

Rusci rhizoma u suvremenoj fitofarmaciji

Pavlović, Ivana

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:243187>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Pavlović

RUSCI RHIZOMA U SUVREMENOJ FITOFARMACIJI

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ:

FITOFARMACIJA S DIJETOTERAPIJOM

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 23.12.2024. na Zavodu za farmakognoziju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr., sc. Maja Bival Štefan
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. dr. sc. Zdenka Kalodera, prof. emerita

Rad ima 47 listova.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević, na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Srdačno zahvaljujem prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na pomoći i suradnji pri izradi ovog rada.

SAŽETAK

Rusci rhizoma u suvremenoj fitofarmaciji

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o bioaktivnim sastavnicama, mehanizmima djelovanja i dokazanim učincima ekstrakata bodljikave veprine (*Ruscus aculeatus* L.), da bi se prema znanstveno utemeljenim dokazima mogli donijeti relevantni zaključci o učinkovitosti, kakvoći i sigurnosti njihove primjene u liječenju kronične venske insuficijencije i hemoroida.

Materijal i metode

Istraživanja u okviru ovog specijalističkog rada su teorijskog karaktera te uključuju pregled dostupne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka Pubmed, Medline i Cochrane Collaboration Library te mrežne stranice relevantnih institucija, kao što je Europska agencija za lijekove. Dodatno su prikazani i proizvodi s bodljikavom veprinom dostupni na hrvatskom tržištu.

Rezultati

Nekliničkim istraživanjima ustanovljeno je antiedematozno i vazokonstriktorsko djelovanje na vene posredovano stimulacijom α -adrenergičkog sustava. Kliničke studije potvrđuju opravdanost primjene droge *Rusci rhizoma* u ublažavanju simptoma kronične venske insuficijencije, međutim, uglavnom provedene s kombiniranim pripravcima, pa nema dovoljno dokaza za samostalne učinke bodljikave veprine.

Zaključci

Proizvodi s bodljikavom veprinom u Europskoj uniji se mogu registrirati kao tradicionalni biljni lijekovi na temelju dugotrajne medicinske primjene za ublažavanje simptoma nelagode i težine u nogama uzrokovanih manjim smetnjama venske cirkulacije te za simptomatsko ublažavanje svrbeža i peckanja povezanih s hemoroidima, nakon što liječnik isključi ozbiljna stanja. Ipak se većina proizvoda na tržištu nalazi u kategoriji dodataka prehrani i kozmetičkih proizvoda.

SUMMARY

Rusci rhizoma in modern phytopharmacy

Objectives

The aim of this paper is to provide a comprehensive overview of the scientific knowledge on the bioactive constituents, mechanisms of action and proven effects of butcher's broom extracts (*Ruscus aculeatus* L.) in order to draw relevant conclusions on the efficacy, quality and safety of their use in the treatment of chronic venous insufficiency and haemorrhoids based on scientifically sound evidence.

Materijal and methods

The research for this paper is theoretical in nature and involves a review of the available literature on the proposed topic. The electronic bibliographic databases Pubmed, Medline and Cochrane Collaboration Library as well as the websites of relevant institutions, such as the European Medicines Agency, were used for the search. In addition, the products available on the Croatian market that contain butcher's broom are presented.

Results

Non-clinical studies have found an anti-edematous and vasoconstrictive effect on the veins mediated by stimulation of the α -adrenergic system. Clinical studies confirm the efficacy of the drug Rusci rhizoma in relieving the symptoms of chronic venous insufficiency, but they were mostly conducted with combination preparations, so there is insufficient evidence for the effect of butcher's broom alone.

Conclusion

Butcher's broom products may be registered in the European Union as traditional herbal medicinal products exclusively on the basis of long-term use for the relief of discomfort and heaviness in the legs caused by mild disorders of venous circulation and for the symptomatic relief of itching and burning associated with haemorrhoids, after serious conditions have been ruled out by a medical doctor. However, most of the products on the market are in the category of food supplements and cosmetics.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Botanički podaci o bodljikavoj veprini - <i>Ruscus aculeatus</i> L.	2
1.2. Bioaktivne sastavnice droge Rusci rhizoma	5
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	8
3.1. Neklinička istraživanja	9
3.1.1. Biološki učinci povezani s kroničnim bolestima vena	9
3.1.2. Farmakodinamičke interakcije	13
3.1.3. Farmakokinetički podaci	13
3.1.4. Toksikološki podaci	14
3.2. Klinička istraživanja	17
3.2.1. Kronična venska insuficijencija	17
3.2.2. Ostale bolesti	22
3.3. Regulatorna biljnih lijekova s drogom Rusci rhizoma	24
3.4. Proizvodi s bodljikavom veprinom na hrvatskom tržištu	29
3.4.1. Dodaci prehrani	29
3.4.2. Kozmetički proizvodi	31
3.4.3. Medicinski proizvodi	32
4. RASPRAVA	33
5. ZAKLJUČCI	34
6. LITERATURA	35
7. ŽIVOTOPIS	41

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Bodljikava veprina (*Ruscus aculeatus* L.) zimzelena je višegodišnja grm koji je prema suvremenoj klasifikaciji cvjetnica (*Angiosperm Phylogeny Group classification*, APG III) svrstan u porodicu *Asparagaceae*, iako je tijekom povijesti više puta svrstavan u različite porodice kao što su *Ruscaceae*, *Convallariaceae* i *Liliaceae*. Ima brojne narodne nazive, a vrlo zanimljiv je engleski naziv *butcher's broom* (mesarska metla) koji potječe od europskih mesara koji su stabljike bodljikave veprine koristili za čišćenje daski na kojima su rezali meso, ne samo zbog njihove krutosti i čvrstoće, već i zbog eteričnog ulja kojem su pripisivali antibakterijska svojstva. Uobičajeni talijanski naziv *pungitopo* i njemački *Mausedorn* označavaju „mišji žalac“, a povezani su sa starom praksom stavljanja grana oko hrane kako bi je sačuvali od nametnika. Odavna se koristi u prehrani, posebice u mediteranskim zemljama, gdje se mladi izdanci jedu kao šparoge, a sjemenke su nekoć služile kao zamjena za kavu (1). Tijekom srednjeg vijeka, mladi izdanci bodljikave veprine nisu se koristili samo kao hrana, već i kao ljekovito sredstvo za liječenje teških nogu, poremećaja mokrenja i boli u trbuhu. Pisani zapisi o primjeni stari su najmanje 2000 godina. Podzemni dijelovi se tradicionalno koriste kod poremećaja venskog sustava, zatim kao diuretici i protuupalna sredstva te u liječenju hemoroida i ateroskleroze. Danas su pripravci na bazi bodljikave veprine široko rasprostranjeni u Europi i koriste se u liječenje kronične venske insuficijencije i vaskulitisa (2, 3).

Biljnu drogu *Rusci rhizoma* (veprinov podanak) čine osušeni podzemni dijelovi vrste *Ruscus aculeatus* L. koji sadrže najmanje 1,0 % ukupnih sapogenina, izraženih kao ruskogenini (4). Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA) propisuje registraciju pripravaka na bazi bodljikave veprine u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova na temelju dugotrajne medicinske primjene. Formulirani su kao čvrsti farmaceutski oblici za peroralnu primjenu. Indicirani su za ublažavanje simptoma nelagode i težine u nogama povezanih s

blagim poremećajima venske cirkulacije i za simptomatsko ublažavanje svrbeža i peckanja kod hemoroida (3, 5).

1.1. Botanički podaci o bodljikavoj veprini - *Ruscus aculeatus* L.

Sinonimi: *babino dračje, badiroška, breberina, čeprlika, drepinac, jaževina, ježevac, ježevina, ježika, ježina, kataroška, kita pasja, kostrika, koštrika, kotožika, leprina, metlik zeleni, metlika, metlina, metljina, oštolisna veprina, peračica, spečak, škripel, veprina, veprinac, veprinak, veprinjac, vesprinjak* (6).

Bodljikava veprina je vazdazeleni, višegodišnji i vrlo razgranjen grm, s ravnim stabljikama koje izrastaju iz puzavog, razgranjenog podanka. Može narasti do oko jednog metra visine, međutim, više raste u širinu (Slika 1). Biljka je dvodomna, s vrlo sličnim ženskim i muškim biljkama. Cvate u ožujku i travnju, a plodovi dozrijevaju u rujnu (2).



Slika 1. Bodljikava veprina – *Ruscus aculeatus* L.
(<https://plants.ces.ncsu.edu/plants/ruscus-aculeatus/>)

Čini se kao da je biljka prekrivena brojnim listovima, međutim, radi se o preobraženim, kratkim i spljoštenim ograncima stabljike koji su slični listovima, a nazivaju se filokadiji (Slika 2). Listovi su svedeni na trokutaste ljuske manje od 0,5 cm i funkcionalno zamijenjeni filokadijima koji su dugački 1-4 cm, široki 0,4-1 cm, tamnozeleni, tvrdi, jajasti i završavaju oštrim šiljkom. U središtu gornje strane filokadija, u pazušcima malih brakteja, nalaze se 1-2 mala zelenkasto bijela cvjetića. Plod je sjajna upadljiva bobica jarko crvene boje i promjera oko 1 cm (Slika 2). Stabljike su prugaste, zelene, uspravne i razgranjene, duge 25-80 (100) cm. Podanak (do 0,5 mm u promjeru) razvija se zajedno s grubo razgranjenim korjenčićima (Slika 3) (2).



