

Pripravci ljekovitih biljaka u liječenju kožnih bolesti

ŽELJAN MALEŠ¹, DANIELA LEDIĆ DRVAR², LEJSA JAKUPOVIĆ³

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10000 Zagreb

²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju,
Šalata 4, 10000 Zagreb

³Zdravstvena ustanova Farmacia, Ljekarnička jedinica 11,
Miramarska 23, 10000 Zagreb

UVOD

Koža je najveći organ u našem tijelu, s površinom u odrasle osobe do 2 m². Pokriva površinu tijela i ima više različitih uloga poput obrambene, termoregulatorne, ekskretorne, resorpcijske, metaboličke i osjetilne. Koža štiti organizam od raznih vanjskih utjecaja bilo da se radi o fizikalnim, kemijskim ili biološkim agensima. Također je važna za održanje homeostaze sprječavajući nekontrolirani gubitak vode, iona i serumskih proteina iz organizma u okolinu.

Koža je građena od dva osnovna sloja:

1. Površinski sloj ili *epidermis*
2. Dublji sloj – *dermis* ili *corium*

Potkožnim masnim tkivom vezana je za podlogu (1–3).

Kožna barijera osigurava organizmu cjelovitost i kontrolira izmjenu tvari s okolinom.

Danas se smatra da gotovo 90 % funkcije kožne barijere počiva na površinskom sloju epidermisa, koji se naziva rožnati sloj (*stratum corneum*). Izgrađen je od tzv. modela »cigle i žbuke«. »Ciglu« predstavljaju korneociti smješteni u rožnatoj ovojnici sačinjenoj od proteina: lorikrina, involukrina i filagrina. »Žbuk« čine lipidi koji se nalaze između stanica smještenih u ovojnicama. U sastavu rožnatog sloja kože nalaze se ceramidi, kolesterol i esteri kolesterola, te slobodne masne kiseline (1).

Regulatorni mehanizmi važni za održavanja homeostaze kožne barijere uključuju:

Vlaženje (hidraciju) rožnatog sloja kože

Voda je od ključne važnosti za fiziološke procese koji se odvijaju u organizmu. Nekontrolirani izlazak vode iz organizma uglavnom ovisi o cjelovitosti rožnatog sloja epidermisa.

U stanjima smanjenog vlaženja rožnatog sloja nastaje poremećaj u deskvamaciji koji se vidi u bolestima poput atopijskog dermatitisa i vulgarne ihtioze. Isto tako u suhom okolišu dolazi do oslobađanja proupalnih medijatora poput interleukina-1 koji se nalazi u rožnom sloju kože. Na taj način se može objasniti i pogoršanje nekih upalnih kožnih bolesti u suhom okolišu, što se obično događa u zimskim mjesecima.

Gradijent iona kalcija u epidermisu

Poremećaj gradijenta iona kalcija ima kliničko značenje. Tako se, npr. u psorijazi može primijetiti poremećaj u gradijentu kalcijevih iona istodobno s oštećenom funkcijom kožne barijere.

Kiselost površine kože kao regulatorni mehanizam

Kiseli pH na površini kože je važan za obrambenu ulogu epidermalne barijere i održanje njene cjelovitosti.

Uloga pH je potvrđena normalizacijom procesa obnavljanja barijere nakon zakišljavanja okoliša. Kliničko značenje je dokazano u patogenetskom *circulus viciosus-u* u pelenskom osipu. Naime, nedovoljna kiselost rožnatog sloja kod dojenčadi i male djece u alkalnoj sredini (iz amonijevih soli prisutnih u urinu) aktivira enzime prisutne u fecesu (tripsin, lipaza) i dovodi do daljnjeg oštećenja i iritacije kožne barijere.

Visoka vrijednost pH kože pogoduje razvoju patogenih mikroorganizama na površini kože prvenstveno vrstama *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* (1, 4).

Dermatološke bolesti i stanja povezana s oštećenjem kožne barijere

Filagrin je važan za održavanje vlažnosti kože. Mutacije u genu za filagrin povezane su s oštećenjem kožne barijere u bolestima *ichtyosis vulgaris* i *atopijskom dermatitisu*.

Atopijski dermatitis je kronična upalna recidivirajuća kožna bolest koja se javlja u ranoj dječjoj dobi. Prevalencija je danas u rasponu od 10–15 % u većini zemalja u svijetu, s tendencijom porasta incidencije.

Danas se zna da je atopijski dermatitis multifaktorijalno uzrokovana bolest u čijem nastanku je važno više genetskih i čimbenika iz okoliša.

Klinička slika ovisi o dobi bolesnika. Tako je kod djece do dvije godine života karakteristično zahvaćanje ekstenzornih strana ekstremiteta i lica. Promjene su većinom u akutnom stadiju praćene intenzivnim svrbežom, prisutne su eritematozne papule i vezikule na ekcematoznoj koži, kao i ekzorijacije, erozije i vlažne promjene. Kod djece starije od 2 godine promjene zahvaćaju fleksorne strane ekstremiteta, dok

su kod adolescenata i odraslih promjene češće u subakutnom i kroničnom stadiju uz vidljive ekzorijacije, ljuštenje i lihenifikaciju (pojačani kožni crtež) (slike 1. i 2.).

Dijagnoza se postavlja klinički, na temelju kriterija po Hanifinu i Rajki.

Osnovni kriteriji: 1) tipične kožne promjene i njihova distribucija (lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih, zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece), 2) kroničan ili kronično-recidivirajući tijek dermatitisa, 3) pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD).

Sporednih kriterija ima ukupno 23.

Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutna 3 ili više kriterija iz svake skupine.

