uglavnom provedene na ispitanicima s KVI niskog stupnja bolesti odnosno stupnja I i II (16-20, 2-27), izuzev dvije studije gdje je ispitivanje provedeno na ispitanicima s venskim ulkusom (22, 28). Učinak se procjenjivao prema smanjenju obujma gležnja i donjeg dijela nogu, venskog protoka (17), smanjenju edema (18, 24), smanjenju promjena na koži te kliničkim simptomima kao što su bol, svbež, osjećaj teških nogu (16-25), promjene u mikrocirkulaciji tj. prokrvljenosti tkiva (27). U dvjema studijama mjerio se koeficijent kapilarne filtracije i intravaskularni volumen donjeg dijela nogu pomoću pletizmografije (16, 18). U jednoj studiji rezultat mjerenja pletizmografijom je odbačen jer je prilikom testiranja uređaja utvrđeno da postoji interna greška od 30% (16), međutim, u drugoj studiji mjerenje pletizmografijom tri sata nakon uzimanja 2 kapsule preparata Venostatin retard® pokazalo je da se koeficijent kapilarne filtracije smanjio za 22%, a intravaskularni volumen za 5% u odnosu na placebo (18). Devet kliničkih studija ispitivalo je oralnu primjenu ekstakta kestena pod nazivom Aesculaforce® (16-18, 20, 21, 25), Venostatin retard® (19) i Essaven ultra® (27) te jedna gdje se navodi samo ekstrakt kestena (24). Lijek se primao u različitim dozama, 20 mg 2 x dnevno (25), 50 mg 2 x dnevno (16-19) i

jednom dnevno 600 mg ekstrakta divljeg kestena koji sadrži 50 mg escina (21), dok je kod ostalih doza nepoznata, odnosno nije navedena (20, 24, 27). Pronađena je jedna studija koja je ispitivala kliničku učinkovitost i podnošljivost ekstrakta sjemenki kestena i Oxerutina® (hidroksietilrutoida) u odnosu na placebo (21), jedna koja je ispitivala biljnu mješavinu escina i esencijalnih fosfolipida ekstahiranih iz sjemena soje (20) te dvije studije koje su uspoređivale upotrebu kompresivnih čarapa u odnosu na ekstrakt sjemena kestena (17, 19). Studije koje su ispitivale usporedbu korištenja kompresivnih čarapa i ekstrakta sjemena kestena pokazale su jednaku učinkovitost u smanjenjenju edema, poboljšanju subjektivnih simptoma pri primjeni kompresije i ekstrakta u odnosu na placebo (17, 19). Tretman oralne primjene ekstrakta kestena trajao je šest (25), osam (16, 27), dvanaest (17-19, 20) i 22 tjedana (21), a jedna klinička studija nije navela podatak o trajanju (25). U dvije studije zabilježeni su štetni učinci, u jednoj je zabilježen 91 štetni učinak, no dokazano je da su samo četiri povezana direktno sa studijom (16), dok je u drugoj zabilježeno šest nuspojava (25). Podnošljivost oralnih preparata je ocjenjena kao dobra ili vrlo dobra od strane ispitanika (17-21, 24, 25, 27).

Opservacijska studija Greeskea i Pohlmanna (19) na velikom broju pacijenata ispitala je učinak redovite primjene ekstrakta kestena na bol, umor, napetost u nogama, edem nogu, svrbež i sklonost nastanku edema. Nakon 12 tjedana simptomi su smanjeni ili potpuno nestali. Rezultati studije pokazali su se ekonomski isplativi i terapijski praktični te da u odnosu na kompresivne čarape imaju bolju podnošljivost.

Od trinaest kliničkih studija, u njih četiri se istaživala lokalna primjena biljnog ekstakta kestena, odnosno escina pod nazivom Aesculaforce Vein gel® (26) i Essaven gel® (22, 23, 28). Doza koja se primjenjivala bila je 2% escina u pripravku Aesculaforce gel® (26) i 1% escina u Essaven gelu® (22, 23, 28). Studije su trajale dva (23) i šest tjedana (22, 26) te tri dana (28). U jednoj studiji zabilježene su tri nuspojave (26). Lokalna primjena gela s ekstraktom kestena pokazala se blagotvornom u pacijenata s KVI jer može spriječiti stvaranje ulkusa i poboljšava

zacjeljivanje rana, a promjene u propusnosti tkiva i mikrocirkulaciji kože bile su zamjetne čak i prilikom jednokratne primjene (22, 23, 26, 28).

4.2. VINOVA LOZA (*Vitis vinifera* L.)

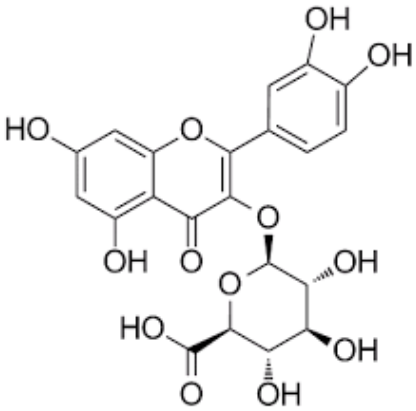
Vinova loza (Slika 7) je grmolika višegodišnja penjačica iz porodice Vitaceae. Drogu Vitis viniferae folium čini osušeni list crnog i tamno crvenog varijeteta vinove loze. List vinove loze sadrži bioaktivne polifenolne spojeve kao što su flavonoidni glukoronidi, poput najzastupljenijeg kvercitin-3-*O*-beta-D-glukoronida (Slika 8) i glikozidi poput izokvercitina (Slika 9.) koji pojačavaju tonus vena i kapilara, jačaju njihove stijenke i reguliraju njihovu propusnost. Osim njih droga sadržava oligomerne proantocijane, katehin i monomere epikatehina. Proantocijani pokazuju antioksidativna, antibakterijska, protuupalna i vazodilatacijska svojstva. Inhibiraju peroksidaciju lipida, agregaciju trombocita, te kapilarnu propusnost. U drogi se nalaze još i galna kiselina, organske kiseline, fitoaleksin trans resveratrol, katehini i trijeslovine. Količina trijeslovina u lišću ovisi o fazama razvoja i položaju lista na biljci (3, 29).



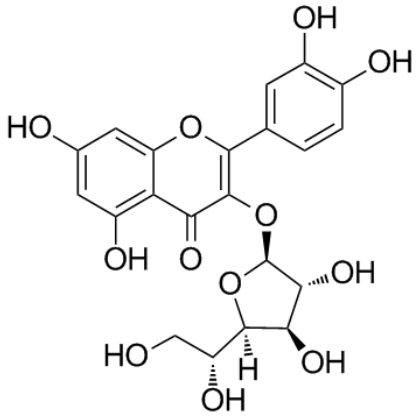
Slika 7. List i plod vinove loze (izvor https://e-naturalne.pl)

Ekstrakt sjemenke vinove loze smanjuje oksidacijski stres, poboljšava protok krvi i smanjuje rizik od nastanka krvnih ugrušaka. Prema Europskoj agenciji za lijekove, pripravci s vinovom lozom mogu se koristiti u biljnim lijekovima s provjerenom medicinskom primjenom za stanja KVI, kojeg karakteriziraju natečene noge, varikozne vene, osjećaj težine, boli, umora,

svrbeža, napetosti i grčeva u listovima, te u biljnim lijekovima s tradicionalnom primjenom za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s manjim poremećajima venske cirkulacije, osjećaja svrbeži i peckanja povezanih s blažim stanjem hemoroida kao i za simptomatsko liječenje krhkosti kapilara. Prema francuskoj farmakopeji, suhi list mora sadržavati najmanje 4% ukupnih polifenola i 0,2% antocijana. Preporučena doza ovisi o koncentraciji polifenolnih spojeva u ekstraktu (30).