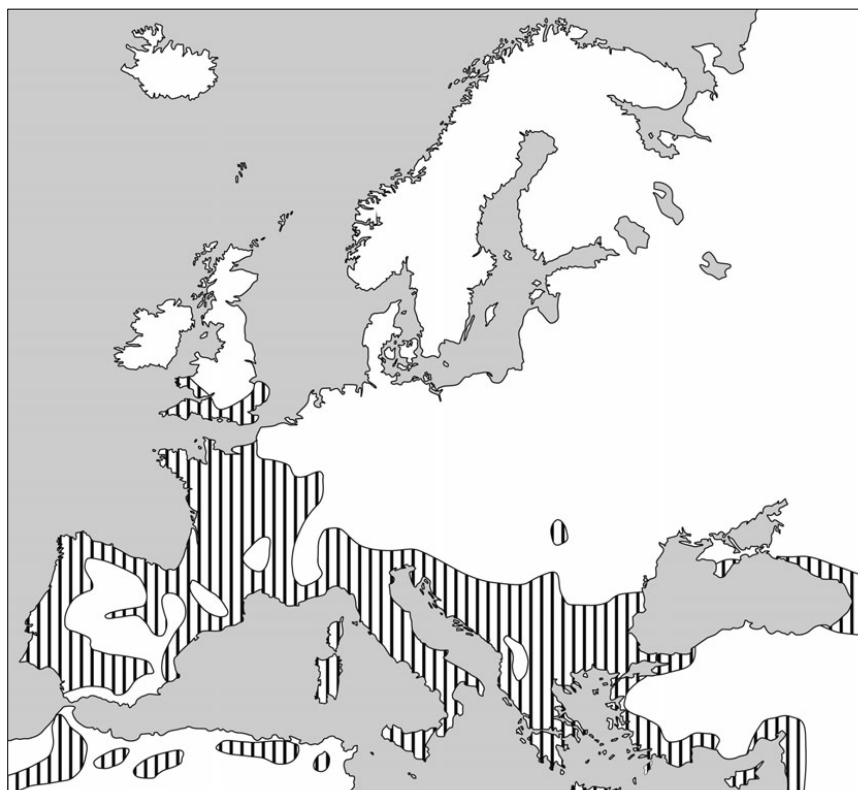
Slika 2. Filokadiji bodljikave veprine sa cvjetovima i plodom
(<https://garden.rcplondon.ac.uk/plant/Details/1099>)



Slika 3. Podanak i korijen bodljikave veprine

(<https://www.shutterstock.com/image-photo/butchersbroom-ruscus-aculeatus-root-isolated-on-2023534592>)

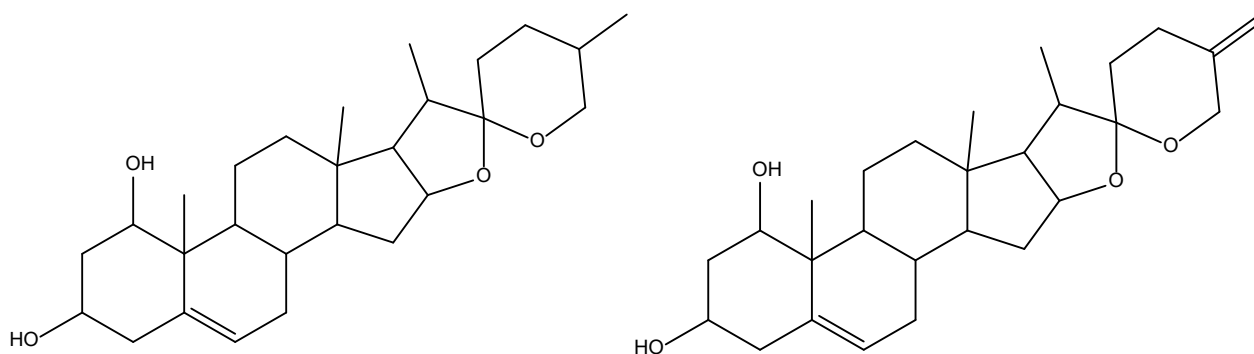
Bodljikava veprina rasprostranjena je u južnoj i zapadnoj Europi, Maloj Aziji i sjevernoj Africi (Slika 4). U Hrvatskoj raste u toploljubnim (termofilnim) i umjerenim hrastovim šumama sjeveroistočnog dijela države te u šikarama i makijama primorskoga područja (2, 7).



Slika 4. Rasprostranjenost bodljikave veprine u Europi (2)

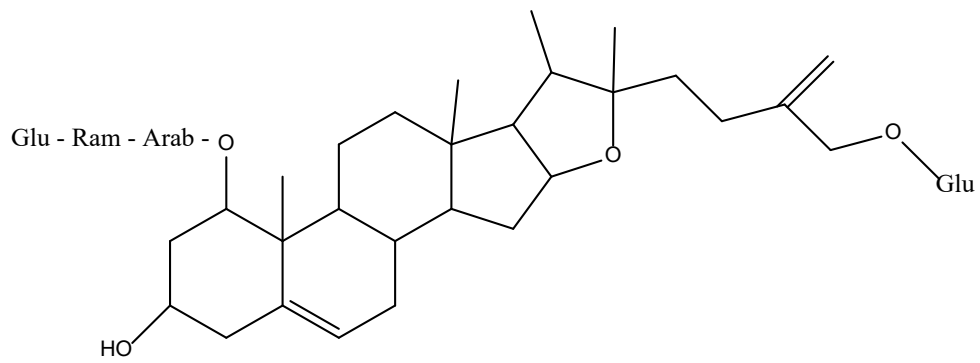
1.2. Bioaktivne sastavnice droge *Rusci rhizoma*

Podzemni dijelovi bodljikave veprine su najbogatiji izvor bioaktivnih sastavnica. Prema Europskoj farmakopeji biljnu drogu *Rusci rhizoma* čine osušeni, cjeloviti ili sasječeni podzemni dijelovi vrste *Ruscus aculeatus* L. koji sadrže najmanje 1,0 % ukupnih sapogenina, izraženi kao ruskogenini (smjesa neoruskogenina i ruskogenina) (4). To su aglikoni steroidnih saponina koji su glavne djelatne sastavnice ove biljne droge. Ruskogenini pripadaju spirostanolskom tipu steroidnih aglikona (Slika 5).



Slika 5. Strukturne formule ruskogenina i neoruskogenina

Steroidni saponini bodljikave veprine mogu se podijeliti u dvije skupine: šesteročlane spirostanolske i peteročlane furostanolske. U obje skupine, šećerni lanac se veže u položaju C-1. Pored saponinskih glikozida ruscina i neoruscina, identificirani su i drugi spirostanolski saponini, među kojima i njihovi sulfatirani i acetilirani derivati. Osim u sastavu šećernog lanca, razlike su vidljive i u strukturi aglikona. Pentaciklični furostanolski saponini su često bidesmozidi u kojima je šećerni lanac vezan na C-1 te jedna glukoza vezana u položaju C-26. U ovoj skupini ističe se saponin ruskozid (Slika 6) (1, 8).



Slika 6. Struktura ruskozida

Pored saponina kao glavnih djelatnih sastavnica, podzemni dijelovi bodljikave veprine sadrže, flavonoide (glikozidi apigenina i kvercetina), kumarine (eskulin i njegov aglikon eskuletin) triterpene i sterole (5, 9).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o bioaktivnim sastavnicama, mehanizmima djelovanja i dokazanim učincima ekstrakata bodljikave veprine, da bi se prema znanstveno utemeljenim dokazima mogli donijeti relevantni zaključci o učinkovitosti, kakvoći i sigurnosti njihove primjene u liječenju kronične venske insuficijencije i hemoroida.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Istraživanja u okviru ovog specijalističkog rada na temu primjene bodljikave veprine (*Ruscus aculeatus* L.) u suvremenoj fitofarmaciji, teorijskog su karaktera. Uključuju pregled dostupne literature o znanstvenim spoznajama o bioaktivnim sastavnicama, mehanizmima djelovanja i dokazanim učincima droge *Rusci rhizoma*. U pretraživanjima su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline i Cocharen Collaboration Library, a vrlo važan izvor informacija za ovaj specijalistički rad su bile informacije dostupne u monografijama i mrežnim stranicama Europske agencije za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*).

3.1. Neklinička istraživanja

3.1.1. Biološki učinci povezani s kroničnim bolestima vena

Među prvim istraživanjima učinka bodljikave veprine na kontrakciju glatkih mišića vena svakako je bitno istaknuti ispitivanje provedeno 1980-ih godina na potkožnim venama psa. Mjerenjem izometrijske napetosti na prstenima i spiralnim trakama izoliranih vena ustanovljen je vazokonstriksijski učinak ekstrakta bodljikave veprine koji je rezultat aktivacije α -adrenergičkih receptora.

Vazokonstriksijski učinak ekstrakta bodljikave veprine ispitan je i na humanim prstenima varikoznih vena. Uzorci su prikupljeni nakon kirurškog zahvata u žena na početku i na kraju menstrualnog ciklusa te u postmenopauzalnom razdoblju. Nakon mjerenja izometrijske napetosti ustanovljeno je da biljni ekstrakt dostiže 43-52 % kontraktilnog učinka noradrenalina te da djelovanje ne ovisi o hormonskim promjenama. U drugom istraživanju na humanim uzorcima dokazano da je vazokonstriksijski učinak bodljikave veprine ovisan o koncentraciji te da ekstrakt bolje djeluje na varikozne vene nego na veliku potkožnu venu. Nadalje, kontrakcije koje uzrokuje ekstrakt nisu ovisne o endotelu te su posredovane aktivacijom adrenergičkih (ali ne i endotelin-A) receptora na glatkim mišićima (3).

Osim navedenih *ex vivo* testiranja, provedena su i *in vivo* istraživanja na animalnim modelima. Nakon intravenske aplikacije ekstrakta bodljikave veprine psima, potvrđeno je da ekstrakt uzrokuje suženje velike potkožne vene te da je vazokonstrikcija rezultat aktivacije α -adrenergičkih receptora.