Pojednostavljeni kriteriji za postavljanje dijagnoze uključuju: 1) tipične morfološke promjene karakteristične za dob, 2) tipične lokalizacije ovisne o dobi, 3) svrbež, 4) atopijske stigme, 5) atopiju u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, 6) IgE – posredovanu preosjetljivost (1, 2, 4, 5).



Slike 1. i 2. Ekcematoidne promjene na predilekcijskim mjestima kod atopijskog dermatitisa

Prema smjernicama Europskog društva za dermatovenerologiju, liječenje atopijskog dermatitisa treba biti prilagođeno svakom pojedinom bolesniku, uzimajući u obzir individualnu varijabilnost bolesti. Osnova liječenja je lokalno hidratiziranje kože, te izbjegavanje specifičnih i nespecifičnih provocirajućih čimbenika. Važna je uporaba emolijensa, ali i lokalnih pripravaka poput kortikosteroida i imunomodulatora. Od lokalnih protuupalnih lijekova najviše se primjenjuju lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina. Čini se da lokalni kortikosteroidi osim do sada poznatih učinaka imaju i učinak na interleukin 1 β , koji se pojačano luči u pogoršanju bolesti. Sistemska terapija atopijskog dermatitisa rezervirana je za teže oblike bolesti, koji zahvaćaju veću površinu kože. Najčešće se koristi fototerapija. Medikamentozna terapija obuhvaća sustavno imunosupresivno liječenje i terapija je izbora u težim, refraktornim slučajevima

bolesti. Lijekovi koji se koriste u liječenju atopijskog dermatitisa uglavnom uključuju imunosupresive, poput kortikosteroida, ciklosporina, metotreksata, azatioprina, miko-fenolat mofetila (6).

Ihtioze (ne-bulozne) predstavljaju skupinu nasljednih poremećaja u orožnjavanju kože. U nastanku bolesti važnu ulogu imaju abnormalni strukturni proteini (keratini, filagrin, lorikrin), kao i nedostatak enzima i transportnih proteina važnih za metabolizam lipida u epidermisu (kolesterol sulfataza, lipooksigenaza, itd.). Kao rezultat takvog poremećaja nastaje oštećenje u homeostazi rožnatog sloja, te upala i hiperplazija epidermisa. Klinička obilježja su: suha, gruba, ljuskava i hiperkeratotična koža. Promjene se pogoršavaju u hladnoj, suhoj klimi, a poboljšavaju u vlažnom okolišu.

Najvažniji način liječenja u ovakvim stanjima je simptomatsko liječenje koje se osniva na uporabi lokalnih emolijensa, keratolitičkih sredstava, a u težim slučajevima peroralnom primjenom lijekova iz skupine retinoida. Svrha liječenja je uklanjanje ljusaka, obnova funkcije kožne barijere, smanjenje trans-epidermalnog gubitka vode, smanjenje suhoće kože, kao i smanjenje simptoma poboljšanjem vlaženja kože i keratolizom (1, 3, 7).

S obzirom da je kod ihtioze potrebno doživotno liječenje, terapija treba biti sigurna i dobro podnošljiva.

Eczema craquelé predstavlja jedan od oblika suhe kože (asteatotskog dermatitisa). Suha kože može nastati na više načina. O suhoj koži (*xerosis cutis*) govori se u slučaju difuzne suhoće kože s blagim, finim ljuskanjem, ali bez eritema.

Kada se radi o lokaliziranim promjenama, sa znacima upale, tada se govori o minimalnom obliku kroničnog iritativnog dermatitisa koji se često naziva različitim imenima:

Asteatotski dermatitis – pojava suhoće na lokaliziranim dijelovima kože, najčešće na licu i distalnim dijelovima ekstremiteta. Obično je izražen eritem i ljuskanje kože.

Eczema craquelé – prisutne su veće ljuske koje su odvojene dubokom fisurama, poput pukotina na porculanu.

Eczema cannelé – lokalizirane lezije suhe kože ograđene su pukotinama.

Svi navedeni oblici suhe kože obično nastaju u jesen s početkom sezone centralnog grijanja, kada dolazi do pada vlažnosti u zraku (1, 3).

Psoriasis vulgaris je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest koja se pojavljuje u genski podložnih osoba pod utjecajem različitih endogenih ili egzogenih provocirajućih čimbenika. Klinički se očituje pojavom eritematopapuloznih žarišta različite veličine, prekrivenih srebrnobijelim ljuskama (slike 3. i 4.).

U širem smislu može se smatrati jednim dijelom posljedicom oštećenja kožne barijere, iako se radi o vrlo složenoj bolesti, koja je, poput atopijskog dermatitisa multifaktorijalno uvjetovana.

Karakteristična psorijatična promjena jest oštroograničena eritematozna ploča prekrivena srebrnkastobijelim ljuskama. Razlike u kliničkoj slici psorijaze među bolesnicima su velike, od izgleda i oblika do smještaja psorijatičnih promjena, pa se tako razlikuju: *psoriasis vulgaris*, najčešći oblik koji se pojavljuje u oko 80–85 % oboljelih; *psoriasis guttata* (eruptivna ili kapljičasta psorijaza), češće se javlja u djetinjstvu ili mlađoj odrasloj dobi, a često joj prethodi streptokokna infekcija gornjih dišnih putova. Eritrodermijska psorijaza (*psoriasis erythrodermica*) obilježena je izrazitim eritemom i ljuskanjem kože, zahvaća više od 90 % površine kože, često je prisutan svrbež. Pustulozna psorijaza (*psoriasis pustulosa*) obilježena je nalazom neutrofilnih leukocita u psorijatičnom epidermisu s nastankom intraepidermalne sterilne pustule. Klinički se razlikuju lokalizirani i generalizirani oblici pustulozne psorijaze, pa se govori o oblicima *psoriasis pustulosa generalisata von Zumbush*, *psoriasis vulgaris cum pustulationem*, *psoriasis pustulosa palmoplantaris* gdje su promjenama zahvaćeni dlanovi i stopala. *Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)* je rijedak oblik psorijaze koji je obilježen kroničnim izbijanjem sterilnih pustula u predjelu distalnih falangi na prstima. Na noktu zahvaćenog prsta obično je razvijena onihodistrofija, a često i oniholiza.