Slika 8. Kvercetin-3-*O*-beta-D glukoronid (izvor (http://www.dcchemicals.com)



Slika 9. Izokvercitrin (izvor http://www.dcchemicals.com)

U ovom radu je obrađeno šest kliničkih studija koje su ispitivale učinak i sigurnost ekstrakta lista vinove loze na KVI. Sve su pokazale učinkovitost ekstrakta u odnosu na placebo. Istraživanje je provedeno na 707 ispitanika, muškaraca i žena u dobi od 18 do 75 godina (31-

36). Studije su ispitivale učinak na KVI stupnja I i II (31, 33, 34, 36) te III i IV po CEAP klasifikaciji (32, 35). Mjerila se promjena mikrovaskularnog protoka krvi u tkivo pomoću kolor doplera, količina kisika u tkivu pomoću transkutane oksimetrije (TcPO2) (31), promjena volumena donjeg dijela nogu (31-33, 35), smanjenje edema (35, 36) i opseg lista (32). Pomoću vizualno analogne skale (VAS) mjereni su klinički simptomi kao što su bolovi u nogama, osjećaj težine, svrbež, peckanje i grčevi (32-36). Ispitivani pripravak, AS 195®, se primjenjivao oralno u dozi od 360 mg (31, 33-35) i 720 mg (32, 33) dnevno. Jedna studija je istraživala oralnu primjenu oligomernih proantocijana u dozi od 100 mg dnevno (36).

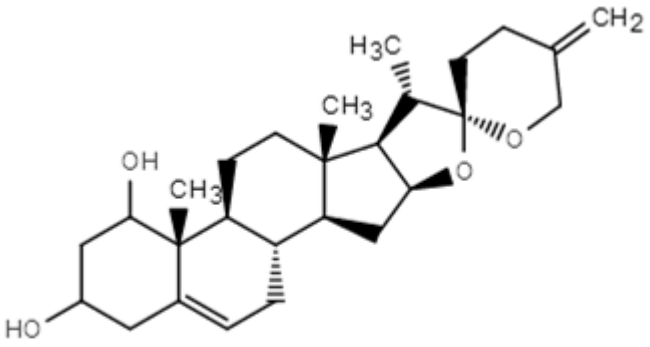
Navedene kliničke studije istraživale su ekstrakt u odnosu na placebo (31-36). Studije su trajale šest (34, 35), 12 (32), 14 (33) i 16 tjedana (31), dok klinička studija koja je ispitivala primjenu oligomernih proantocijana nije navela podatak o trajanju ispitivanja (36). U dvjema studijama prijavljene su nuspojave (31, 33). Ispitivanja su pokazala dobru podnošljivost lijeka (31-36). Oralna primjena ekstrakta vinove loze pokazala je statistički značajno smanjenje opsega i volumena donjeg dijela nogu u odnosu na placebo (31-33, 35) smanjenje edema bilo je učinkovito kao i kompresivna terapija (33). Primjećeno je poboljšanje kliničkih simptoma KVI poput boli, osjećaja težine, svrbeža i peckanja (31-36). Studija koja je ispitivala primjenu oligomernih proantocijana dovela je do nestanka subjektivnih simptoma u 80% ispitanika (36).

4.3. BODLJIKAVA VEPRINA (*Ruscus aculeatus* L.)

Bodljikava veprina (Slika 10) je višegodišnji zimzeleni grm iz porodice Asparagaceae rasprostranjen na području Sredozemlja i zapadne Europe, a ima svojstva i djelovanje slično sjemenkama divljeg kestena. Droga Rusci aculeati rhizoma predstavlja osušene dijelove podanka koji sadrže ruskogenin (Slika 11) i neoruskogenin (Slika 12), steroidne saponine koji imaju glavnu ulogu u liječenju KVI te ostale saponine, sterole, triterpene, flavonoide, kumarine, tiramin i glikolnu kiselinu. Navedeni spojevi djeluju na tonus vena, poboljšavaju vensku cirkulaciju i limfni tok te smanjuju oštećenja kapilara i nastajanje edema. Pripravci bodljikave veprine primjenjuju se kod bolesti krvnih žila s tegobama kao što su bol, osjećaj težine, noćni grčevi u listovima, svrbež i otekline te u slučaju hemoroida (3, 38). Prema Europskoj agenciji za lijekove, ekstrakti bodljikave veprine mogu se koristiti u biljnim lijekovima s tradicionalnom primjenom za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s manjim poremećajima venske cirkulacije kao i osjećaja svrbeži i peckanja povezanih s blažim oblikom hemoroidalnih tegoba (37).



Slika 10. Bodljikava veprina (izvor https://www.et-chem.com)

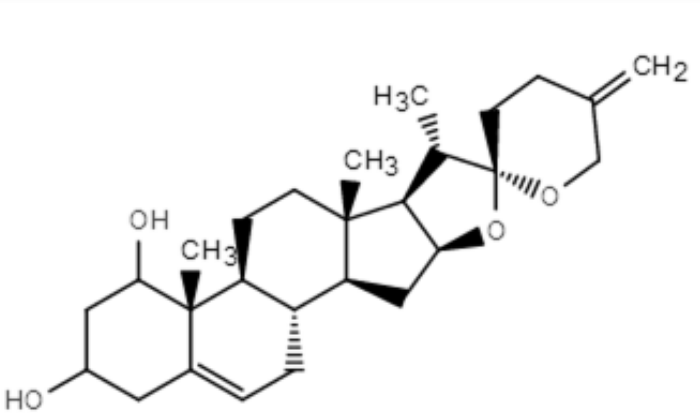


Slika 11. Ruskogenin (izvor http://www.dcchemicals.com)

U radu je obrađeno devet kliničkih studija koje su ispitivale učinak ekstrakta bodljikave veprine na KVI. Studije su uglavnom ispitivale učinak kombinacije ekstrakta bodljikave veprine, hesperidin metil kalkona i askorbinske kiseline u odnosu na placebo (38-41). Jedna klinička studija ispitivala je učinak ekstrakta bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkona i askorbinske kiseline naspram hidroksietil-rutozida (45). Većina kliničkih studija ispitivala je oralnu primjenu (38, 39, 41-45), a dvije studije su ispitivale lokalnu primjenu preparata (40, 46). Jedna je ispitivala učinak čistog ekstrakta u odnosu na placebo (40), dok je druga ispitivala učinak lokalne primjene FLEBS® kreme u kojoj se nalaze ekstrakti bodljikave veprine i kokotca (*Melilotus officinalis*) (46).

Sve provedene kliničke studije pokazale su izrazitu učinkovitost preparata s bodljikavom veprinom u odnosu na placebo. Ispitivanja su provedena na ukupno 1362 ispitanika u dobi od 30-80 godina, dok u jednoj studiji nije naveden broj ispitanika (46). Većina studija je uključivala oba spola, dok su dvije studije ispitivale učinak isključivo na ženama (38, 42). S izuzetkom jedne studije koja se provodila na zdravim subjektima (40), ispitanici su patili od KVI. Većina studija nije navela o kojem se stupnju bolesti radi izuzev nekoliko studija koje su ispitivale I stupanj KVI (41), stupanj III i IV (38), stupanj 0-III (43) po CEAP klasifikaciji.

Pratile su se promjene volumena donjeg dijela nogu, mikrocirkulaciji tkiva, tonusu vena (40, 41) te kliničkim simptomima poput teških nogu, svrbeža, peckanja i boli (38, 42- 46**)**.



Slika 12. Neuroruskogenin (izvor http://www.dcchemicals.com)

Većina studija je ispitivala učinkovitost oralne primjene lijeka u dozi od 150 mg ekstrakta bodljikave veprine, 150 mg hesperidin metil-kalkona i 100 mg askorbinske kiseline (39, 41-43, 45). U dvije studije nije bila navedena primjenjena doza (38, 44). Jedna studija je ispitivala lokalnu primjenu 4-6 g kreme koja sadrži 64-96 mg ekstrakta bodljikave veprine (40), dok u studiji koja je ispitivala lokalnu primjenu FLEBS® kreme nije navedena količina lokalne primjene pripravka (46). Ispitivanja oralne primjene ekstrakta trajala su dva (41), osam (39, 42) i 12 tjedana (38, 43, 44) te 90 dana (45), dok se kod lokalne primjene istraživala učinkovitost nekoliko sati nakon nanošenja (40, 46). Samo je jedna studija zabilježila nuspojave. Od 48 nuspojava, 22 ih je zabilježeno u skupini koja je koristila ekstrakt bodljikave veprine, a samo se za jednu nuspojavu smatralo da bi mogla biti povezana s biljnim pripravkom (38). Pripravci bodljikave veprine su u svim studijama ocijenjeni kao dobro ili čak vrlo dobro podnošljivi. Učinkovitost se pokazala značajno bolja u odnosu na placebo, izuzev u jednoj kliničkoj studiji koja je ispitivala lokalnu primjenu preparata. Autori studije su smatrali da je izostanak učinka posljedica prekratkog trajanja ispitivanja (40).