Ispitano je i djelovanje biljnog ekstrakta na mikrocirkulaciju obraznih vrećica hrčka. Životinje su 28 dana peroralno primale 150 mg/kg ekstrakta u dnevnoj dozi. Nakon tretmana, izolirano je područje s vrećicama. U odnosu na kontrolu, došlo je do konstrikcije venula (promjer smanjen za 30 %) i dilatacije arteriola (promjer povećan za 37 %). U drugom je

istraživanju potvrđen mehanizam djelovanja ekstrakta venularne konstrikcije u obraznoj vrećici hrčka koji je posredovana kalcijem, prvenstveno $\alpha 1$ -adrenoreceptorima.

Jedno je istraživanje pokazalo vazoprotektivno djelovanje ekstrakta bodljikave veprine. U odnosu na kontrolu, intravenska aplikacija ekstrakta u pasa prevenirala je štetne posljedice denervacije venskog tkiva, dok nije bilo direktnog učinka na sam proces denervacije. Istraživanje provedeno na prstenovima limfnih žila pasa, pokazalo je vazokonstriksijski učinak ekstrakta u koncentracijama koje su uzrokovale i kontrakciju venskih prstenova. Kako bi se utvrdio mehanizam djelovanja ekstrakta na limfne žile u usporedbi s norepinefrinom, provedena su različita istraživanja električnom stimulacijom mezenterijskih limfnih žila goveda. Primjena norepinefrina izazvala je povećanje učestalosti kontrakcija koje su se brzo vratile na kontrolne vrijednosti, kao rezultat desenzibilizacije receptora. Biljni ekstrakt imao je sličan ekscitacijski učinak koji se održavao tijekom trajanja primjene, što je ukazalo da djeluje na drugačije receptore u ovim žilama.

Ekstrakt bodljikave veprine u uvjetima *in vivo* uzrokovao je povećanje protoka limfe bez utjecaja na limfni tlak, s povećanom kontraktilnosti limfnih žila. Djelovanje je ostalo nepromijenjeno nakon injekcije nifedipina kao antagonista kalcija, što je ukazalo da na mehanizam djelovanja ne uključuje otvaranje naponski upravljanih kalcijevih kanala.

U svrhu procjene učinka na vaskularnu permeabilnost bodljikave veprine i saponina kao glavnih djelatnih sastavnica proveden je eksperiment na ušnoj veni svinje. Ustanovljen je protektivni učinak ekstrakta na stvaranje edema uzrokovanog etakrinskom kiselinom. Zaključeno je da saponini imaju važnu ulogu tako što se usidre u endotel i djeluju na strukturu membrane (3).

Ispitan je učinak lokalno primijenjenog ekstrakta bodljikave veprine na obraznim vrećicama hrčka u kombinaciji s histaminom. Histamin je povećao broj vaskularnih mjesta

propuštanja iz postkapilarnih venula. Ekstrakt je inhibirao mikrovaskularnu propusnost izazvanu histaminom, a učinak je posredovan prvenstveno $\alpha 1$ -adrenoreceptorima.

Na mačjem modelu edema izazvanog etakrinskom kiselinom, intravenska primjena ekstrakta bodljikave veprine smanjila je razinu proteina u edemu i usporila protok vode u tkiva, dok se udio vode nije promijenio u odnosu na kontrolu. Zaključeno je da ekstrakt inhibira razaranje endotela etakrinskom kiselinom, ali da ga u potpunosti ne potiskuje, te da ruskogenin doprinosi antiedematoznom učinku bodljikave veprine (3).

Na modelu šape štakora ispitano je protuupalno djelovanje topički apliciranog ekstrakta bodljikave veprine u obliku 6 %-tnog gela. U istoj koncentraciji primijenjen natrijev diklofenak smanjio je edem za 47 %, dok je biljni ekstrakt uzrokovao 18 %-tno smanjenje edema (10).

Proučavan je učinak ekstrakta bodljikave veprine na aktivaciju endotelnih stanica humane pupčane vene izazvane hipoksijom. Endotel ima ulogu u razvoju proširenih vena, a hipoksična stanja razvijena tijekom stagnacije krvi mogu aktivirati endotelne stanice na oslobađanje upalnih medijatora i faktora rasta. Ekstrakt je prevenirao aktivaciju endotela kroz inhibiciju smanjenja ATP-a i aktivnosti fosfolipaze A2 uzrokovanih hipoksijom (11).

Pet spirostanolskih saponina i kumarin eskulin izolirani su iz metanolnog ekstrakta bodljikave veprine te je ispitan njihov *in vitro* učinak na endotelne stanice, odnosno sposobnost smanjenja povećane propustljivosti endotelnih stanica uzrokovanih trombinom. Najbolji učinak ostvarili su deglukoruscin, ruscin i eskulin koji su u koncentraciji 10 μ M smanjili propusnost za 41,9-53,3 %. U najvećoj testiranoj koncentraciji 100 μ M, ruscin, deglukoruscin, 4'-O-(2-hidroksi-3-metilpentanoil)-deglukoruscin snažno su smanjili učinak trombina, dok je djelovanje escina u toj koncentraciji oslabilo (12).

Preventivni učinak ekstrakta bodljikave veprine na povećanu propusnost endotela za makromolekule ispitan je animalnom modelu. Tijekom dva tjedna hrčcima je oralno apliciran

tekući biljni ekstrakt u dozama 50, 150 i 450 mg/kg na dan. Propusnost endotela inducirana je histaminom, a promjer arteriola i vena primjenom inhibitora ciklooksigenaze (COX) i NO sintaze (NOS). Biljni ekstrakt smanjio je propusnost endotela za makromolekule, dok nije pokazao učinak na mikrovaskularne promjere. Potvrđeno je da se učinak bodljikave veprine ostvaruje preko muskarinskih receptora (13).

Na modelu hrčka ispitan je učinak ekstrakta bodljikave veprine, samostalno i u kombinaciji s askorbinskom kiselinom i hesperidin metil-kalkonom na povećanu makromolekularnu propusnost i na interakciju leukocita i endotela izazvanu ishemijskom reperfuzijom. Tijekom dva tjedna hrčki su svakodnevno tretirani askorbinskom kiselinom (33, 100 i 300 mg/kg) i hesperidin metil-kalkonom (50, 150 i 450 mg/kg), samostalno i u kombinaciji s ekstraktom bodljikave veprine (50, 150 i 450 mg/kg). Smjesa s biljnim ekstraktom bila je učinkovitija od pojedinih sastojaka u zaštiti mikrocirkulacije obrazne vrećice hrčka. Postignuto je značajno smanjenje postishemičnog kotrljanja i adhezije leukocita te makromolekularne permeabilnosti u usporedbi s placeboom (14).

Cilj jedne animalne studije bio je procijeniti učinak kombinacije ekstrakta bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkona i askorbinske kiseline na kontrakciju glatkih mišića limfnih žila. U uvjetima *in vitro* zabilježena je snažna i ponovljiva mobilizacija kalcija ovisna o koncentraciji ispitivanog pripravka u stanicama glatkih mišića izoliranih iz humanih limfnih čvorova. Budući da je mobilizacija kalcija glavni signal koji pokreće kontrakciju mišića, zaključeno je da izravni učinak kombiniranog pripravka na kontrakciju može djelomično objasniti njegov limfotonični učinak (15).

Ispitan je učinak kombiniranog pripravka koji sadrži ekstrakt podzemnih dijelova bodljikave veprine, sjemenki grožđa, magnolola i diosmetina na smanjenje upale povezane s kroničnom venskom insuficijencijom. Ustanovljena je sposobnost blokiranja hiperaktivacije

transkripcijskog faktora aktivacijskog proteina 1 (AP-1) koji ima ključnu ulogu u inicijaciji i progresiji vaskularne disfunkcije (16).

Ruskogenini iz bodljikave veprine pokazali su snažno inhibicijsko djelovanje na enzim elastazu, dok su na hijaluronidazu nisu djelovali (17).

3.1.2. Farmakodinamičke interakcije

S obzirom na provedena istraživanja koja su pokazala da djelatne sastavnice bodljikave veprine aktiviraju α -adrenergičke receptore te istiskuju norepinefrin iz adrenergičkih živčanih završetaka moguće su farmakodinamičke interakcije s lijekovima koji potenciraju ili antagoniziraju α -adrenergičke (3).

3.1.3. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija. Kinetika radioaktivnosti u krvi određena je u animalnoj studiji na dva mužjaka Wistar štakora kojima je peroralno davan označeni ekstrakt bodljikave veprine. Uzorci krvi su sakupljeni 15 minuta i pola sata nakon primjene, zatim svaki sat tijekom osam sati i nakon 24 sata. Razina radioaktivnosti, izražena kao % radioaktivnosti po 10 mL krvi u odnosu na primijenjenu dozu, mjerena je tekućinskom scintilacijom (engl. *liquid scintillation counting*). Dva sata nakon primjene ekstrakta, u oba štakora radioaktivnost u krvi dosegla je razinu blizu maksimuma te ostala gotovo konstantna preostala 22 sata. Autori su zaključili da su poluživoti tricijevih spojeva bili relativno dugi, reda veličine nekoliko dana. U drugoj studiji koja je uključivala peroralnu primjenu označenog ekstrakta na šest mužjaka Wistar štakora relativno visoke razine radioaktivnosti postignute su nakon 3,5 sati, a T_{max} je iznosio osam sati. Razine u krvi polako su opadale i ostale visoke nakon 24 sata (3).