Prije odluke o liječenju nužna je procjena težine bolesti. Razlikuju se lokalno i sustavno liječenje. U lokalnoj terapiji najčešće se koriste keratolitici za uklanjanje ljusaka, obično na bazi salicilne kiseline te lokalni protuupalni lijekovi poput lokalnih kortikosteroida. U terapiji se također primjenjuju i analozi vitamina D, cignolin i lokalni retinoidi. Kod opsežnije bolesti u obzir dolazi primjena fototerapije i fotokemoterapije. Od sustavne terapije razlikuju se konvencionalna i biološka terapija. Od konvencionalne terapije najčešće se u liječenju psorijaze primjenjuju retinoidi, potom metotreksat i ciklosporin. Biološki lijekovi su protutijela i fuzijski proteini sintetizirani rekombinantnom DNA tehnologijom koji blokiraju specifične molekularne ciljeve. Danas se u terapiji psorijaze koriste sljedeće skupine bioloških lijekova: antagonisti TNF α (adalimumab, etanercept i infliksimab), antagonisti IL 12/23 (ustekinumab), te antagonist IL 17- A (sekukinumab) (5).



Slike 3. i 4. Eritematoskvamozni plakovi kod bolesnika s psorijazom

Što učiniti kod oštećenja kožne barijere?

Kao što je vidljivo iz gore navedenog teksta, više je mogućih načina koji mogu dovesti do oštećenja kožne barijere. Može se raditi o nasljednim ili stečenim bolestima i stanjima.

No, bez obzira na uzroke nastanka, u liječenju je kod svih oblika prvenstveno važna pojačana njega i hidracija kože. U tu svrhu redovito treba upotrebljavati emolijense i druge neutralne pripravke za njegu kože. Ako je prisutna jača upalna reakcija, tada treba kratkotrajno upotrijebiti neki od lokalnih pripravaka ovisno o stanju kože (kortikosteroide, retinoide, keratolitike).

BILJNI PRIPRAVCI U DERMATOLOGIJI

Danas na tržištu postoje različiti oblici krema i balzama koji sadrže kemijske, ali i biljne aktivne sastavnice koje pomažu u liječenju kožnih bolesti. Biljne sastavnice u lokalnim pripravcima mogu dolaziti samostalno ili u kombinaciji.

Vrlo rasprostranjena biljka kod liječenja kožnih oboljenja je pupoljka – *Oenothera biennis* L., Onagraceae = Oenotheraceae (8) (slika 5.). To je dvogodišnja biljka podrijetlom iz Sjeverne Amerike koja je u 17. stoljeću prvi put donesena u Europu kao ukrasna biljka za botanički vrt u Padovi. Samoniklo raste na ruderalnim staništima, na šljunkovitim mjestima. Naziv joj je dao otac botanike i Aristotelov učenik Teofrast (371.–287. godine prije Krista), no točno značenje nije poznato. Za pupoljku se najčešće koristi naziv »noćurak«, koji upućuje na cvjetanje biljke zalaskom sunca. No taj naziv nije botanički ispravan (9). Engleski naziv joj je *evening primrose*, a njemački Gemeine Nachtkerze. Pupiljku karakterizira 1,5 m visoka uspravna stabljika. Korijen je sočan, bijele boje, dok je pri gornjem debljem dijelu crvenkaste boje. U prvoj godini razvija se rozeta listova, a u drugoj godini visoka stabljika. Prizemni listovi su jajasti i sjedeći, dok su oni na stabljici lancetasti, dlakavi i dugi do 10 cm. Cvjetovi su veliki, pojedinačni, žuti, mirisa nalik medu, a rastu u pazušcima listova koji se otvaraju noću, da bi već u zoru bili osušeni i za sobom ostavljaju голу stabljiku i male plodove mahune (10).



Slika 5. Pupiljka – *Oenothera biennis* L. (14)

S farmakološkog gledišta najznačajniji dio biljke su sjemenke iz kojih se dobiva ulje bogato esencijalnim nezasićenim masnim kiselinama. Ono se koristi kao biljna droga, *Oenotherae biennis oleum*. U njegovom sastavu prevladavaju nezasićene masne kiseline: linolna kiselina (50–70 %) i gama-linolenska kiselina (7–10 %), ali i druge poput oleinske, stearinske i palmitinske kiseline (9–11). Za biološku aktivnost ulja odgovorna je gama-linolenska kiselina (GLA) koja kao prethodnik prostaglandina ima izražen protuupalni učinak i utječe na razne metaboličke funkcije organizma. Brojni kozmetički i oralni pripravci ulja pupoljke, koriste se u terapiji kožnih bolesti za olakšavanje tegoba kod neurodermatitisa (atopijskih ekscema) i sličnih kožnih upalnih procesa (12). Kod kožnih bolesti (atopije i psorijaze) najbolji se učinci postižu istodobnom topikalnom i sustavnom primjenom. Kod atopijskih ekscema djeci se daje 2–4 g, a odraslima 6–8 g ulja na dan (13).