4.4. GOTU KOLA (*Centella asiatica* (L.) Urb.)

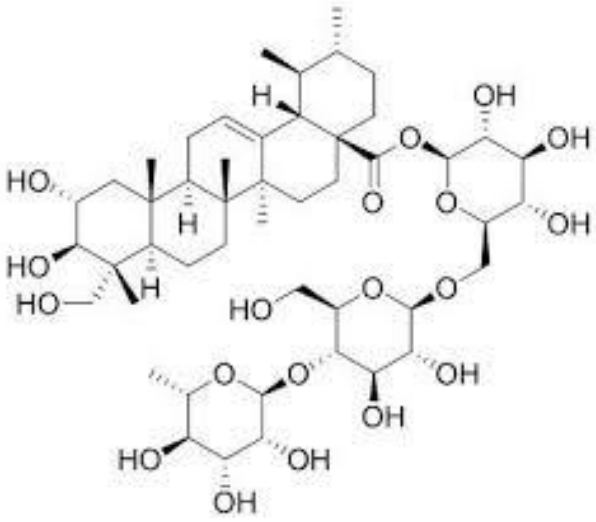
Gotu kola (Slika 13) je povijuša iz porodice Apiaceae, s malenim okruglim listovima, bijelim ili blago ružičastim cvjetovima. Potječe iz jugoistočne Azije gdje se koristi kao hrana i kao ljekovita biljka. Nalazi se u većini tropskih i suptropskih zemalja gdje raste na vlažnim područjima. Dio je tradicije drevne medicine istočnoazijskih zemalja (47). Tradicionalno se koristi za "čišćenje krvi", smanjenje krvnog tlaka i poboljšanje pamćenja. U ajurvedskoj medicini smatra se jednom od glavnih biljaka za revitalizaciju živčanih i moždanih stanica. U istočnjačkoj medicini koristi se za liječenje depresije (3, 47-49). Sredinom 20. stoljeća u zapadnoj medicini gotu kola i njeni alkoholni ekstrakti su pokazali pozitivne rezultate u liječenju lepre ili gube (47). Prema Europskoj agenciji za lijekove, preparati s gotu kolom mogu se registrirati kao biljni lijekovi s tradicionalnom primjenom za zacjeljivanje rana, opeklina te kožnih i venskih ulkusa (50).



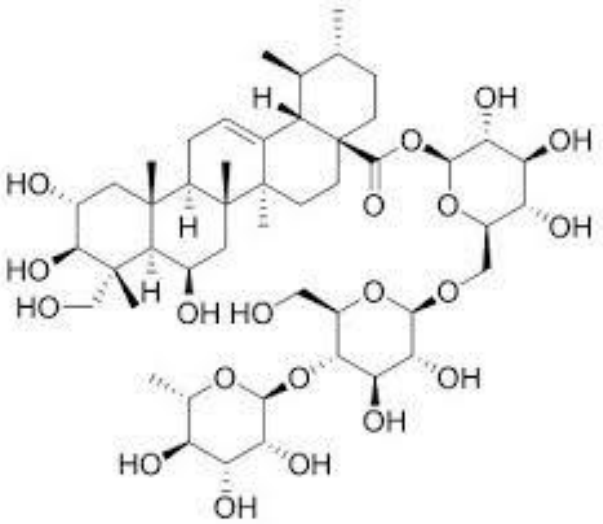
Slika 13. Gotu kola (izvor:https://www.ezenssi.com)

Droga Centellae asiaticae herba je osušena zelen navedene biljne vrste. Bogata je triterpenima, u prvom redu aziatikozidima (Slika 14) i madekazozidima (Slika 15), glikozidnim esterima azijatične i madekasične kiseline. Znanstvene studije su pokazale da gotu kola može pomoći u održavanju tonusa vezivnog tkiva. Zabilježeno je da ekstrakt i njegove sastavnice

utječu na tkivo stijenki krvnih žila smanjujući kapilarnu propusnost, čime se ujedno poboljšavaju i mikrocirkulacijski parametri. Ukupna triterpenska frakcija ekstrakta smanjuje sadržaj uronske kiseline i koncentraciju beta-glukuronidaze, beta *N*-acetilglukozaminidaze i arilsulfataze u vezivnom tkivu i u staničnoj stijenci krvnih žila te tako direktno sprječava nastanak venskih varikoziteta i umanjuje tegobe kod postojećih varikoza.



Slika 14. Aziatikozid (izvor https://www.researchgate.net)



Slika 15. Madekasozid (izvor http://www.chemfaces.com)

Aziatikozid pomaže zacijeljivanju rana, stimulira sintezu kolagena i ostalih proteina vezivnog tkiva u zidu krvnih žila što uzrokuje njihovu bolju fleksibilnost (3, 46, 49, 51). Zelen također sadrži sterole, flavonoide, esencijalne masne kiseline, tanine, ditosterole, slobodne aminokiseline i druge sastavnice (3, 49). Droga se često koristi kao titrirani ekstrakt (titrated extract of *Centella asiatica*, TECA) ili ukupna triterpenska frakcija (total triterpenic fraction of *Centella asiatica,* TTFCA) (3).

Većina kliničkih studija obuhvaćenih ovim radom ispitivala je različite alkoholne ekstrakte gotu kole poput TTFCA koji sadržava azijatičnu (30%) i madekasičnu (30%) kiselinu te asiatikozid (40%). Provedeno je deset placebom kontroliranih kliničkih studija koje su uglavnom ispitivale monopreparat gotu kole na KVI u ispitanika oba spola različitih dobnih skupina (52-54, 56-61). Jedna studija je istraživala kombinaciju gotu kole s vitaminom E, rutinom i ekstraktom kokotca (55). Ukupan broj ispitanika je bio 459 (52-56, 58, 61), ali u dvije kliničke studije broj ispitanika nije naveden (57, 60). U većini studija ispitanici su bolovali od KVI ili venske hipertenzije te su bili podijeljeni u dvije skupine (52-57, 59, 61), dok su u pojedinim studijama postojale skupine ispitanika, od kojih se jedna sastojala od zdravih dobrovoljaca bez simptoma KVI (58, 60). Lijek se primao oralnim putem, u različitim dozama: 60 mg 2 x dnevno (52), 30 mg i 60 mg 1x dnevno (53), 120 mg i 60mg 1 x dnevno (54, 57, 61), 60 mg 3 x dnevno i 30 mg 3x dnevno (58, 59), 60 mg 3 x dnevno (60). Mjerila se kapilarna propusnost, edem gležnja, venski protok, parametri mikrocirkulacije (TcPO2, TcPCO2), kao i klinički simptomi. Studije su trajale 10 sati (61) te četiri (55, 58-60), šest (52) i osam tjedana (53, 54, 56), dok u jednoj studiji trajanje ispitivanja nije navedeno (58). U svim provedenim studijama preparati su pridonijeli zacjeljivanju rana, povećanju mikrocirkulacije te kapilarne propusnosti, uz izrazito dobru podnošljivost, a nuspojave nisu zabilježene (52-61).