Distribucija. Distribucija u tkivu ispitivana je autoradiografijom cijelog tijela (engl. *whole-body autoradiography*) u makaki majmuna 24 sata nakon aplikacije označenog ekstrakta bodljikave veprine. Nakon intravenske primjene uočeno je intenzivno obilježavanje u žuči,

sadržaju distalnog probavnog trakta te u manjoj mjeri u urinu. Umjerene oznake pronađene su u cirkulirajućoj krvi, a značajno veće u bubrežnom i jetrenom parenhimu, slezeni, koštanoj srži i nadbubrežnim žlijezdama (korteksu). Intenzivno vezanje radioaktivnosti na razini jetre i bubrega potvrđeno je metodom ispitivanja s upotrebom tekućinske scintilacije. Dva sata nakon peroralne primjene, najviše razine radioaktivnosti otkrivene su u žuči, probavnom i urinarnom sadržaju, dok su jetra i bubrezi bili označeni jednolično. Radioaktivnost u krvi bila je nešto niža nego nakon intravenske primjene. Razina radioaktivnosti smanjila se sljedećih pet sati izuzev u urinu, žuči i fecesu. Nakon 24 sata, razine radioaktivnosti koje nisu zanemarive zadržale su se u cirkulirajućoj krvi, bubrežnom i jetrenom parenhimu, koštanoj srži, slezeni, korteksu nadbubrežne žlijezde, sadržaju distalnog probavnog trakta, žuči i urinu.

Metabolizam. Kako bi se odredila priroda radioaktivnosti plazme, uzorci krvi prikupljeni su dva sata nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog ekstrakta u dva štakora. Uzorci krvi su ekstrahirani metanolom i analizirani tankoslojnom kromatografijom. Rezultati pokazuju da je 39 % radioaktivnosti odgovaralo zoni sapogenina. Zaključeno je da dva sata nakon primjene u plazmi zaostaje značajan dio nemetabolizirane tvari.

Eliminacija. Označeni ekstrakt bodljikave veprine peroralno je primijenjen u dva štakora. Nakon 96 sati, u urinu i fecesu određeno je oko 18 % odnosno 29 % radioaktivnosti, a najveći dio je izlučen u prvih 24 sata. Drugo istraživanje na štakorima rezultiralo je izlučivanjem urinom 32-35 % i fecesom 39-45 %, najviše unutar prvih 24 sata. U majmuna se radioaktivnost izlučila urinom (26 %) i fecesom (6,5 %) 24 sata nakon intravenske primjene, odnosno 20 % i 23 % nakon peroralne primjene (3).

3.1.4. Toksikološki podaci

Akutna toksičnost etanolnog ekstrakta bodljikave veprine ispitivana je na psima i zamorcima. U šest mužjaka i ženki pasa smrt je nastupila unutar jednog sata nakon intravenske

infuzije ekstrakta u dozama od 0,83-1,8 g/kg. Učestalost srčanih kontrakcija progresivno se smanjivala, međutim, one nisu pripisane toksičnom učinku ekstrakta na miokard jer su srca liječenih pasa normalno reagirala na epinefrin. Krvni tlak je bio snižen. Praćenje respiratorne funkcije pokazalo je da se pri toksičnim dozama javlja ubrzano disanje, ponekad povezano s poremećajem ritma. Kod smrtonosnih doza, hiperventilaciju je pratila smrtonosna apneja. Smatra se da je pri visokim dozama ekstrakt uzrokovao kardiovaskularne i respiratorne reakcije u pasa. Respiratorni centri bili su duboko pogođeni i apneja je uvijek prethodila srčanom zastoju tako da se smrt pripisivala respiratornim promjenama. Hiperglikemija je zabilježena pri primjeni visokih doza. U osam muških zamoraca intraperitonealna injekcija etanolnog ekstrakta pri dozama nižim od 1,5 g/kg nije izazvala simptome toksičnosti. Uginule su pokusne životinje koje su primale ≥ 2 g/kg ekstrakta.

Procjena peroralnih i intraperitonealnih LD₅₀ vrijednosti etanolnog tekućeg ekstrakta *R. aculeatus* u štakora i miševa značajno je ovisila o načinu primjene te varijacijama djelatnih sastavnica primijenjenih ekstrakata. Vrijednosti LD₅₀ ekstrakta podanka peroralno primijenjenog u miševa iznosile su 24,69-33,73 mL/kg, dok ih u štakora nije bilo moguće odrediti jer se nisu mogle pronaći doze koje induciraju 100 %-tnu smrtnost. Nakon intraperitonealne primjene ekstrakta podanka, vrijednosti LD₅₀ dosegle su 1,15-1,70 mL/kg u miševa, odnosno 2,07-2,39 mL/kg u štakora. Ekstrakt korijena pokazao se toksičnijim od ekstrakta podanka za obje vrste pokusnih životinja. Uočeni simptomi intoksikacije bili su konvulzije, paraliza i gastrointestinalna upala s dizenterijom. Životinje su uginule nakon zatajenja disanja. Obdukcijama je utvrđena izražena iritacija sluznice i jaka visceralna kongestija (3, 18).

Monografija Europskog znanstvenog udruženja za fitoterapiju (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP*) navodi rezultate 26-tjednih studija toksičnosti provedenih na muškim kunićima kojima je ekstrakt bodljikave veprine davan u hrani. Studija

je uključivala 17 životinja koje su primale ekstrakt u dozi od 2 g/kg te 19 životinja koje su dobivale ekstrakt u dozi od 5 g/kg. U kontrolnoj skupini je bilo pet pokusnih životinja. Nisu zabilježene razlike u tjelesnoj masi i krvnim parametrima između ispitivanih skupina i kontrole.

Povedena je neobjavljena studija na ženkama gravidnih štakora primjenom pripravka koji sadrži etanolni ekstrakt bodljikave veprine, trimetil-hesperidin metilkalkon, metil-4-eskuletol i askorbinsku kiselinu. Dvadeset životinja je bilo u kontrolnoj skupini, a 20 ih je dnevno dobivalo 2,4 mL pripravka, što odgovara 0,24 mL čistog ekstrakta (25 puta veća doza od preporučene doze za ljude). Tretman je započeo tjedan dana prije začeca i nastavio se do kraja gravidnosti. U tretiranih štakorica nisu primijećeni znakovi intoksikacije, a plodnost je bila usporediva s kontrolnom skupinom. Potomstvo nije pokazalo nikakve teratogene znakove (18).

Nema dostupnih podataka o genotoksičnosti i kancerogenosti bodljikave veprine (3).

3.2. Klinička istraživanja

3.2.1. Kronična venska insuficijencija

Krajem osamdesetih i početkom devedesetih godina prošloga stoljeća provedeno je nekoliko kliničkih studija s pripravcima na bazi bodljikave veprine. Talijanski znanstvenici ispitali su učinak oralnog pripravka koji sadrži 16,5 mg ekstrakta bodljikave veprine, 75 mg hesperidina i 50 mg askorbinske kiseline na 40 pacijenata (30 žena, 10 muškaraca), u dobi od 28 do 74 godine, s dijagnosticiranom kroničnom flebopatijom donjih udova. Studija je bila križna, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana. Uključivala je dva mjeseca tretmana (3 puta na dan po 2 kapsule) i dva tjedna stanke (ispiranje). Uočeno je smanjenje simptoma i pletizmografskih parametara, posebice tijekom faze liječenja, te dobra podnošljivost primjene pripravka (19).

U randomiziranoj, križnoj, dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji provedeno je istraživanje ekstrakta bodljikave veprine u kombinaciji s hesperidin metil-kalkonom na 20 zdravih dobrovoljaca. Istraživanje je ukazalo na dva osnovna mehanizma djelovanja koja uključuju povećanje venskog tonusa i prevenciju edema. Ispitano je pojedinačno (po 450 mg) i zajedničko djelovanje ekstrakta i flavonoida (900 mg) na vensku hemodinamiku i volumen stopala. Ustanovljeno je da ekstrakt bodljikave veprine povećava tonus stijenke vena (smanjuje venski kapacitet, količinu krvi u potkoljenici u ortostatskim uvjetima te volumen gležnja i stopala). Hesperidin metil-kalkon je smanjio stopu kapilarne filtracije, ali je povećao količinu krvi u nogama (20).

U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji sudjelovalo je 50 pacijenata s proširenim venama. Tijekom dva tjedna dobivali su oralni komercijalni pripravak *Phelodril* (ekstrakt bodljikave veprine, trimetil-hesperidin kalkon i askorbinska kiselina) ili placebo. Mjerene su promjene venskog tonusa u mirovanju i tijekom aktivnog vježbanja. Iako nije bilo značajne razlike među skupinama, svi su parametri ukazali na

poboljšanje stanja pacijenata u ispitivanoj skupini. Autori studije su zaključili da je vrijeme tretmana bilo prekratko za postizanje punog učinka (21).

Venokonstriksijsko djelovanje ekstrakta bodljikave veprine u vanjskoj primjeni ispitano je u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je uključivala 18 zdravih dobrovoljaca. Metodom ultrasonografije ustanovljeno je da se unutar 2,5 sati od topikalne primjene 4-6 g kreme koja sadrži 64-96 mg ekstrakta značajno smanjio promjer femoralne vene u odnosu na placebo, što je ukazalo i na dobru apsorpciju djelatne tvari (22).

Pedeset i sedam pacijentica sa sekundarnim limfoedemom gornjih ekstremiteta, nakon prethodnog liječenja raka dojke, uzimalo je proizvod *Cyclo 3 Fort* koji je sadržavao ekstrakt bodljikave veprine i hesperidin metil-kalkon ili placebo prema protokolu dvostruko slijepe i placebo kontrolirane studije. Sve ispitanice su također bile podvrgnute ručnoj limfnoj drenaži kroz najmanje dva mjeseca. U ispitivanoj skupini došlo je do statistički značajnog smanjenja edema ruke kao glavnog kriterija procjene. Edemi su smanjeni za 12,9 %, posebice u području podlaktice (23).