Uz pupoljku, spominje se još jedna biljka čije su sjemenke bogate gama-linolenskom kiselinom i također se koristi u kozmetičkim ili oralnim pripravcima kod liječenja suhe i atopične kože. Ta biljka je poznata kao boražina (oštrolistac) – *Borago officinalis* L., Boraginaceae (8) (slika 6.). To je jednogodišnja zeljasta biljka visine do 80 cm. Korijen je dobro razvijen. Listovi su jajoliki, zadebljali i sočni, cjelovitog ruba i prekriveni brojnim dlačicama kao što je i cijela stabljika. Cvjetovi su sastavljeni od pet latica najčešće plave boje i bijelog središnjeg prstena, zvjezdolikog su oblika i vrlo dekorativnog izgleda. Cvatu oko 40 dana u razdoblju od lipnja pa sve do početka jeseni. Sjemenke su velike i vrlo bogate esencijalnim masnim kiselinama iz kojih se dobiva ulje koje se koristi kao biljna droga, *Borago officinalis oleum* (15).



Slika 6. Cvijet boražine – *Borago officinalis* L. (16)

Ulje boražine dobiva se hladnim tiještenjem osušenih sjemenki i njegova farmakološka aktivnost povezuje se s djelovanjem esencijalnih masnih kiselina. U ulju prevladavaju velike količine linolne kiseline (oko 40 %) i gama-linolenske kiseline (oko 30 %). Biološkoj aktivnosti pridonose i druge esencijalne masne kiseline – oleinska, palmitinska i alfa-linolenska kiselina. Prema udjelu masnih kiselina, ulje boražine ima veći postotak GLA od ulja pupoljke, no njihova primjena je podjednaka (11). Protuupalni učinak GLA koja je u visokom udjelu u ulju boražine omogućava upotrebu ulja za ublažavanje bolova i natečenosti zglobova kod artritisa, astme, gingivitisa i raznih kožnih problema poput atopijskog dermatitisa i psorijaze (17). Preporučene dnevne doze za oralnu primjenu ulja boražine su od 3,7 do 5,0 g na dan.

Bitna prehrambena namirnica koja je stanovništvo tijekom povijesti spasila od gladi je jednostavna, a toliko djelotvorna biljka, zob – *Avena sativa* L., Poaceae (8)

(slika 7.). Zob je bogata aktivnim sastavnicama koje vrlo učinkovito smanjuju simptome neugode i iritacije na koži. Ta jednogodišnja zeljasta biljka ima uspravne, gole i šuplje stabljike koja narastu do 150 cm visine i do 2 m dugo korijenje. Listovi su tanki, goli, na rubovima hrapavi, široki do 15 mm i plavozelene su boje, s rukavcima koji obuhvaćaju vlat. Cvjetovi su dvospolni, na vrhu stabljike skupljeni u metlice Tučak ima nadraslu plodnicu i jedan sjemeni zametak, prašnika je tri. Plod je izduženo pšeno (18).

Ono što zob čini ljekovitom biljkom su sjemenke koje se prerađuju u iskoristive ljuskice te se nazivaju koloidnom zobi. Miješanjem s toplom vodom, koloidna zob stvara kašu koja se koristi kao emolijens za oštećenu kožu sklonu iritacijama, svrabu i ekcemima.

U koloidnoj zobi može se pronaći velika količina proteina, lipida, beta-glukana i polifenolnih sastavnica koje pokazuju protuupalno djelovanje. Beta-glukan djeluje kao imunostimulator, tj. podiže imunost sustava kože i pojačava otpornost kože na alergene koji uzrokuju iritacije. Proteini i polisaharidi izolirani iz koloidne zobene kaše vežu se za kožu i omogućavaju njezinu zaštitu od vanjskih utjecaja, pa čak djeluju poput pufera i na eventualne promjene pH kože. U koloidnoj zobenoj kaši, novootkriveni polifenoli, tzv. avenantramidi proširili su primjenu zobi u terapiji kožnih bolesti. Izolirani iz plodova zobi, avenantramidi su klinički potvrđeno smanjili izlučivanje proinflammatoryh citokina, te na taj način ostvarili zamjetan protuupalni učinak kod pacijenata oboljelih od atopijskog dermatitisa (20).

Mediterranska biljka modroljubičastih cvatova poznata pod nazivom lavanda također spada u biljke koje pomažu kod kožnih bolesti. Vrsta *Lavandula angustifolia* Mill., Lamiaceae (8) (slika 8.) raste kao višegodišnji niski polugrm, visok od 20–80 cm s mnogo uspravnih izdanaka.



Slika 7. Zob – *Avena sativa* L. (19)



Slika 8. Lavanda – *Lavandula angustifolia* Mill. (22)

Listovi su uski, linearno duguljasti. Mladi su listovi savinuta ruba i dlakavi, a poslije su plosnati i goli. Sitni su cvjetovi modroljubičaste boje, a razvijaju se u cvatovima u gornjem dijelu izdanka. Izdanci su više na svojim donjim dijelovima obrasli listovima, dok se na vrhu razvijaju cvatovi koji oblikom podsjećaju na klasove (pršljenove). Lavanda najbolje uspijeva u toploj sredozemnoj klimi. Raste na suhim i toplim obroncima. Samoniklih biljaka nema dovoljno, pa se lavanda intenzivno uzgaja. Najpoznatiji su nasadi lavande u južnoj Francuskoj (Provansi) gdje se lavandino eterično ulje proizvodi u velikim količinama. Lavanda se uzgaja i kod nas u Dalmaciji na otocima Hvaru, Braču i Visu (21).