4.5. PRIMORSKI BOR (*Pinus pinaster* Aiton)

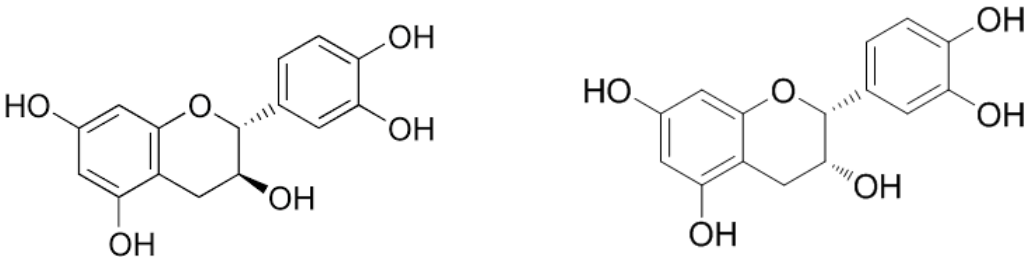
Primorski bor je crnogorično drvo srednje veličine, visine 20 m do 30 m, iz porodice Pinaceae. Zbog rasprostranjenosti na području Mediterana naziva se i mediteranski bor. Kora primorskog bora je jarke crvenkasto smeđe boje, gusta i duboko izbrazdana, dok je krošnja široko zaobljena (Slika 16). Iglice su grupirane po dvije na kratkom izbojku, sjajno zelene, bodljikasto ušiljene. Vrijeme cvatnje je u travnju, češeri su većinom grupirani 2-4 zajedno, svijetlosmeđi i jajoliko stožasti češeri sazrijevaju u studenom i prosincu te ostaju na stablu zatvoreni više godina. Droga Pini cortex predstavlja koru primorskog bora (62, 63).



Slika 16. Primorski bor (izvor: https://www.lgbotanicals.com/Maritime-Pine-Essential-Oil_p_1225.html)

Piknogenol (engl. *pycnogenol*) je ekstrakt kore primorskog bora koji se upotrebljava u liječenju bolesti vena. Sadrži kondenzirane proantocijane koji se sastoje od procijanidina (65-75%), polimera katehina i epikatekina (Slika 17) i fenolnih kiselina. Proantocijani imaju izrazita antioksidacijska i protuupalna svojstva, pozitivno utječu na kardiovaskularni sustav, snižavaju

kolesterol, poboljšavaju cirkulaciju povećanjem kapilarne propusnosti, ubrzavaju proces zacjeljivanja rana te smanjuju destrukciju kolagena. Piknogenol se primjenjuje kod bolesti vena, uključujući duboku vensku trombozu, edem nogu nastao dugotrajnim letom te venskih ulkusa (3, 64, 65).



Slika 17. Katehin i epikatehin (izvori https://sh.wikipedia.org/wiki/Katehin; http://www.dcchemicals.com/product_show-L_Epicatechin.html)

Pronađeno je sedam studija koje ispituju učinkovitost ekstrakta primorskog bora odnosno piknogenola. Za razliku od većine ekstrakata pokazuje izrazito dobru učinkovitost kod ozbiljnih stadija KVI, venske hipertenzije i sličnih stanja. U ispitivanjima je sudjelovalo ukupno 526 ispitanika, uglavnom heterogene populacije s razvijenom dugogodišnjom KVI te venskom hipertenzijom kao komorbiditetom. Proučavana je isključivo oralna primjena pripravka. Praćeni su simptomi poput edema gležnja, venski protok prilikom mirovanja, transkutana oksimetrija, volumen nogu, bol, svrbež i osjećaj težine nogu (66-72). Nekoliko kliničkih studija ispitivalo je učinak piknogenola u odnosu na placebo (68, 69). Tri kliničke studije usporedile su piknogenol s s ekstraktom sjemena kestena (Venostantin®) (67), ekstraktom vinove loze (Antistax®) i kompresivnim čarapama (70), kombinacijom diosmina i hesperidina (Daflon®) i kompresivnim čarapama (71), dok je jedna studija ispitivala učinkovitost piknogenola u odnosu na kompresivne čarape (66). Studije su trajale od četiri (67), osam tjedana (66, 68-72). Dnevna doza piknogenola iznosila je 100 mg (70), 150 mg (66, 71, 72), 300 mg (68, 69) te 360 mg (67). Ekstrakt se pokazao podnošljivim, a nuspojave nisu zabilježene. U svim provedenim studijama

došlo je do ublažavanja svih simptoma poput smanjenja edema i poboljšanja mikrocirkulacije (66-72), a pri završetku jedne studije i do potpunog nestanka edema kod 60% ispitanika (68). Cesarone i Belcaro (66) usporedili su piknogenol i kompresivne čarape. Ispitanici su bili podjeljeni u tri skupine. Jedna skupina je uzimala piknogenol, druga je koristila kompresivne čarape, dok je treća skupina ispitanika koristila kombinaciju piknogenola i kompresivnih čarapa. Nakon osam tjedana došlo je do značajnog smanjenja otečenosti gležnja, protoka krvi prilikom mirovanja i poboljšanja kliničkih simptoma u odnosu na placebo. Najbolji rezultati uočeni su u skupini koja je koristila kombinaciju piknogenola i kompresivnih čarapa, dok je sam piknogenol bio učinkovitiji od kompresivnih čarapa.

4.6. GINKO (*Ginkgo biloba* L.)

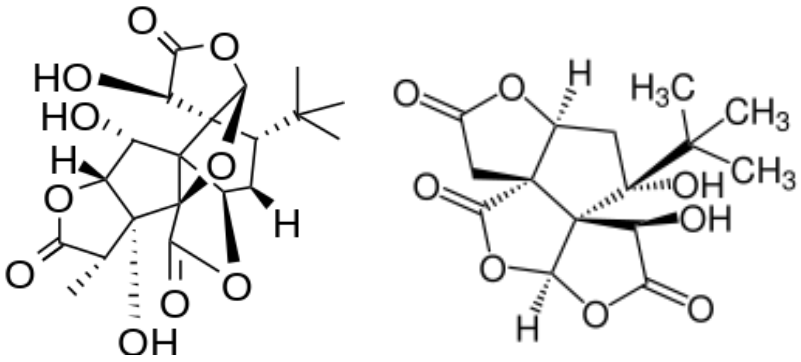
Ginko ili japanska lijeska iz porodice Ginkgoaceae jedinstvena je vrsta stabla koja je preživjela stotine milijuna godina, a danas nema živih srodnika. Potječe iz jugoistočne Kine, a naziv ginko od kineske riječi 銀杏 (YinGuo), što u prijevodu znači srebrni plod ili marelica. Ginko je dvodomno listopadno drvo, lepezasto svilenkastog lišća na dugim stapkama (Slika 18). Sjemenka je obavijena mesnatim ovojem poput šljive ili višnje. Zbog svoje otpornosti često se nalazi u uličnim drvoredima velikih gradova (3).



Slika 18. List ginka (izvor https://lifeseasons.com)

Terapijski učinci ginka pripisuju se sinergističkom djelovanju svih njegovih sastavnica. U kineskoj medicini se uglavnom upotrebljava sjemenka, dok zapadna medicina koristi list ginka. Prema Europskoj agenciji za lijekove, preparati s ginkom mogu se koristiti kao biljni lijekovi s tradicionalnom primjenom za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu, osjećaja hladnoće u rukama i nogama povezanih s blagim poremećajem venske cirkulacije (73). List ginka, Ginkgonis folium, sadržava terpenske laktone (6%), od kojih su najvažniji ginkgolidi (A, B, C, J i M) (3,1%) i bilobalid (2,9%) (Slika 19) te glikozidne flavone (24%) poput kvercetina

i kamferola. U listu se još mogu naći i proantocijani (7%), karboksilne kiseline (13%), poliacetileni i druge sastavnice. Flavonoidni glikozidi ginka utječu na izmjenu tvari u stijenkama krvnih žila i na njihovu čvrstoću. Oni također pokazuju i jaku antioksidacijsku aktivnost. Zahvaljujući njima, ginko ima veliki kapacitet vezivanja slobodnih radikala, a zbog vezivanja i deaktiviranja kisikovih radikala bogatih energijom, utječe na povećanje tolerancije tkiva prema pomanjkanju kisika. Pri tome se smatra da postoje i određene razlike u djelovanju pojedinih flavonskih derivata. Tako kvercetin ima izraženi učinak na smanjenje lipoproteina niske gustoće (LDL) i kolesterola, pokazuje i vazodilatirajuća svojstva, antivirusnu aktivnost, a djeluje i kao antihistaminik. Kemferol inhibira i agregaciju trombocita u krvi te nastanak LDL-a, čime prevenira arteriosklerozu. Ginkgolidi se navode kao supstancije koje inhibiraju aktivnost faktora aktivacije trombocita (engl. PAF), nastajanje edema, kontrakciju glatkih mišića, hipertenziju, bronhokonstrikciju, povećani mikrovaskularni permeabilitet, povećanu razinu hematokrita i sekreciju lizosomalnih enzima. Oni specifično inhibiraju sve do sada poznate fiziološke i patofiziološke učinke PAF-a. (3, 74, 75).