Klinička studija provedena u Argentini imala je za cilj usporedno ispitati sigurnost i učinkovitost kombinacije ekstrakta bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkona i askorbinske kiseline (*Cyclo 3 Fort*) u odnosu na hidroksietil-rutozid u liječenju kronične vensko-limfne insuficijencije. Otvorena, randomizirana, multicentrična studija trajala je 90 dana, a u njoj su sudjelovali ambulantni pacijenti iz tri različite argentinske regije. U studiju je uključeno 80 pacijenata, muškaraca i žena u dobi od 30 do 70 godina, sa simptomima kronične vensko-limfne insuficijencije (teške, umorne, natečene ili bolne noge). Simptomi su procijenjeni na početku studije, kada su bili usporedivi među pacijentima, te nakon 30, 60 i 90 dana. U skupini koja je uzimala kombinirani pripravak s ekstraktom bodljikave veprine procijenjeno je brže i potpunije ublažavanje simptoma u odnosu na skupinu koja je dobivala hidroksietil-rutozid, uz statističku značajnost (24).

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana studija provedena je s ciljem da se ispita učinkovitost i sigurnost suhog ekstrakta bodljikave veprine (DER, 15-20:1) dobivenog ekstrakcijom 60 %-tnim etanolom (V/V). Ispitivanje je provedeno u deset različitih centara u Njemačkoj na 166 bolesnica u dobi 30-89 godina, s kroničnom venskom insuficijencijom (stupnjevi I i II prema Widmerovooj klasifikaciji, CEAP klasifikacija 3-5). Tijekom 12 tjedana, ispitanice su uzimale ujutro i navečer po jednu kapsulu pripravka sa sadržajem 36,0-37,5 mg suhog ekstrakta bodljikave veprine (odgovara 4,5 mg ukupnih ruskogenina) ili placebo. Istraživanje je provedeno prema smjernicama za ispitivanje lijekova za kroničnu vensku insuficijenciju. Primarni parametar bila je promjena volumena nogu tijekom 12 tjedana. Sekundarni parametri bili su promjene opsega potkoljenice i gležnja, promjene subjektivnih simptoma i kvalitete života, ukupna učinkovitost i podnošljivost te sigurnosni parametri. Nakon 8 i 12 tjedana tretmana, značajno je smanjen volumen nogu te opseg gležnja i potkoljenice. Smanjenje subjektivnih simptoma zabilježeno je nakon 12 tjedana. Smanjenje simptoma teških nogu, osjećaja napetosti i trnaca bilo je u korelaciji s promjenama volumena nogu. U usporedbi s placebo, ukupna procjena učinkovitosti bila je značajno bolja za ekstrakt. Ukupna podnošljivost oba tretmana ocijenjena je kao dobra i vrlo dobra. Od svih 48 nuspojava iz obje skupine, 22 su prijavljene u ispitivanoj skupini, a za jednu od njih se smatralo da je s malom vjerojatnošću povezana s ispitivanim ekstraktom. Autori su zaključili da je primjena ekstrakta bodljikave veprine u preporučenoj dnevnoj dozi (prema njemačkoj monografiji), sigurna i učinkovita u liječenju kronične venske insuficijencije (25).

Godine 2003. napravljena je meta analiza kliničkih studija za proizvod *Cyclo 3 Fort* kako bi se procijenio njegov učinak na simptome kronične venske insuficijencije. Po jednoj kapsuli, proizvod je sadržavao 150 mg ekstrakta bodljikave veprine, 150 mg hesperidin metil-kalkona i 100 mg askorbinske kiseline. Analizirano je 20 randomiziranih i placebo kontroliranih studija te 5 randomiziranih studija koje nisu uključivale placebo, već referentne lijekove. U navedenim

studijama bilo je uključeno 10 246 ispitanika. Na ljestvici jačine simptoma od 4 točke, gdje 0 odgovara nepostojanju simptoma, a 3 teškim simptomima, komercijalni proizvod je značajno smanjio jačinu boli za 0,44 boda, grčeve za 0,26 bodova, težinu u nogama za 0,53 bodova i paresteziju za 0,29 bodova u usporedbi s placebo. Ustanovljeno je i statistički značajno smanjenje venskog kapaciteta od 0,70 mL/100 mL u odnosu na kontrolu. Iako bez statističke značajnosti, zabilježeno je smanjenje edema te opsega potkoljenice i gležnja. Rezultati meta-analize potvrdili su učinkovitost kombiniranog pripravka u liječenju kronične venske insuficijencije (26).

Otvorena klinička studija provedena u Francuskoj imala je za cilj ispitati kako komercijalna kombinacija ekstrakta bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkona i askorbinske kiseline (*Cyclo 3 Fort*) djeluje na funkcionalne znakove venske insuficijencije i vrijeme punjenja vena. U studiji je sudjelovalo 65 žena koje su zadovoljile kriterije za dijagnostiku venske insuficijencije prema CEAP klasifikaciji srednje teškog stupnja bolesti (C2-C3). Rezultati su pokazali da je proizvod s bodljikavom veprinom, uz statističku značajnost, ublažio simptome za $\geq 30\%$ te povećao vrijeme venskog punjenja za 26 % koje je bilo u korelaciji s ublažavanjem funkcionalnih simptoma (27).

U Brazilu je provedena studija s ciljem procjene promjena na kožnoj mikroangiopatiji kod kronične venske insuficijencije nakon uporabe komercijalnog venotonika *Cirkan* koji sadrži ekstrakt bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkon i askorbinsku kiselinu, u usporedbi s primjenom kompresijskih čarapa i placeba. Studija je trajala četiri tjedna, a uključila je 55 pacijentica od 25 do 57 godina kod kojih je u najmanje jednoj nozi procijenjen stupanj bolesti C2 ili C3 prema CEAP klasifikaciji. Ispitano je također i 10 zdravih žena iste dobi. Određivana je funkcionalna gustoća kapilara, morfologija kapilara, promjer dermalne papile te volumen i proširenost kapilara. U ispitivanoj skupini se poboljšala morfologija i smanjila proširenost kapilara, čime je potvrđeno venotonično djelovanje ispitivanog proizvoda (28).

U još jednoj brazilskoj studiji procijenjeno je i uspoređeno djelovanje komercijalnog pripravka *Cirkan* koji po jednoj tableti sadrži 40 mg ekstrakta bodljikave veprine, 100 mg hesperidin metil-kalkona i 200 mg askorbinske kiseline s primjenom elastičnih kompresijskih čarapa i placeboom kod umjerene kronične venske bolesti. Praćene su promjene promjera vena i opsega nogu kod 52 pacijentice kod kojih je ustanovljen stupanj bolesti C2-C3 prema CEAP klasifikaciji. Komercijalni pripravak je značajno smanjio promjer zakoljene vene i poplitealne vene i velike potkožne vene bilateralno, dok je primjena kompresijskih čarapa smanjila promjer zakoljene vene bilateralno te varikozitete samo na lijevoj nozi. Smanjenje opsega nogu zabilježen je samo pri primjeni kompresijskih čarapa. Autori su istaknuli važnost primjene elastičnih kompresijskih čarapa, ali da treba uzeti i u obzir venotonike (29).

Provedena je kvalitativna studija o djelovanju kombinacije ekstrakta bodljikave veprine i hesperidin metil-kalkona i askorbinske kiseline na kvalitetu života latinoameričkih pacijenata s kroničnim venskim oboljenjima. Studija je dizajnirana kao opservacijska, multicentrična i prospektivna, a uključila je pacijente kojima je ustanovljen stupanj oboljenja C0-C3 prema CEAP klasifikaciji. Nakon 12 tjedana tretmana, ustanovljeno je ublažavanje simptoma. Klinički simptomi, uključujući i opseg gležnja smanjivali su se u skladu s indeksom tjelesne mase i stupnju oboljenja. Korištenjem upitnika CIVIQ i SF-12 procijenjeno je značajno poboljšanje života u korelaciji s godinama i stupnjem oboljenja (30).

Godine 2017. objavljeni su rezultati meta-analize koja je imala za cilj procijeniti učinkovitost pripravaka koji sadrže ekstrakt bodljikave veprine na kroničnu vensku insuficijenciju. U analizu je uključeno 10 randomiziranih i kontroliranih studija sa 719 pacijenata. U usporedbi s placeboom, ekstrakt bodljikave veprine značajno je ublažio sedam definiranih simptoma u nogama: bol, težinu, umor, osjećaj otekline, grčeve, svrbež i paresteziju. Nadalje, što se tiče objektivnih parametara, ekstrakt bodljikave veprine je značajno smanjio obujam gležnja, potkoljenice i stopala. Temeljem rezultata, zaključeno je da se ekstraktu

bodljikave veprine može pripisati visoka učinkovitost u ublažavanju simptoma i edema u bolesnika s kroničnom venskom insuficijencijom (31).

3.2.2. Ostale bolesti

Nema rezultata kliničkih istraživanja vezanih za primjenu bodljikave veprine u liječenju **hemoroida**. Pedesetih godina prošlog stoljeća provedena su ispitivanja na pojedinačnim slučajevima s oralnim pripravkom 10%-tnog etanolnog ekstrakta. Tijekom nekoliko mjeseci praćeno je 11 pacijenata, od kojih je u 10 slučajeva došlo do ublažavanja simptoma, dok u jednog pacijenta u kojeg je bilo prisutno krvarenje nije došlo do poboljšanja stanja. Prijavljen je još jedan uspješan slučaj lokalne primjene ekstrakta, u kojem je trudnica uzimala čepiće. Liječnici obiteljske medicine iz ruralnih područja opisali su pozitivne učinke oralnih ili lokalnih pripravaka na 13 od 15 pacijenata (3).