Ljekovitost lavande temelji se na njenom eteričnom ulju (*Lavandulae aetheroleum*) koje se dobiva destilacijom vodenom parom svježih cvjetova, odnosno vršaka stabljike s cvatovima. U cvijetu lavande ima 1,5–3 % eteričnog ulja, koje sadrži 30–60 % linalilacetata, 25–28 % slobodnog linalola, manje količine kamfora, borneola, izoborneola te bornilacetata. Lavandino eterično ulje u farmaciji se uglavnom primjenjuje lokalno. S obzirom da ulje ima antiseptičko i analgetsko djelovanje sastavnica je različitih ljekovitih masti i alkohola koji se primjenjuju kod kožnih infekcija (akne, dermatomikoze) i kožnih upalnih reakcija (atopijski ekcemi, psorijaza i rosacea) (23, 24).

Među topikalne pripravke za vrlo suhu kožu sklonu ekcemima može se pronaći još jedna nutritivna namirnica, a to je kokosovo ulje, priređeno iz ploda kokosove palme – *Cocos nucifera* L. Arecaceae = Palmae (21) (slika 9.). Kokosova palma je približno 30 m visoko drvo s 20–30 cm širokim i 2–4 m dugim listovima. Plodovi su vrlo velike i karakteristično građene koštunice. Svake godine sazrije stotinu i više plodova. Srednji dio usplođa je debeo i sastoji se od rahlog i laganog staničja, a koristi se za dobivanje kokosovih vlakana. Unutarnji dio usplođa je vrlo čvrst (koštunjavi dio ploda) i štiti sjemenku. Hranjivo staničje se naziva kokosovo mlijeko. U njemu ima mnogo masti iz koje se priređuje ulje, poznato i kao kokosov maslac. Endosperm je nazvan »kopra«. Kokosova palma uspijeva na obalama Indijskog i Tihog oceana. Prava joj je domovina Polinezija (21).

Kokosovo ulje (*Cocos oleum*) dobiva se tiještenjem zrele kopre pri 70–80 °C, a sastoji se od oko 50–60 % kaprillaurilmiristina i 20% miristildilaurina. Laurinska kiselina čini oko polovice sadržaja



Slika 9. Kokosova palma – *Cocos nucifera* L. (25)

masnih kiselina u ulju (21). Kokosovo ulje se često upotrebljava u kozmetici kao podloga, ali novijim istraživanjima utvrđeno je da kokosovo ulje pokazuje antibakterijski učinak na kožne infekcije izazvane bakterijom *Staphylococcus aureus*, kod atopijskog dermatitisa i antiseptički i emolijentni učinak kod kožnih stanja poput srednje i uznapredovale kseroze te psorijaze (26).

Kamilica – *Matricaria recutita* L. = *Matricaria chamomilla* L. = *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, Asteraceae (8) je najpoznatija ljekovita biljka. Njezina je uporaba bila raširena već i u starom vijeku. To je jednogodišnja biljka, razgranate stabljike, visoke i do 60 cm. Uski su listovi dva-tri puta perasto rascijepljeni. Povelike cvjetne glavice razvijaju se pojedinačno na vrhovima stabljike i ogranaka. Cvjetnište je čunjasto, golo i šuplje. Bijeli, jezičasti cvjetovi



Slika 10. Cvijet kamilice – *Matricaria recutita* L. (27)

smješteni su na rubu, a žuti cjevasti u sredini cvjetne glavice (slika 10.). Rasprostranjenost kamilice je vrlo široka. Raste samoniklo na mnogim mjestima, uz putove i nasipe, po oranicama, oko kuća i zapuštenim dvorištima, po međama. Zbog velike potražnje za cvijetom, kamilica se intenzivno uzgaja. Najintenzivniji uzgoj je u Argentini i Egiptu, a od europskih zemalja u Mađarskoj, Češkoj, Španjolskoj te Bugarskoj. U Hrvatskoj se kamilica uzgaja u Slavoniji i Baranji.

Ono što kamilicu čini ljekovitom je njezino eterično ulje (*Chamomillae aetheroleum*) izolirano iz kamiličinog cvijeta (*Matricariae flos*). Prisutno je u količini 0,3–1,5 %, promjenljivog je sastava, a ovisi o podrijetlu kao i sorti kamilice. Najveća varijabilnost postoji u količini bisaboloida (0–50 %). Matricin i matrikarin su sastavnice cvijeta kojih nema u eteričnom ulju, ali tijekom destilacije vodenom parom iz matricina nastaje plavo obojeni azulen, nazvan kamazulen. Njegov sadržaj varira od 2–18 % i ovisi o kemotipu kamilice (21).

Uporaba kamilice je vrlo velika, a i najčešće primjenjivani oblik je oparak (infuz) kamilice. Kamilica i njezini ljekoviti oblici rabe se oralno i lokalno. Prema znanstvenim istraživanjima protuupalno, antibakterijsko i fungistatsko djelovanje imaju kemijske sastavnice kamazulen, bisabolol i bisabololoksidi kao i spiroeteri. Stoga se tinkture kamiličinog cvijeta mogu naći u kremama za liječenje upalnih kožnih stanja poput ekcema kod atopijskog dermatitisa, pelenskog osipa, bakterijskih upala kože i sluznice. Često se propisuju oblozi i ispiranje u čaju kamilice za ublažavanje upalnih promjena (28).