Slika 19. Ginkgolid B i bilobalid (izvor https://en.wikipedia.org)

Pronađene su tri kliničke studije koje ispituju učinkovitost ekstrakta ginka na KVI. Studije su ispitivale kombinaciju ginka, trokserutina i heptaminola, odnosno proizvoda Ginkor Fort®. U ispitivanju su sudjelovala oba spola različitih dobnih skupina (76-78). Jedna studija ispitivala

je stupanj bolesti od II-IV po CEAP klasifikaciji u kojoj je sudjelovalo 60 ispitanika (78), dok ostale dvije studije nisu navele broj ispitanika kao ni stupanj bolesti (76, 77). Lijek se primao oralnim putem (76-78). Jedna studija je navela dozu ispitivanog preparata od 0,3 mg/ml (76), dok ostale studije nisu navele dozu (77, 78). Mjerio se broj cirkulirajućih endotelnih stanica odvojenih od vaskularnog zida (76) te ispitivao utjecaj preparata na neutrofile u endotelnim stanicama safene vene (77). Osim kliničkih simptoma bolesti mjerio se i povratak krvi u srce te kapacitet mišićne pumpe pomoću pletizmografije (78). Trajanje studija bilo je četiri tjedna (76) ili 2 sata (77), dok u jednoj studiji vrijeme trajanja nije navedeno (78). U studiji koja je ispitivala broj cirkulirajućih endotelnih stanica uočeno je znatno veće sniženje broja cirkulirajućih stanica ispitanika koji su koristili biljni pripravak u odnosu na kontrolnu skupinu (76). Studija koja je ispitivala utjecaj na neutrofile u endotelnim stanicama safene vene pokazala je smanjenje broja neutrofila za 69% (77), dok je u drugoj studiji uočeno povećanje kapaciteta mišićne pumpe kao i poboljšanje kliničkih simptoma (78). Podnošljivost preparata bila je dobra, a niti jedna studija nije zabilježila nuspojave (76-78).

4.7. ŽUTI KOKOTAC (*Mellilotus officinalis* (L.) Pall.)

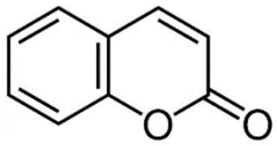
Žuti kokotac (Slika 20) je dvogodišnja biljka iz porodice Fabaceae, rasprostranjena na području Europe, Afrike i Azije. U antici je bila cijenjena ljekovita biljka, a Hipokrat ju je preporučavao za liječenje čireva (3). Cvjetovi su svijetložute boje, skupljeni u grozdove te se nalaze u pazušcima listova. Plod je crna mahuna s jajastim žutozelenim sjemenjem. Drogu Meliloti herba čini osušena zelen biljke (11). Prema Europskoj agenciji za lijekove, pripravci sa žutim kokotcem mogu se registrirati kao biljni lijekovi s tradicionalnom primjenom za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s blagim poremećajem venske cirkulacije kao i blagim upalama na koži (79).



Slika 20. Žuti kokotac (izvor https://greatbasinseeds.com)

Glavne sastavnice ekstrakta kokotca su cimetna kiselina i derivati kumarina. Kumarini (Slika 21) se u biljci nalaze u količini 0,3-0,9%. Svježa biljka sadrži melilotozid, *o*-glikozid kumarne kiseline koji se u suhoj biljci nalazi u količni od 0,4-6%. Slobodni kumarin nastaje iz

glukozida hidroksicimetne kiseline tijekom sušenja biljnog materijala. Djeluje protuupalno, sprječava stvaranje edema, potiče cirkulaciju krvi i limfe (11, 79). Poznato je da kumarin izbacuje vitamin K iz enzimskog kompleksa te tako posredno djeluje antikoagulacijski. U visokim koncentracijama šteti jetri i srcu te djeluje narkotički. Ostali derivati cimetne kiseline su melilotin, skopoletin te razne fenolne kiseline poput ferulične, kavene, *o*-kumarne kiseline. U biljci su također prisutni flavonoidi, trijeslovine, kolin i smole. Pod utjecajem mikroorganizama u vlažnom biljnom materijalu može nastati snažan antikoagulans, dikumarol (11, 79).



Slika 21. Kumarin (izvor https://sh.m.wikipedia.org)

Pronađene su četiri kliničke studije koje su ispitivale učinak ekstrakta kokotca na KVI. Dvije studije ispitivale su suhi ekstrakt kokotca (78, 81), od kojih se u jednoj ispitivao njegov učinak u odnosu na ozonsku terapiju (81). Jedna opservacijska studija ispitivala je kombinaciju vitamina E, rutina, kokotca i gotu kole (55), jedna studija je ispitivala lokalnu primjenu FLEBS® kreme u kojoj se nalaze ekstrakti bodljikave veprine i kokotca (46). Ispitivanje je provedeno na ukupno 4621 ispitanika, ali nedostaju podaci za jednu studiju koja nije navela broj ispitanika (46). Ispitanici su bili i muškarci i žene različitih dobnih skupina. U studijama nije naveden stupanj KVI kod ispitanika (46, 80, 81), izuzev jedne studije koja je ispitivala stupanj bolesti 0-IV po CEAP klasifikaciji (55). Primjena preparata bila je oralnim putem (55, 80, 81) i lokalno (46). Promjene koje su se pratile bile su edem gležnja, osjećaj težine u nogama, noćni grčevi (46, 55, 80, 81). Dnevne doze bile su 4-8 mg (80) i 200 mg (81). U studiji koja je ispitivala lokalni pripravak nije navedena količina primjene preparata već informacija da se

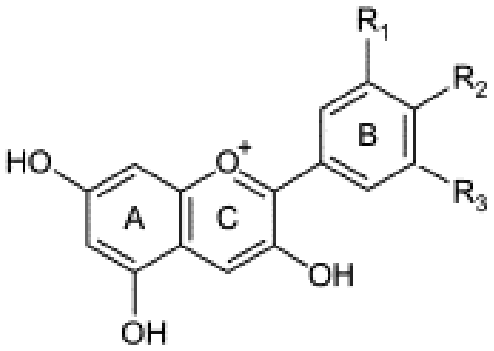
preparat nanosio dva puta dnevno (46), kao niti u studiji gdje je ispitana učinkovitost kombinacije vitamina E, rutina, kokotca i gotu kole (55). Trajanje studije bilo je tri (46) i četiri tjedna (55) te 3-8 mjeseci (80), dok se u jednoj studiji ne navodi vrijeme trajanja (81). Podnošljivost preparata bila je dobra u svim studijama (46, 55, 80, 81). U jednoj studiji zabilježeno je 55 nuspojava (80). U svim provedenim istraživanjima došlo je do smanjenja edema te ublažavanja osjećaja teških nogu, svrbeži i noćnih grčeva (46, 55, 80, 81).

4.8. EUROPSKA BOROVNICA (*Vaccinium myrtillus* L.)

Europska borovnica je spororastući grm iz porodice Ericaceae. Porijeklom je iz Sjeverne Europe. Raste u vlažnim polusjenovitim dijelovima šume. Plod je tamnoplava sitna bobica s brojnim sjemenkama (Slika 22). Droge Myrtilli fructis i Myrtilli folium predstavljaju plodove i listove borovnice. Glavni sastojci plodova su katehinske trijeslovine (5-10%), antocijani, flavonski glikozidi, organske kiseline, pektin, vitamin C i β-karoten. Listovi sadrže katehinske trijeslovine, flavonske i flavonolne glikozide, arbutin, hidrokinon i organske kiseline (11). Terapijska primjena ekstrakta borovnice zasnovana je na prisutnosti antocijana (Slika 23) koji imaju izraženo protuupalno djelovanje, štite krvne žile, inhibiraju agregaciju trombocita, stimuliraju vaskularni prostaciklin te uklanjaju slobodne radikale i inhibiraju fosfodiesterazu. Od svježih plodova borovnice izrađuju se ekstrakti s visokim sadržajem antocijana (11, 82). Prema Europskoj agenciji za lijekove, pripravci sa svježim plodom borovnice (Myrtilli fructus recens) mogu se registrirati kao biljni lijekovi s tradicionalnom primjenom za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s blagim poremećajem venske cirkulacije te za ublažavanje simptoma krhkosti kapilara (83).