Godine 2000. prijavljen je jedan slučaj primjene ekstrakta bodljikave veprine kod duboke refraktorne **ortostatske hipotenzije** liječene dulje od dvije godine. Autor preporučuje jednu kapsulu od 470 mg ekstrakta bodljikave veprine svakih sat vremena od buđenja do večeri sve dok krvni tlak nije dovoljno visok. To odgovara udvostručenju preporučene doze od dvije kapsule tri puta na dan. Autor dodatno preporučuje nefarmakološke mjere i druge prirodne ljekovite tvari (3).

U literaturi je pronađeno jedno istraživanje učinka ekstrakta bodljikave veprine kod **dijabetičke retinopatije**. U studiju je uključeno 60 pacijenata (32 žene, 28 muškaraca), u dobi od 20 do 75 godina, koji su većinom bolovali od šećerne bolesti tipa 2 u razdoblju od jedne do 27 godina, a kojima je dijagnosticirana neproliferativna dijabetička retinopatija. Nasumično su bili raspoređeni u tri skupine. Prva skupina je uzimala proizvod s trokserutinom (*Venoruton Zygma*), dva puta po jednu tabletu koja sadrži 0,5 g 0-(beta-hidroksietil)-rutozida. Druga grupa uzimala je dva puta na dan po jednu kapsulu s 0,0375 g ekstrakta bodljikave veprine, dok je

treća grupa tri puta dnevno uzimala po dvije tablete, od kojih svaka sadrži 0,5 g prešanih nadzemnih dijelova heljde (*Fagopyrum esculentum* Moench) i 0,03 g trokserutina. Tijekom tromjesečnog razdoblja ispitivanja ispitanici su nastavili s propisanim antidijabeticima i ostali na stabilnoj dijabetičkoj prehrani. Ispitanici su podvrgnuti oftalmološkom pregledu i kontroli biokemijskih parametara na početku i na kraju tretmana. Iako bez statističke značajnosti, elektroretinogram u prvoj skupini koja je uzimala trokserutin pokazao je smanjenje oscilirajućih potencijala za 21 %. Nasuprot tome, u 2. i 3. skupini koja je uzimala bodljikavu veprinu te bodljikavu veprinu i heljdu ustanovljeno je povećanje amplitude oscilirajućih potencijala za 15 % odnosno 18 %. U sve tri skupine detektirano je poboljšanje vidne oštine, ali bez statističke značajnosti. Nadalje, pri pregledu prednjeg segmenta očne jabučice nije bilo razlike u odnosu na početne vrijednosti. Pregledom očne pozadine u skupini koja je uzimala trokserutin uočena je regresija promjena u 27,8 % ispitanika te progresija u 5,6 % ispitanika. U skupini koja je uzimala bodljikavu veprinu nije bilo progresije, a došlo je do poboljšanja u 23,1 % ispitanika. Pri tretmanu s heljdom i bodljikavom veprinom poboljšanje je ustanovljeno u 26,7 % ispitanika, dok je progresija detektirana u 3,3 % ispitanika. Razine glukoze u krvi ispitanika smanjile su se za 12,7 % u skupini koja je uzimala trokserutin, za 10,6 % u skupini tretiranoj bodljikavom veprinom te za 15,1% u skupini koja je dobivala heljdu i bodljikavu veprinu. Vrijednosti glikiranog hemoglobina bile su niže nakon tromjesečnog tretmana u sve tri ispitivane skupine (32).

3.3. Regulatoriva biljnih lijekova s drogom *Rusci rhizoma*

Odbor za biljne lijekove (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove usvojio je monografiju *Ruscus aculeatus* L., rhizoma 28. studenog 2018. godine (EMA/HMPC/188804/2017) (5). Prema navedenoj monografiji, biljni lijekovi s drogom veprinov podanak mogu se registrirati u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova. U nastavku je prijevod monografije.

1. Naziv lijeka

Specificira se zasebno za svaki pojedini lijek.

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav^{1,2}

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	U vezi zahtjeva za registraciju prema članku 16d(1) Direktive 2001/83/EC <i>Ruscus aculeatus</i> L., podanak (veprinov podanak) i) Biljna tvar nije primjenjivo ii) Biljni pripravak a) Biljna tvar u prahu b) suhi ekstrakt (DER 2,5-6,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: voda c) suhi ekstrakt (DER 5-8,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 80 % V/V d) suhi ekstrakt (DER 6-9 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 96 % V/V

¹ Izjava o aktivnoj tvari(ma) za pojedini lijek mora biti u skladu s relevantnim smjericama kakvoće

² Materijal odgovara monografiji Europske farmakopeje (referenca: 1847)

3. Farmaceutski oblik

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Biljna tvar ili biljni pripravak u krutom obliku za peroralnu primjenu. Ovaj farmaceutski oblik bi trebao biti opisan u Europskoj farmakopeji u punom standardnom pojmu.

3. Klinički podaci

3.1. Terapijske indikacije

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Indikacija 1) Tradicionalni biljni lijek za ublažavanje simptoma nelagode i težine u nogama uzrokovanih manjim smetnjama venske cirkulacije. Indikacija 2) Tradicionalni biljni lijek za simptomatsko ublažavanje svrbeža i peckanja povezanih s hemoroidima, nakon što liječnik isključi ozbiljna stanja. Proizvod je tradicionalni biljni lijek za primjenu u određenim indikacijama isključivo na temelju dugotrajne primjene.

3.2. Doziranje i način primjene

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Indikacija 1) a) Biljna tvar u prahu <i>Odrasli:</i> Jedna doza: 350 mg, 3 puta na dan b) suhi ekstrakt (DER 2,5 – 6,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: voda <i>Odrasli:</i> Jedna doza: 150 do 200 mg, Maksimalna dnevna doza 450 mg c) suhi ekstrakt (DER 5-8,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 80 % V/V <i>Odrasli:</i> Jedna doza: 86 mg, 1-2 puta na dan d) suhi ekstrakt (DER 6-9 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 96% V/V <i>Odrasli:</i> Jedna doza: 45 mg, 2 puta na dan Trajanje primjene Ako simptomi potraju dulje od 2 tjedna tijekom primjene lijeka, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom.

	<p>Nema odgovarajuće primjene u djece i adolescenata.</p> <p>Indikacija 2)</p> <p>a) Biljna tvar u prahu</p> <p><i>Odrasli:</i></p> <p>Jedna doza: 350 mg, 3 puta na dan</p> <p>b) suhi ekstrakt (DER 2,5-6,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: voda</p> <p><i>Odrasli:</i></p> <p>Jedna doza: 150 do 200 mg, Maksimalna dnevna doza 450 mg</p> <p>c) suhi ekstrakt (DER 5-8,5 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 80% V/V</p> <p><i>Odrasli:</i></p> <p>Jedna doza: 86 mg, 1-2 puta na dan</p> <p>Trajanje primjene</p> <p>Ako simptomi potraju dulje od 2 tjedna tijekom primjene lijeka, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom.</p> <p>Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).</p> <p>Način primjene</p> <p>Za peroralnu primjenu.</p>
--	--

3.3. Kontraindikacije

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i).

3.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
---	---

	<p>Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena zbog nedostatka adekvatnih podataka.</p> <p>Indikacija 1) Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ukoliko postoji upala kože ili potkožna induracija (zadebljanje tkiva), čirevi, iznenadno oticanje jedne ili obje noge, srčana ili bubrežna insuficijencija.</p> <p>Indikacija 2) Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ukoliko dođe do rektalnog krvarenja. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom ukoliko se simptomi pogoršaju tijekom primjene lijeka.</p>
--	--

3.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije prijavljeno.

3.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	<p>Sigurnost primjene za vrijeme trudnoće i dojenja nije utvrđena. U nedostatku dostatnih relevantnih podataka, primjena za vrijeme trudnoće i dojenja nije preporučena.</p> <p>Nema dostupnih podataka o plodnosti.</p>

3.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nisu provedena dostatna ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

3.8. Nuspojave

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	<p>Nije poznato.</p> <p>Potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom ukoliko se pojave nuspojave.</p>

3.9. Predoziranje

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije zabilježen slučaj predoziranja.

4. Farmakološka svojstva

4.1. Farmakodinamička svojstva

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije potrebno prema Članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EC.

4.2. Farmakokinetička svojstva

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije potrebno prema Članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EC.

4.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije potrebno prema Članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EC, osim ukoliko je potrebno za sigurnu uporabu proizvoda. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu provedena.

5. Farmaceutske pojedinosti

Provjerena medicinska uporaba (engl. <i>Well-established use</i>)	Tradicionalni biljni lijekovi (engl. <i>Traditional use</i>)
	Nije primjenjivo.

6. Datum sastavljanja / datum zadnje revizije

20. studenog 2018.

3.4. Proizvodi s bodljikavom veprinom na hrvatskom tržištu

Na tržištu Republike Hrvatske nalazi se nekoliko proizvoda koji u svojem sastavu imaju biljnu drogu veprinov podanak ili njezin ekstrakt. Većina je registrirana u kategoriji dodataka prehrani ili kozmetike, u kojima se bodljikava veprina nalazi u kombinaciji s drugim bioaktivnim sastavnicama.

3.4.1. Dodaci prehrani

U Republici Hrvatskoj prisutna su četiri dodatka prehrani za oralnu primjenu na bazi bodljikave veprine, od kojih samo jedan kao monopripravak. Kapsule sadrže po 470 mg biljne droge. Navodi se da sadrži masne kiseline, sterole i fenolne spojeve koji pomažu poticati zdravu cirkulaciju, posebice donjih ekstremiteta, te da djeluje na venski sustav zbog čega se koristi kod venske insuficijencije. Proizvođač navodi da se koristi u liječenju i sprječavanju proširenih vena i hemoroida te da uzimanjem nekoliko tjedana pomaže ublažiti simptome unutarnjih i vanjskih hemoroida kao što su krvarenje, svrbež, otekline i druge neugodnosti. Navodi se da pomaže i kod grčeva u nogama i oteklih gležnjeva, a ženama pomaže kod problema povezanih s predmenstrualnim sindromom te u menopauzi kod uklanjanja valunga. Nema podataka o odobrenim zdravstvenim tvrdnjama (33).