U dermatološkoj fitofarmaciji nalazi se još jedna biljka koja djeluje blago na kožne iritacije i upale. Njezin naziv je hamamelis – *Hamamelis virginiana* L., Hamamelidaceae (21, 28). Hamamelis je visok grm, rjeđe nisko drvo s jednogodišnjim

listovima. Listovi su tanki, kožasti, s gornje strane tamnozeleni, s donje strane sivozeleni, sjajni, nazubljenog ruba. Samo s donje strane listova imaju zvjezdaste, žutosmeđe trihome, uglavnom u kutovim žila. Listovi otpadnu u doba cvatnje (od rujna do prosinca). Mali broj dvospolnih cvjetova razvija se u glavičastim cvatovima. Cvjetovi nemaju vjenčića. Pri pucanju tobolca sjemenke odlete i po nekoliko metara daleko (slika 11.). Hamamelis raste u prostranim i vlažnim šumama atlantskih država SAD-a i Kanade (21). Zbog dekorativnih svojstava uzgaja se u parkovima. Biljna droga list hamamelisa (*Hamamelidis folium*) sadrži 3–8 % hidrolizirajućih trjeslovina. Pored toga sadrži smjesu katehinskih derivata (katehin, galokatehin, epikatehinalat i epigalokatehinalat), proantocijanidine, flavonoide i 0,01–0,5 % eteričnog ulja. Kora hamamelisa sadrži 4–12 % trjeslovina. Karakteristični sastojci ovog kompleksa su β -hamamelitanin, γ -hamamelitanin, zatim elagnatanini, katehinski derivati (slično kao i u listu), slobodna galna kiselina i proantocijanidini.



Slika 11. Hamamelis – *Hamamelis virginiana* L. (29)

Primjena listova i kore hamamelisa najčešća je u obliku uvarka (dekokta) kod upalnih procesa kože i sluznica, zatim kod hemoroida i varikoznih vena (28).

Prema kliničkoj studiji u kojoj se uspoređuje protuupalni učinak pripravaka s hamamelisom i hidrokortizona na iritiranoj koži UV zračenjem kod zdravih pacijenata može se zaključiti da hamamelis djeluje protuupalno kod ekcema i upalnih procesa kože bez negativnih nuspojava. Iako je taj učinak manje potentan od hidrokortizona, ljekoviti pripravci (hidrolati) s hamamelisom mogu se primjenjivati kod smanjivanja alergijskog crvenila, svraba, osipa, ekcema kod atopijskog dermatitisa, kseroze i psorijaze (30).

Maslina – *Olea europaea* L. = *Olea sativa* (Hoffmg. et Lk.) Fiori, Oleaceae (8) je dugovječno, vazdazeleno, 8–12 m visoko drvo, vrlo kvrgavo i nepravilno povijeno s mnoštvom grana. Listovi su duguljasti, kožasti, s gornje strane tamnozeleni, a s donje srebrnasti. Bijeli su cvjetovi u uspravnim grozdovima, a izbijaju iz lisnih pazušaca, obično u travnju. Plod je zelena, ovalna koštunica, dužine 2–3 cm, koja mijenja boju od zelene, crvenkaste, do tamnomodre, gotovo crne (slika 12.) (31).

Naziv *olea* izvodi se od »elaia« naziva za stablo masline u starih Grka. Maslinovo se ulje nazvalo »elaion«. Rimski su nazivi »olea« i »oleum«, a plod su nazvali »oliva«.

Stari su Grci maslinovo ulje vrlo cijenili i njime su mazali i tijelo. Tadašnja primjena ulja za tijelo, danas dobiva samo znanstvenu potvrdu učinkovitosti maslinovog ulja kod liječenja kožnih bolesti u kojima je izražena suhoća, ekcemi i perutanje. Maslinovo ulje (*Olivae oleum*) nalazi se u brojnim nacionalnim farmakopejama. U Europskoj farmakopeji postoje dvije monografije: *Olivae oleum raffinatum* (pročišćeno maslinovo ulje) i *Olivae oleum virginale* (djevičansko maslinovo ulje). Djevičansko maslinovo ulje je dobiveno hladnim i blagim tiještenjem nepotpuno zrelih plodova bez pucanja koštica. Sastoji se od smjese glicerida koja sadrži 80–85 % oleinske, 8–15 % palmitinske i 5–10 % linolne kiseline. U manjim količinama prisutni su esteri miristinske, stearinske i arahinske kiseline. Važna sastavnica neosapunjivog dijela je ugljikovodik skvalen. Ulje sadrži i vitamin E, male količine vitamina B i C, lecitina, ksantofila i klorofila.



Slika 12. Listovi i plodovi masline – *Olea europaea* L. (32)

Maslinovo se ulje može koristiti za vanjsku i unutarnju primjenu. Njegovo djelovanje je protuupalno i hranjivo te zbog esencijalnih masnih kiselina koje sadrži u obliku masti, linimenta i melema ublažava suhoću i upale kože sklonije atopiji i psorijazi (21). Prema kliničkoj studiji u kojoj se djevičansko maslinovo ulje uspoređivalo s kokosovim uljem, utvrđen je znatan antibakterijski učinak na vrstu *S. aureus* kod atopijskog dermatitisa (26).

Najnovija znanstvena istraživanja o primjeni biljnih pripravaka u dermatologiji

I u današnje doba visokospecijalizirane medicine, u dermatološkoj praksi koriste se pripravci na bazi ljekovitog bilja, za koje se iskustveno zna da pomažu u liječenju. Tako se često propisuje oparak kadulje kod upalnih procesa na sluznici usne šupljine, poput erozija ili afta. Zna se da su kupke u uvaru hrastove kore učinkovite kod pojačanog znojenja dlanova i stopala. Bolesnici često koriste lijekove pripremljene na bazi ljekovitih biljaka, pa tako vrlo često navode uporabu pripravaka poput nevenove masti ili masti gavez u samoliječenju dermatoloških upalnih bolesti. Također se koriste i preparati od matičnjaka ili na bazi meda. Treba naglasiti da je potrebno paziti da se koriste pripravci od proizvođača koji se pridržavaju dobre proizvođačke prakse. Također nije svaki, pa ni »prirodni pripravak«, prikladan za svakog bolesnika. Tako osobe sklone alergijskim reakcijama mogu dobiti čak i vrlo jake alergijske ili iritativne reakcije na neke proizvode, poput npr. kamilice ili meda.