Slika 22. Plod borovnice (izvor https://lifeseasons.com)



Slika 23. Osnovna struktura antocijana (izvor https://www.researchgate.net)

Šestomjesečna studija koju su proveli Tori i D'Errico (1980) pokazala je da oralna primjena 480 mg antocijana borovnice dnevno u pacijenata koji su patili od varikoziteta donjih ekstremiteta dovela do smanjenja edema i osjećaja nelagode (84).

5. RASPRAVA

Biljne droge obuhvaćene ovim radom okvirno se mogu svrstati u dvije skupine: droge sa saponinima te droge koje svoj učinak temelje na prisutnosti polifenolnih sastavnica. U prvu skupinu droga pripadale bi sjemenka divljeg kestena, podanak bodljikave veprine i gotu kola, dok su list vinove loze, kora primorskog bora, list ginka i žuti kokotac predstavnici druge skupine.

Najbolje ispitana biljna droga sa saponinima je sjemenka divljeg kestena koja svoj učinak duguje smjesi saponina nazvanih escin (12, 13, 15). Prema istraženim kliničkim studijama može se zaključiti da oralna primjena u standardiziranoj dozi od 50 mg escina dva puta dnevno ima pozitivan utjecaj na venski sustav, smanjuje permeabilnost krvnih žila, smanjuje volumen nogu. Također smanjuje kliničke simptome bolesti: bol, otežane noge, umor, svrbež i oticanje nogu (17, 18, 20, 21, 23-25, 28). Lokalna primjena gela s ektraktom kestena djelovala je blagotvorno u pacijenata s KVI jer je spriječila stvaranje ulkusa i poboljšala zacjeljivanje rana (22, 23, 26, 28). Ekstrakt sjemenke kestena pokazao se terapijski korisnim i samostalno i u kombinaciji s kompresivnim čarapama. Za razliku od ekstrakta divljeg kestena, podanak bodljikave veprine bio je predmetom nešto manjeg broja kliničkih ispitivanja. Pri tom je sedam studija ispitivalo oralnu primjenu (38, 39, 41-45), dok su dvije istraživale lokalnu primjenu na koži (40, 46). Studije su pokazale da oralno uzeta kombinacija ekstrakta bodljikave veprine s hesperidin metil-kalkonom i askorbinskom kiselinom pomaže u ublažavanju kliničkih simptoma bolesti, posebice osjećaja boli, peckanja i svrbeži, te smanjuje opseg nogu i poboljšava mikrocirkulaciju (39, 41-43, 45). Iako su i studije koje su ispitivale učinak samostalno primijenjenog ekstrakta pokazale pozitivne rezultate (38, 44), izvjesno je da i ostale sastavnice navedene kombinacije pridonose poboljšanju simptoma KVI. Primjerice, hesperidin metil-kalkon prisutan u vrsti *Poncirus trifoliata* (L.) iz porodice Rutaceae, diferencijalno

regulira ekspresiju adhezijskih molekula u endotelnim stanicama humane umbilikalne vene stimuliranjem TNF-α (85) te smanjuje otpor kapilara u unutarnjim organima (86) i koži (87) štakora. S druge strane, vitamin C je nužan za biosintezu i održavanje mreže kolagena jer sprječava automatsku inaktivaciju lizil- i prolilhidroksilaze, čime pridonosi stabilnosti i održavanju strukture ekstracelularnog matriksa (88). Nažalost, studije usporedbe kompresivne terapije i preparata s podankom bodljikave veprine nisu provedene te nije moguće izvesti zaključak o učinku preparata s bodljikavom veprinom u odnosu na standardnu terapiju. Zelen gotu kole je pokazala značajan učinak na simptome KVI u jedanaest kliničkih studija u koje je bila uključena (52-61). Ustanovljeno je da može stabilizirati ekstracelularni matriks promicanjem proliferacije fibroblasta, povećanjem sinteze kolagena i sadržaja unutarstaničnog fibronektina (89). U provedenim studijama su pripravci s gotu kolom pridonijeli zacjeljivanju rana, povećanju mikrocirkulacije te kapilarne propusnosti, uz izrazito dobru podnošljivost. Uz triterpenske saponine i triterpenske steroide zelen gotu kole sadržava i značajnu količinu flavonoida i fenolnih kiselina koji pridonose navedenim učincima (50).

Među biljnim drogama s flavonoidima i drugim polifenolima, najznačajniji je list vinove loze bogat flavonolskim glikozidima, kvercetin-3-O-β-D-glukuronidom, isokvercitrinom, antocijanima, oligomernim proantocijanima, derivatima katehina i epikatehina, a sadrži i stilben resveratrol (30). Studije obuhvaćene ovim radom (31-36) pokazale su da ekstrakt lista vinove loze pomaže ublažavanju subjektivnih simptoma KVI kao što su bol, peckanje, osjećaj teških nogu i svrbež te utječe na smanjenje edema i volumena noge u svim stadijima KVI. Ujedno pokazuje i određena protuupalna svojstva. U provedenim studijama ekstrakt lista vinove loze bio je dobro podnošljiv. Zabilježeno je i da se kod težih oblika KVI ekstrakt lista vinove loze može koristiti u kombinaciji s kompresivnom terapijom, kao i samostalno u pacijenata koji ne mogu koristiti kompresivne čarape, a potrebna im je terapija KVI. Slično listu vinove loze i ekstrakt kore primorskog bora, poznat pod nazivom „piknogenol“ bogat polimernim derivatima

katehina i epikatehina (3, 64, 65). U kliničkim studijama pokazao je izvrstan učinak na duboku vensku trombozu, edem nogu nastao dugotrajnim letom te na venske ulkuse (66-72). To se posebice očitovalo u uznapredovalom stadiju KVI gdje ekstrakti kestena i vinove loze nisu pokazali značajniji učinak.

Preostali pripravci s fenolnim bioaktivnim sastavnicama su relativno slabo istraženi, a provedene kliničke studije nisu nedvojbeno potvrdile učinkovitost u liječenju KVI i njenih simptoma. No rezultati ukazuju na određeni potencijal te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se sa sigurnošću ustanovila učinkovitost u liječenju KVI. Primjerice, u tri provedene studije (76-78) ekstrakt lista ginka snizio je broj cirkulirajućih endotelnih stanica (76) i neutrofila (76) te povećao kapacitet srčane pumpe (78), što bi posredno moglo pozitivno djelovati na simptome KVI. Nadalje, ekstrakt zeleni kokotca je u nekoliko studija doveo do poboljšanja simptoma KVI poput smanjenja edema, osjećaja teških nogu, svrbeži i noćnih grčeva (46, 55, 80, 81). Ipak, kako je u dijelu studija ekstrakt zeleni kokotca primijenjen u kombinaciji s drugim biljnim ekstraktima, ne može se sa sigurnošću utvrditi je li je poboljšanje nastalo uslijed učinka kokotca ili nekog drugog ekstrakta iz kombinacije. Plod borovnice je bogat različitim flavonoidima, proantocijana i antocijana, a sadržava i trijelovine, organske kiseline te C i B vitamine. Iako se tradicionalno koristi za ublažavanje simptoma nelagode i težine nogu povezanih s manjim poremećajima venske cirkulacije te stabilizaciju kapilara (83) te jedno provedeno istraživanje pokazuje ohrabrujuće rezultate (84), nema dovoljno dokaza da bi se nedvojbeno utvrdila učinkovitost ploda europske borovnice u liječenju KVI.