Dostupan je kombinirani dodatak prehrani u obliku tableta koje sadrže 480 mg flavonoida diosmina, 200 mg bodljikave veprine, vitamin C (*Pureway-C*® 160 mg) i vitamin E (D-alfa-tokoferil acetat 12 mg). Preporučeno je uzimati 1-2 tablete na dan, uz obrok. Navodi se da proizvod pridonosi poboljšanju venske cirkulacije te umornim i teškim nogama. Proizvođač ističe i posebna upozorenja da se ne koristi u trudnoći, da se osobe koje uzimaju lijekove (primjerice, antikoagulanse) ili imaju posebna medicinska stanja (primjerice, poremećaje krvarenja) prije konzumiranja posavjetuju s liječnikom te da proizvod nije namijenjen djeci. Proizvođač ističe da se u sastavu proizvoda nalazi klinički ispitan diosmin nove generacije

(usmin® Plus) s devet puta boljom biodostupnošću u odnosu na mikronizirani diosmin. Navode se odobrene zdravstvene tvrdnje da bodljikava veprina pridonosi venskoj cirkulaciji te umornim i teškim nogama, vitamin C normalnom stvaranju kolagena za normalnu funkciju krvnih žila, a vitamin E pridonosi zaštiti stanica od oksidacijskog stresa (34).

Na hrvatskom tržištu je prisutan kombinirani dodatak prehrani koji po kapsuli sadrži 330 mg suhog ekstrakta divljeg kestena (standardiziran na 20 % escina), 300 mg suhog ekstrakta bodljikave veprine (standardiziran na 10 % ruskogenina), 300 mg suhog ekstrakta gotu kole, 240 mg vitamina C, 120 mg *NewFood® Complex-a*, 105 mg rutina (iz japanske sofore) i 75 mg resveratrola (iz japanskog dvornika). *NewFood® Complex* sadrži smjesu enzima (α -amilaza, proteaza, beta-D-galaktozidaza, lipaza). Dodatak prehrani namijenjen je održavanju normalne funkcije krvnih žila. Preporučuje se uzimati tri puta po jednu kapsulu, uz obrok. Proizvođač ističe i posebna upozorenja da se ne uzima u trudnoći i tijekom dojenja, u slučaju preosjetljivosti ili alergije na bilo koji sastojak, u slučaju poznate interakcije s drugim proizvodom koji se uzima. Navode se samo odobrene zdravstvene tvrdnje za vitamin C koji doprinosi normalnom stvaranju kolagena za normalnu funkciju krvnih žila, zaštiti stanica od oksidacijskog stresa, smanjenju umora i iscrpljenosti te apsorpciji željeza koji kola žilama (35).

Četvrti dodatak prehrani na hrvatskom tržištu sadrži 150 mg ekstrakta bodljikave veprine, 150 mg hesperidina i 150 mg vitamina C. Navodi se da pomaže kod proširenih vena, poboljšava vensku cirkulaciju, smanjuje oticanje nogu te ublažava osjećaj umora i teških nogu. Preporučuje se jedna kapsula na dan. Proizvođač ne ističe posebna upozorenja niti odobrene zdravstvene tvrdnje. Proizvođač navodi da ekstrakt bodljikave veprine potiče cirkulaciju, ima protuupalno i dekongestivno djelovanje. Koristi se za liječenje proširenih vena, ulceroznih vena, venske insuficijencije, otvorenih rana, edema, otečenih nogu i hemoroidalnih problema. Proizvođač dodatno navodi da se proizvod koristi za simptomatsko liječenje u slučaju pogoršanja simptoma povezanih s hemoroidima (36).

3.4.2. Kozmetički proizvodi

Na hrvatskom tržištu je prisutan sprej za vene i otečene noge koji sadrži ekstrakte bodljikave veprine i lavande. Pomaže umanjiti vidljive znakove proširenih vena i kapilara, pruža osjećaj olakšanja zbog otečenih i teških nogu. Poboljšavajući mikrocirkulaciju, može umanjiti oticanje i žarenje, grčeve i trnce u nogama. Sprej se raspršuje više puta dnevno (preporučljivo ujutro i navečer) po nogama i gležnjevima s udaljenosti od otprilike 15-20 cm, na površinu kože gdje su proširene vene najviše vidljive. Proizvođač navodi da se djelovanje spreja temelji na kriogenoj terapiji koja potiče cirkulaciju i snižava temperaturu tretiranog područja, što brzo stvara osjećaj hlađenja i olakšanja u nogama. Preporučuje se primjena kreme na mjestu nanošenja gela, uz nježno masiranje potkoljenice od gležnja prema koljenu. Krema za vene sadrži ekstrakte bodljikave veprine, limunove kore i gvarane te eterična ulja lavande i paprene metvice. Rezultati primjene se mogu vidjeti nakon tri tjedna (37).

Gel za opuštanje umornih i teških nogu sadrži ekstrakte bodljikave veprine, američkog hamamelisa, divljeg kestena, gotu kole i bijelog ljiljana te sastavnice eteričnih ulja (citronelol, hidroksicitronelal, limonen, linalol). Namijenjen je njezi umornih i teških nogu, naročito kod otežane venske cirkulacije. Posebice je prikladan za ublažavanje boli i pečenja u nogama koji nastaju kao posljedica dugotrajnog stajanja ili sjedenja te toplog vremena. Gel se nanosi 1-2 puta dnevno (po potrebi i više) na potkoljenice, uz blago masiranje dok se gel potpuno ne upije. Preporučuje se uporaba i ispod elastičnih čarapa za vene. Proizvođač dodatno navodi da proizvod poboljšava kapilarnu cirkulaciju i tonus krvnih žila, olakšava i potiče vensku cirkulaciju, umanjuje otekline donjih dijelova nogu, djeluje protuupalno, antiseptički, sprečava širenje krvnih žila, umanjuje bol, poboljšava protok limfe i štiti od nastanka upale vena te lokalno ublažava napetost i lagano hladi (38).

Još jedan kombinirani gel s ekstraktom bodljikave veprine prisutan je na hrvatskom tržištu. Osim bodljikave veprine, gel sadrži i ekstrakte divljeg kestena, ginkga, đumbira, gotu kole,

ananasa, borovnice, arnike, aloje i žutog kokotca te mentol. Namijenjen je njezi umornih i otežalih nogu, naročito kod otežane venske cirkulacije. Posebno je prikladan za ublažavanje boli i pečenja u nogama koji nastaju kao posljedica dugotrajnog stajanja ili sjedenja te toplog vremena. Nanosi se 1-2 puta na dan ili više po potrebi. Proizvođač dodatno navodi da proizvod poboljšava kapilarnu cirkulaciju i tonus krvnih žila, olakšava i potiče vensku cirkulaciju, umanjuje otekline donjih dijelova nogu, djeluje protuupalno, antiseptički, sprečava širenje krvnih žila, umanjuje bol, poboljšava protok limfe i štiti od nastanka upale vena te lokalno ublažava napetost i lagano hladi (39).

Gel na bazi ekstrakata bodljikave veprine, pasjeg trna, američkog hamamelisa, divljeg kestena i ružmarina je također dostupan na hrvatskom tržištu. Preporučuje se blagom masažom nanositi od stopala prema natkoljenici, ujutro i navečer (40).

Krema za hemoroide na bazi bodljikave veprine, koprive i mentola nalazi se u skupini kozmetičkih proizvoda. Namijenjena je njezi analne regije i ublažavanju tegoba uzrokovanih hemoroidima. Preporučuje se više puta dnevno jedan naprstak (1-3 g) kreme namazati po perianalnom i dostupnom analnom području (41).

3.4.3. Medicinski proizvodi

U ljekarnama je dostupan medicinski proizvod koji sadrži bodljikavu veprinu. U obliku je supozitorija te namijenjen ublažavanju tegoba kod hemoroida. Kao i prethodno spomenuta krema, sadrži ekstrakte bodljikave veprine i koprive te mentol. Preporučuje se pažljivo uvesti supozitorij u analni otvor 1-2 puta dnevno, preporučljivo prije spavanja, ali i ujutro ukoliko je potrebno (42).

4. RASPRAVA

Bodljikava veprina ima dugu tradiciju primjene u prehrani (mladi izdanci) i liječenju (podzemni dijelovi). Služila je kao sredstvo za ublažavanje simptoma kod poremećaja venske cirkulacije i hemoroida te za poticanje mokrenja. Njezina suvremena primjena se veže za ublažavanje simptoma venske insuficijencije i hemoroida, što opravdavaju i rezultati znanstvenih istraživanja. Nekliničkim ispitivanjima dokazani su vazokonstriksijski i antiedematozni učinci ekstrakata bodljikave veprine, koji se najveći dijelom pripisuju prisutnim saponinima. Klinička istraživanja su također potvrdila navedene učinke, no oni se uglavnom odnose na kombinirane pripravke koji najčešće sadrže ekstrakt bodljikave veprine, hesperidin metil-kalkon i askorbinsku kiselinu. Stoga nema dovoljno kliničkih dokaza o samostalnom djelovanju droge *Rusci rhizoma* koji bi bili dostatni za registraciju u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom. Ostaje jedina mogućnost registracije biljnih lijekova na temelju dugotrajne primjene u zemljama Europske unije.