Da je uporaba ljekovitog bilja prisutna u dermatološkoj praksi danas, govore i podaci iz novije medicinske literature. Tako AlGhamdi i sur. (33) navode učestalou uporabu komplementarnih i alternativnih načina liječenja, koji uključuju uporabu

ljekovitog bilja kod ambulantnih dermatoloških bolesnika. Razlozi uporabe su vjerovanje da su navedeni pripravci učinkovitiji i sigurniji s manje nuspojava u usporedbi s konvencionalnim pripravcima. Većina ispitanika koji su koristili ove pripravke bile su žene, s akutnim oblikom dermatološke bolesti, lošijim indeksom kvalitete života ovisnim o bolesti (*Dermatology Quality of Life Index, DLQI*).

Wallengren (34) je u svojoj studiji pokazao da ulje čajevca (*Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, Myrtaceae) umiruje simptome eksperimentalno izazvanog kontaktnog dermatitisa. Usporedio je učinkovitost srednje potentnog lokalnog kortikosteroidnog pripravka s 20 %-tnim i 50 %-tnim uljem čajevca u eksperimentalnom kontaktnom dermatitisu i kontaktnoj urtikariji. Zaključio je da je ulje čajevca imalo bolji učinak na kontaktni dermatitis, dok je klobetazon bio učinkovitiji u lokalnom liječenju kontaktno urtikarije.

Hon i sur. (35) su u prospektivnoj studiji proučavali učinkovitost i podnošljivost biljnog sirupa sačinjenog od 5 sastavnica u djece s atopijskim dermatitisom (ekcemom). Dvadeset i dvoje djece u dobi od 4–7 godina bilo je uključeno u istraživanje. Značajno poboljšanje je nastupilo u objektivnom SCORAD-u, svrbežu i CDLQI, 4 tjedna po završetku eksperimenta. Nije bilo biokemijskog dokaza o bilo kakvim nuspojavama tijekom ispitivanog razdoblja. Podnošljivost sirupa je općenito bila dobra. Nuspojave su bile blage, ali je dvoje djece bilo povučeno iz proučavanja zbog osipa.

Kalaaji i sur. (36) su proveli istraživanje o učestalosti uzimanja komplementarnih i alternativnih lijekova (CAM) kod bolesnika upućenih u Sveučilišne dermatološke klinike. Od ukupno 300 ispitanika koji su ispunili anketu 82 % je uzimalo neki od oblika CAM u proteklih godinu dana. 58 % bolesnika je uzimalo biljne ili druge nadomjestke prehrani.

Yun i sur. (37) su u retrospektivnoj studiji proučavali liječenje osoba s teškim oblikom atopijskog dermatitisa (SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) > 40) u bolnici u Koreji koja primjenjuje tradicionalne medicinske tehnike. U istraživanje je bilo uključeno 29 bolesnika. U liječenju su primijenjene sljedeće metode liječenja: akupunktura, biljni lijekovi, vlažni biljni oblozi. Srednji ukupni SCORAD se snizio sa 60,63 na 37,37 tijekom boravka u bolnici.

Cheon i sur. (38) su na temelju ranijih spoznaja o učinkovitosti 4 pripravka biljnih droga pripremili protokol njihovog istraživanja. Utvrdili su sljedeće učinke tih droga – Rubi Fructus regulira anafilaksiju i ima protuupalni učinak, Rehmanniae Radix sprječava kožne alergijske reakcije, *Houttuyniae Herba* sprječava Th2 imunološki odgovor, dok Betulae Platyphyllae Cortex smanjuje mastocitima posredovanu upalu *in vitro* i *in vivo* te inhibira nastanak kožnih lezija atopijskog dermatitisa u miša. U tijeku je priprema za početak randomizirane, dvostruko slijepe studije u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom s ciljem procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosnog profila pripravka koji sadržava navedene biljke, pod nazivom KM110329. U

istraživanje će biti uključeno 66 bolesnika oba spola u dobi od 18 do 65 godina života iz tri sveučilišne bolnice. Bolesnici će dobivati KM110329 ili placebo dva puta na dan tijekom osam tjedana. Predviđeni su pregledi u nultom, prvom, četvrtom i osmom tjednu.

Biljne vrste opisane u ovom radu u obliku različitih pripravaka pokazuju iznimnu učinkovitost u liječenju upalnih, iritabilnih reakcija kože kod različitih stanja, posebice atopijskog dermatitisa i psorijaze.

Medicinal plant preparations in the treatment of skin diseases

Ž. Maleš, D. Ledić Drvar, L. Jakupović

Abstract

Botanical data, chemical composition and use of the most common medicinal plants preparations in the treatment of skin diseases are presented in this article. These plants include: *Oenothera biennis*, *Borago officinalis*, *Avena sativa*, *Lavandula angustifolia*, *Cocos nucifera*, *Matricaria recutita*, *Hamamelis virginiana* and *Olea europaea*, that are used for the treatment of various skin diseases such as atopic dermatitis, psoriasis vulgaris, ichthyosis non-bullosa, or eczema craquelé. Even today, in the era of highly specialized medicine, medicinal plant preparations are still used in dermatology especially in the treatment of inflammatory and itchy skin conditions. Patients trust and believe in beneficial effect of natural products, such as marigold or comfrey ointment. However, caution is needed in persons with history of allergic reactions or atopy, since plants can cause allergic or irritative inflammatory reactions in such individuals. Recent literature data confirm existing interest in the medicinal plants usage in dermatology.