6. ZAKLJUČAK

Kliničke studije pokazale su dobru podnošljivost pripravaka na temelju osam biljnih vrsta uključenih u ovaj rad te istaknule njihov potencijal u liječenju KVI. Provedena istraživanja pružaju znanstvenu potvrdu opravdanosti primjene biljnih preparata u liječenju kronične venske insuficijencije i ublažavanju njenih simptoma. Među ispitivanim biljnim vrstama i ekstraktima najbolju djelotvornost pokazao je ekstrakt primorskog bora, piknogenol. Kao samostalan preparat i u kombinaciji s kompresivnim čarapama bio je učinkovit čak i kod pacijenata u uznapredovalim stadijima bolesti. I druge ispitivane biljne vrste poput sjemenke divljeg kestena, zeleni gotu kole, lista vinove loze i podanka bodljikave veprine pokazuju značajan potencijal u ublažavanju kliničkih simptoma KVI bilo kao samostalni pripravak, ili dodatak kompresijskoj terapiji, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dobili nedvojbeni klinički dokazi te razjasnili mehanizmi djelovanja. Kao i za list ginka, zelen kokotca i plod borovnice zbog malog broja provedenih studija, potrebno je provesti dodatna klinička istraživanja kako bi se sa sigurnošću mogla utvrditi njihova učinkovitost.

7. LITERATURA

1. Robert T, Eberhardt M, Joseph D, Raffetto M. Chronic venous insufficiency. Circulation 2014;130:333-346.
2. Krnić A. Povezanost insuficijencije venskih perforatora s dubokom i površinskom kroničnom venskom insuficijencijom.Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet 2009; 6-19.
3. Lichota A, Gwozdinski L, Gwozdinski K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. Eur J Med Chem 2019;176:68-91.
4. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna Medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2003, str.627-630.
5. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z i sur. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str.744-746.
6. Bergan J, Schmid-Schönbein G, Coleridge Smith P, Nicolaides A, Boisseau M, Eklof B. Chronic Venous Disease. N Engl J Med 2006;355: 488–498.
7. Krnić A, Vucić N, Sučić Z. Correlation of perforating vein incompetence with extent of great saphenous insufficiency: cross sectional study. Croat Med J 2005;46:245-251.
8. Labropolus N, Delis K, Nicolaides A, Leon M, Ramaswami G. The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1996;23:504-510.
9. Marinković Kulušić S, Lipozenčić J. Prevencija kronične venske insuficijencije. Medix 2009;15:229-231.
10. God M. Etiologija, prevencija i liječenje posttrombotskog sindroma. Sveučilište u Zagrebu Medicinski faklutet, 2017; 5-7.
11. .Toplak Galle K. Zdravilne rastline. Mladinska knjiga Založba; 2009, str.42-226.

12. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. Drug Des Devel Ther 2019;13:325–343.
13. Hughes K, McKenna D, Tyler V, Jones K. Botanical Medicines: The Desk Reference for Major Herbal Supplements. The Hawthorn Herbal Press 2002; 77-683.
14. Abascal K, Yarnell E. Botanicals for chronic venous insufficiency. Alt Compl Ther 2007;304-310.
15. European Medicines Agency (EMA): European Union herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., semen Final – Revision 1. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-semen-final-revision-1_en.pdf. Accessed August 24, 2020.
16. Dickson S, Gallagher J, Mclntyer J, Suter A, Tan J. An open study to assess the safety and efficacy of *Aesculus hippocastanum* tablets (Aesculaforce 50mg) in the treatment of chronic venous insufficiency. J Herb Pharmacother 2004;4:19-32.
17. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 1996;347:292-294.
18. Bisler H, Pfeifer R, Klüken N, Pauschinger P. Effects of horse-chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency. Dtsch Med Wochenschr 1986;111:1321-1329.
19. Greeske K, Pohlmann BK. Horse chestnut seed extract--an effective therapy principle in general practice. Drug therapy of chronic venous insufficiency. Fortschr Med 1996;114:196-200.
20. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Clinical efficacy of horsechestnut seed extract in the treatment of venous ulceration. J Wound Care 2006;159-167.

21. Rehn D, Unkauf M, Klein P, Jost V, Lücker PW. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. Arzneimittelforschung 1996;46:483-487.
22. Belcaro G, Cesarone M, Dugall M. Microcirculatory efficacy of topical treatment with aescin + essential phospholipids gel in venous insufficiency and hypertension: new clinical observations. Angiology 2001;52 Suppl 3:11-16.
23. Cesarone M, De Sanctis M, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Microvascular changes in venous hypertension due to varicose veins after standardized application of Essaven gel--a placebo-controlled, randomized study. Angiology 2004; 55: 589-612.
24. Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K, Comberg HU. Medical edema protection--clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled double blind study. Vasa 1992;21:188-192.
25. Shah D, Bommer S, Degenring FH. Aesculaforce bei chronisch venöser Insuffizienz. Placebokontrollierte Doppelblind-Studie zum Nacjweis der Wirksamkeit und Verträglichkeiteines Phytotherapeutikums. Schweiz Z Ganzheitsmed 1997; 9: 86-91.
26. Geissbühler S, Degenring FH. Treatment of chronic venous insufficiency with Aesculaforce vein gel. Schweiz Z Ganzheitsmed 1999;11:82-87.
27. Hirsch J. Leg disorders-disorders of blood supply. The effect of Essaven ultra in chronic venous insufficiency Fortschr Med. 1982;100:436-438.
28. Incandela L, Belcaro G, Cesarone M, De Sanctis M, Griffin M. Changes in microcirculation in venous ulcers with Essaven gel--a pilot, cross-over, placebo-controlled, randomized study. Angiology. 2001;52 Suppl 3:23-27.
29. Stücker M, Rabe E, Meyer K, Ottillinger B, Schütt T. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency - clinical benefits of red-vine-leaf-extract AS 195 (Antistax®). Pharmazie 2019;74:193-200.

30. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Vitis vinitera* L., folium – First version. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-first-version_en.pdf. Accessed August 24,2020.
31. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Drugs R D 2004;5:63-71.
32. Rabe E, Stücker M, Esperester A, Schäfer E, Ottillinger B. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency--results of a double-blind placebo-controlled study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:540-547.
33. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U i sur. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia Vitis Viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arzneimittelforschung 2000;50:109-117.
34. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (Folia Vitis Viniferae) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial. Arzneimittelforschung 2003;53:243-246.
35. Monsieur R, Van Snick G. Efficacy of the red vine leaf extract AS 195 in Chronic Venous Insufficiency. Praxis (Bern 1994) 2006;95:187-190.
36. Costantini A, De Bernardi T, Gotti A. Clinical and capillaroscopic evaluation of chronic uncomplicated venous insufficiency with procyanidins extracted from *Vitis vinifera*. Minerva Cardioangiol 1999;47:39-46S.
37. European Medicines Agency (EMA): European Union herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma Final – Revision 1. Available at

https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1_en.pdf. Accessed August 24,2020.

38. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P i sur. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. Arzneimittelforschung 2002;52:243-250.
39. Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Use of extract of *Ruscus aculeatus* in venous disease in the lower limbs. Drugs Exp Clin Res 1988;14:277-283.
40. Berg D. Venous constriction by local administration of ruscus extract. Fortschr Med 1990;108:473-476.
41. Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. Controlled study of increasing venous tone in primary varicose veins by oral administration of *Ruscus aculeatus* and trimethyl hespiridin chalcone. Z Hautkr 1987;62:28-38.
42. Aguilar Peralta GR, Arévalo Gardoqui J, Llamas Macías FJ i sur. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. Clin Hemorheol Microcirc 2018;68:371-382.
43. Guex J, Avril L, Enrici E, Enriquez E, Lis C, Taïeb C. Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of *Ruscus aculeatus* and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). Int Angiol 2010;29:525-532.
44. Guex J, Enriquez Vega D, Avril L, Boussetta S, Taïeb C. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - 'QUALITY Study'. Phlebology 2009;24:157-165.

45. Beltramino R, Penenory A, Buceta A. An open-label, randomised multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. Int Angiol 1999;18:337-342.
46. Consoli A. Chronic venous insufficiency: an open trial of FLEBS Crema. Minerva Cardioangiol 2003;51:411-416.
47. Gohil K, Patel A, Gajjar A. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. Indian J Pharm Sci 2010;72: 546–556.
48. PDR for herbal medicine. 1st ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co 1999; 729.
49. Singh S, Gautam A, Sharma A, Batra A: *Centella asiatica* (L.): A plant with immense medicinal potential but threatened. Int J Pharm Sci Rev Res 2010;2:9-12.
50. European Medicines Agency (EMA): Final assesment report on *Centella asiatica* (L.) herba, First vesion Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-centella-asiatica-l-urban-herba-first-version_en.pdf. Accessed August 24,2020.
51. Srivastava R, Shukla Y, Kumar S. Chemistry and pharmacology of *Centella asiatica*: a review. J Med Arom Plant Sci 1997;19:1049–1056.
52. Cesarone M, Belcaro G, Rulo A i sur. Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO2-CO2, and leg volumetry. Angiology 2001; 52:45-48.
53. Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis M i sur. The microcirculatory activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. A double-blind study. Minerva Cardioangiol. 1994; 42:299-304S.
54. Pointel J, Boccalon H, Cloarec M, Ledevehat C, Joubert M. Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. Angiology 1987; 38:46-50.

55. Cataldi A, Gasbarro V, Viaggi R, Soverini R, Gresta E, Mascoli F. Effectiveness of the combination of alpha tocopherol, rutin, *melilotus*, and *centella asiatica* in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. Minerva Cardioangiol 2001; 49:159-163.
56. Cesarone M, Belcaro G, De Sanctis M i sur. Effects of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. Angiology 2001;52:15-18S.
57. Incandela L, Belcaro G, De Sanctis M. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in the treatment of venous hypertension: a clinical, prospective, randomized trial using a combined microcirculatory model. Angiology 2001;52:61-67.
58. De Sanctis M, Belcaro G, Incandela L i sur.Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. Angiology 2001;52:55-59.
59. Belcaro G, Rulo A, Grimaldi R. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension treated with TTFCA. Angiology 1990; 41:12-18.
60. Belcaro G, Grimaldi R, Guidi G. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. Angiology 1990; 41:533-540.
61. De Sanctis M, Incandela L, Cesarone M, Grimaldi R, Belcaro G, Marelli C. Acute effects of TTFCA on capillary filtration in severe venous hypertension. Panminerva Med 1994; 36:87-90.
62. Abad Viñas R, Caudillo G, Oliveira S, de Rigo D: *Pinus Pinaster* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. European Atlas of Forest tree species 2016; 128-129.
63. Šolić I. Utjecaj ektomikorize na kvalitetu kontejnerskih sadnica primorskog bora (*Pinus pinaster* Aiton). Šumarski fakultet sveučilišta u Zagrebu. 2017; 2-3S.

64. Iravani1 S, Zolfaghari B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of *Pinus pinaster* bark extract. Res Pharm Sci 2011;6:1–11.
65. Rohdewald P. A Review of the French Maritime Pine Bark Extract (Pycnogenol), a Herbal Medication With a Diverse Clinical Pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40:158-168.
66. Cesarone M, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol: a prospective, controlled study. Phytomedicine 2010;17:835-839.
67. Koch R. Comparative study of Venostasin and Pycnogenol in chronic venous insufficiency. Phytother Res. 2002;16:1-5.
68. Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. Fitoterapia 2000;71:236-244.
69. Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. PYCNOGENOL in chronic venous insufficiency. Phytomedicine 2000;7:383-388.
70. Belcaro G. A Clinical Comparison of Pycnogenol, Antistax, and Stocking in Chronic Venous Insufficiency. Int J Angiol 2015;24:268-274.
71. Cesarone M, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Comparison of Pycnogenol and Daflon in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12:205-212.
72. Cesarone M, Belcaro G, Rohdewald P i sur. Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with pycnogenol: a prospective, controlled study. Angiology 2006;57:569-576.
73. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Ginko biloba* L. folium, First vesion Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf. Accessed August 24,2020.

74. Beek T. Chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaves and extracts. J. Chromatogr.A 2002:16:967:21-55S.

75. Pietri S, Maurelli E, Drieu K, Culcasi M. Cardioprotective and antioxidant effect of the terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract, J. Mol. Cell. Cardiol 1997; 29:733-742.

76. Janssens D, Michiels C, Guillaume G, Cuisinier B, Louagie Y, Remacle J. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cardiovasc Pharmacol 1999; 33:7-11.

77. Arnould T, Michiels C, Janssens D, Berna N, Remacle J. Effect of Ginkor Fort on hypoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31:456-463.

78. Pokrovskiĭ A, Sapelkin S, Galaktionova L, Fedorov E. The assessment of medical therapy effectiveness of patients with lower limb chronic venous insufficiency: the results of prospective study with Ginkor Fort. Angiol Sosud Khir 2005;11:47-52.

79. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam. herba, Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-melilotus-officinalis-l-lam-herba_en.pdf. Accessed August 25,2020.

80. Aloisi D, Scondotto G. Efficacia dell'estratto cumarinico di Meliloto negli edemi da stasi flebolinfantica. Minerva Cardioangiol. 1999; 47:196-198.

81. Stefanini L, Gigli P, Galassi A, Pierallini F, Tillieci A, Scalabrino A. Trattamento farmacologicoe/o balneoterapico dell'insufficienza venosa cronica. Gazz. Med. Ital. - Arch. Sci. Med 1996; 155:179-185.

82. Ulbricht C, Basch E, Basch S i sur. An Evidence-Based Systematic Review of Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) by the Natural Standard Research Collaboration. Journal of dietary supplements 2009; 166-200.
83. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens_en.pdf. Accessed August 25,2020.
84. Tori A, Errico F. *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides in the treatment of stasis venous diseases of the lower limbs. Gazz Med Ital 1980; 139:217–224.
85. Nizamutdinova IT, Jeong JJ, Xu GH I sur. Hesperidin, hesperidin methyl chalone and phellopterin from Poncirus trifoliata (Rutaceae) differentially regulate the expression of adhesion molecules in tumor necrosis factor-alpha-stimulated human umbilical vein endothelial cells. Int Immunopharmacol 2008; 8:670-678.
86. Gábor M, Antal A, Dirner Z. Effect of hesperidin-methyl-chalcone on capillary resistance in the internal organs of the guinea pig and the rat. Acta Physiol Acad Sci Hung 1968;34:221-226.
87. Gábor M, Antal A, Lipták K, Zoltán OT, Györi I, Benkö S. Capillary resistance in the skin of rats fed flavone-free and atherogenic diets, and their response to hesperidin-methylchalcone. Acta Physiol Acad Sci Hung 1970;38:71-75.
88. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. Int J Cosmet Sci 1998;20:151-158.
89. Bylka W, Znajdek-Awiżeń P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. Centella asiatica in cosmetology. Postepy Dermatol Alergol 2013;30:46-49.

8. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Matea Micelli
Datum i mjesto rođenja: 03.02.1984., Zagreb
e-mail: matea.micelli@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002-2010:Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, mag.ing. agr.

1998-2002: VI. Gimnazija u Zagrebu

RADNO ISKUSTVO:

2017-danas: Asistent u kliničkim ispitivanjima - IQVIA d.o.o.

2015-2017: Voditelj prodaje - Tehnoproces proizvodni i trgovački obrt

2010-2013: Stručni savjetnik- Ministarstvo poljoprivrede, Uprava za poljoprivredno zemljište

10. PRILOZI

Prilog 1. Popis korištenih kratica

CEAP klasifikacija **–** Clinical-Etiological-Anatomical-Patophysiological classification

KVI – Kronična venska insuficijencija

LDL – Lipoproteini niske gustoće

PAF (engl. Platelet activating factor)– Faktor aktivacije trombocita

TECA – Titrated Extract of *Centella asiatica*

TcPO2 – Transkutana oksimetrija

TNF (engl. Tumor necrosis factor)– faktor nekroze tumora

TTFCA – Total Triterpenic Fraction of *Centella asiatica*

VAS – Vizualno analogna skala