1. Ledić Drvar D. Kožna barijera – zašto nam je važna? Zdrav život 2014; 122.
2. Dobrić I i suradnici. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 2005.
3. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology. 3rd Ed. Berlin: Springer Verlag, 2009.
4. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Skin barrier function: morphological basis and regulatory mechanisms. JCM 2011; 4:36–45.
5. Basta-Juzbašić A i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2014.
6. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. JEADV 2012; 26:1045–1060.
7. Blanchet-Bardon C, Tadini G, Machado Matos M, Delarue A. Association of glycerol and paraffin in the treatment of ichthyosis in children: an international, multicentric, randomized, controlled, double-blind study. JEADV 2012; 26:1014–1019.
8. Domac R. Flora Hrvatske – priručnik za određivanje bilja. II. izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2002.

9. Maleš Ž, Đeraković J. Pupoljka (*Oenothera biennis* L.) – botanički podaci, kemijski sastav i uporaba. Farm. Glas. 1999; 55:1–5.
10. <http://www.plantea.com.hr/nocurak/>, datum pristupa: 22.2.2016.
11. <http://www.inpharma.hr/index.php/news/156/22/tri-skromne-biljke-snaznog-djelovanja-nocurak-borazina-i-lan>, datum pristupa: 23.2.2016.
12. Kerscher MJ, Korting HC. Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results. Clin Investig. 1992; 70:167–171.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633319>, datum pristupa: 22.2.2016.
14. http://meadowsweet.co.nz/wp-content/uploads/2015/12/116_Oenothera_biennis_L.jpg, datum pristupa: 28.2.2016.
15. <http://www.plantea.com.hr/borazina/>, datum pristupa: 23.2.2016.
16. <http://www.plantea.com.hr/wp-content/uploads/2014/03/borazina-cvijet.jpg>, datum pristupa 23.2.2016.
17. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. Nutrition 2010; 26:708–718.
18. <http://www.plantea.com.hr/zob/>, datum pristupa: 23.2.2016.
19. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/41/Illustration_Avena_sativa0.jpg, datum pristupa: 28.2.2016.
20. <http://www.inpharma.hr/index.php/news/160/18/Suvremena-terapija-atopijskog-dermatitisa>, datum pristupa: 23.2.2016.
21. Kuštrak D. Farmakognozija – Fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga, 2005.
22. <http://www.plantes-shopping.fr/medias/boutique/lavandula-angustifolia-hidcote/lavandula-angustifolia-hidcote-1.jpg>, datum pristupa: 29.2.2016.
23. <https://www.organicfacts.net/health-benefits/essential-oils/health-benefits-of-lavender-essential-oil.html>, datum pristupa: 29.2.2016.
24. <http://articles.mercola.com/herbal-oils/lavender-oil.aspx>, datum pristupa: 29.2.2016.
25. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/32/Cocos_nucifera_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-187.jpg, datum pristupa: 2.3.2016.
26. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. Dermatitis 2008; 19:308–315.
27. http://www.svjedorijeci.ba/mala_slika/524x393/slike/upload/2013/lifestyle/f203d630ce0c3265f9c9461092194e6b_XL---ovo.jpg, datum pristupa: 28.2.2016.
28. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
29. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/aa/Hamamelis_virginiana_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-070.jpg, datum pristupa: 7.3.2016.
30. Korting HC, Schäfer-Korting M, Hart H, Laux P, Schmid M. Anti-inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. Eur J Clin Pharmacol. 1993; 44:315–318.
31. Maleš Ž. Pojedine biljne vrste iz Biblije. Farm. Glas. 2014; 70:9–12.
32. [http://www.agroklub.com/upload/slike/masline\(77\).jpg](http://www.agroklub.com/upload/slike/masline(77).jpg), datum pristupa: 7.3.2016.
33. AlGhamdi KM, Khurram H, Al-Natour SH, Alghamdi W, Mubki T, Alzolibani A, Hafez DM, Aldraibi M. Use of Complementary and Alternative Medicine Among Dermatology Outpatients: Results From a National Survey. J Cutan Med Surg. 2015; 19:570–579.

34. Wallengren J. Tea tree oil attenuates experimental contact dermatitis. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303:333–338.
35. Hon KL, Lo W, Cheng WK, Leung TF, Chow CM, Lau CB, Fok TF, Ng PC, Leung PC. Prospective self-controlled trial of the efficacy and tolerability of a herbal syrup for young children with eczema. *J Dermatolog Treat.* 2012; 23:116–121.
36. Kalaaji AN, Wahner-Roedler DL, Sood A, Chon TY, Loehrer LL, Cha SS, Bauer BA. Use of complementary and alternative medicine by patients seen at the dermatology department of a tertiary care center. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18: 49–53.
37. Yun Y, Lee S, Kim S, Choi I. Inpatient treatment for severe atopic dermatitis in a Traditional Korean Medicine hospital: introduction and retrospective chart review. *Complement Ther Med.* 2013; 21:200–206.
38. Cheon C, Park S, Park JS, Oh SM, Jang S, Go HY, Jang BH, Shin YC, Ko SG. KM110329 in adult patients with atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial--study protocol. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:335.

Primljeno 24. svibnja 2016.