Iako postoji mogućnost stavljanja na tržište bodljikave veprine u obliku tradicionalnih biljnih lijekova za peroralnu primjenu, oni se uglavnom registriraju kao dodaci prehrani ili kozmetički proizvodi. To su najčešće kombinirani proizvodi za unutarnju i vanjsku primjenu. S obzirom da nisu u kategoriji lijekova, za ljekarnika nema dovoljno potrebnih podataka o standardizaciji, doziranju, kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene, a to značajno otežava provođenje ljekarničke skrbi, a upravo su problemi s otežanom venskom cirkulacijom i hemoroidima vrlo čest razlog dolaska u ljekarnu. Kroničnu vensku insuficijenciju obilježava povećani pritisak u venama i nedostatka protoka krvi u nogama i stopalima, a među glavnim simptomima su težina u nogama, bolne, proširene vene i edem. Uz kompresijsku terapiju i nefarmakološke mjere, često se kao dio samoliječenja primjenjuju i biljni pripravci s bodljikavom veprinom.

5. ZAKLJUČCI

U ovom radu prikazana su istraživanja droge *Rusci rhizoma* koja se odnose na njezinu suvremenu primjenu u fitofarmaciji. *In vitro* i *ex vivo* istraživanjima ustanovljeno je vazokonstriksijsko djelovanje na vene posredovano stimulacijom α -adrenergičkog sustava. Studije na različitim animalnim modelima pokazale su vazokonstriksijsko i antiedematozno djelovanje ekstrakata bodljikave veprine, samostalno i u kombiniranim pripravcima (najčešće s hesperidinom i askorbinskom kiselinom), što smanjuje volumen krvi pohranjen u venama i stimulira limfnu drenažu.

Najveći dio kliničkih studija uključivao je ispitanike s kroničnom venskom insuficijencijom u kojih je nakon oralne primjene potvrđen učinak bodljikave veprine u smislu ublažavanja simptoma kao što su bol, osjećaj težine i umor u nogama, zatim djelotvornost u smanjenju edema te opsega potkoljenice i gležnja. U literaturi postoji samo jedna klinička studija provedena s topikalnim pripravkom, a rezultirala je pozitivnim vazokonstriksijskim djelovanjem.

Ono što obilježava većinu kliničkih studija jest da su ispitivani kombinirani pripravci bodljikave veprine, a nema dovoljno kliničkih dokaza o samostalnom učinku droge *Rusci rhizoma*. Stoga se proizvodi na bazi bodljikave veprine mogu registrirati isključivo na temelju dugotrajne primjene u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova. Odobrene indikacije uključuju oralnu primjenu, ublažavanje simptoma uzrokovanih manjim smetnjama venske cirkulacije te ublažavanje svrbeža i peckanja povezanih s hemoroidima, nakon što liječnik isključi ozbiljna stanja. Navedeno se odnosi na tradicionalne biljne lijekove za peroralnu primjenu.

Na našem tržištu su prisutni kombinirani proizvodi s bodljikavom veprinom registrirani u kategoriji dodataka prehrani ili kozmetike za ublažavanje simptoma otežane venske cirkulacije i hemoroida te jedan medicinski proizvod za hemoroide u obliku supozitorija.

6. LITERATURA

1. Masullo M, Pizza C, Piacente S. *Ruscus* genus: A rich source of bioactive steroidal saponins. *Planta Med* 2016; 82(18):1513-1524.
2. Thomas PA., Mukassabi TA. Biological flora of the British isles: *Ruscus aculeatus*. *J Ecol* 2014;102:1083-1100.
3. European Medicines Agency. Assesment report on *Ruscus aculeatus* L. rhizoma. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-ruscus-aculeatus-l-rhizome-revision-1_en.pdf. Pristupljeno: 19. svibnja 2023.
4. Council of Europe. European Pharmacopoeia. 11.5 ed. Butcher's broom (*Rusci rhizoma*). Dostupno na: <https://pheur.edqm.eu/subhome/11-5>. Pristupljeno: 19. svibnja 2023.
5. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1_en.pdf. Pristupljeno: 19. svibnja 2023.
6. Flora Croatica Database. *Ruscus aculeatus* L. Dostupno na: <https://hirc.botanic.hr/fcd/DetaljiFrame.aspx?IdVrste=26341&taxon=Ruscus+aculeatus+L>. Pristupljeno: 12. veljače 2023.
7. Hrvatska enciklopedija. Veprina. Dostupno na: <https://enciklopedija.hr/clanak/veprina>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
8. de Cambarieu E, Falzoni M, Fuzzati N, Gattesco F, Giori A, Lavati M, Pace R. Identification of *Ruscus* steroidal saponins by HPLC-MS analysis. *Fitoterapia* 2002;73: 583-596.
9. Rodrigues JPB, Fernandes Â, Dias MI, Pereira C, Pires TCSP, C Calhella R, Carvalho AM, Ferreira ICFR, Barros L. Phenolic compounds and bioactive properties of *Ruscus*

- aculeatus* L. (Asparagaceae): The pharmacological potential of an underexploited subshrub. *Molecules* 2021;26(7):1882.
10. Hamzah M Maswadeh 1 , Mohammad H Semreen, Ahmad R Naddaf. Anti-inflammatory activity of *Achillea* and *Ruscus* topical gel on carrageenan-induced paw edema in rats. *Acta Pol Pharm* 2006;63(4):277-280.
 11. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, Berna N, Eliaers F, Panconi E, Remacle J. Effect of *Ruscus* extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 1999;18(4):306-312.
 12. Barbič M, Willer EA, Rothenhöfer M, Heilmann J, Fürst R, Jürgenliemk G. Spirostanol saponins and esculin from *Rusci rhizoma* reduce the thrombin-induced hyperpermeability of endothelial cells *Phytochemistry* 2013;90:106-113.
 13. de Souza MDGC, Cyrino FZGA, Sicuro FL, Bouskela E. Effects of *Ruscus* extract on muscarinic receptors: Is there a role for endothelium derived relaxing factors on macromolecular permeability protection and microvascular diameter changes? *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;77(4):443-459.
 14. de Souza MDGC, Cyrino FZGA, Bouskela E. Protective effects of *Ruscus* extract in combination with ascorbic acid and hesperidine methylchalcone on increased leukocyte-endothelial interaction and macromolecular permeability induced by ischemia reperfusion injury *Clin Hemorheol Microcirc* 2024 (in press)
 15. Monjotin N, Tenca G. Lymphotonic activity of *Ruscus* extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells *Microvasc Res* 2022;139:104274.
 16. Nocera R, Eletto D, Santoro V, Parisi V, Bellone ML, Izzo M, Tosco A, Dal Piaz F, Donadio G, De Tommasi N. Design of an herbal preparation composed by a combination of *Ruscus aculeatus* L. and *Vitis vinifera* L. extracts, magnolol and diosmetin to address

- chronic venous diseases through an anti-inflammatory effect and AP-1 modulation. *Plants (Basel)* 2023;12(5):1051.
17. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)* 1995;328(10):720-724.
 18. ESCOP Monographs 2nd ed. Rusci Rhizoma. Butcher's broom. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, Stuttgart 2003.
 19. 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(4):277-283.
 20. Rudofsky G. Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of *Ruscus* extract and hesperidine methyl chalcone in healthy probands in heat stress. *Fortschr Med* 1989;107(19):55-58.
 21. Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. Controlled study of increasing venous tone in primary varicose veins by oral administration of *Ruscus aculeatus* and trimethylhesperidin chalcone. *Z Hautkr* 1987;62(1):28-38.
 22. Berg D. Venous constriction by local administration of ruscus extract. *Fortschr Med* 1990;108(24):473-476.
 23. Cluzan RV, Alliot F, Ghabboun S, Pascot M. Treatment of secondary lymphedema of the upper limb with CYCLO 3 FORT Lymphology 1996;29(1):29-35.
 24. Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Angiology* 2000;51(7):535-544.

25. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, Luker PW, Muller M, Theurer C, et al. Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Drugs* 2002, 52:243-250.
26. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency *Int Angiol* 2003;22(3):250-262.
27. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M, Renaudin JM, Clavel T, Escourrou P. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort) *Int Angiol* 2011;30(3):272-277.
28. Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, Virgini-Magalhães CE, Fernandes FF, Sicuro FL, Bouskela E. Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD) *Microvasc Res* 2008;76(1):66-72.
29. Porto CL, Milhomens AL, Pires CE, Xavier SS, Sicuro F, Bottino DA, Bouskela E. Changes on venous diameter and leg perimeter with different clinical treatments for moderate chronic venous disease: evaluation using Duplex scanning and perimeter measurements *Int Angiol* 2009;28(3):222-231.
30. Guex JJ, 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(6):525-532.
31. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of *Ruscus* extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials *Int Angiol* 2017;36(2):93-106.

32. Archimowicz-Cyrylowska B, Adamek B, Drozdziak M. Clinical effect of Buckwheat herb, *Ruscus* extract and Toxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients. *Phytother Res* 1996;10:659-662.
33. Naturashop. Bodljikava veprina (Butcher's Broom). Dostupno na: <https://naturashop.com.hr/742-bodljikava-veprina-butcher-s-broom-ruscus-aculeatus-kapsule-470mg-100-kapsula.html>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
34. Salvit: Salvit Venox Forte. Dostupno na: <https://salvit.hr/proizvodi/salvit-venox-forte/>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
35. FutuNatura. VENO Support. Dostupno na: <https://www.futunatura.hr/zile-krvozilni-sustav>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
36. Naturashop. CycloVenox 3 EXTRA, kapsule. Dostupno na: <https://naturashop.com.hr/514-cyclovenox-3-extra-30-kapsula.html>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
37. BCTV. Livariz – Set za vene i otečene noge. Dostupno na: <https://bctv.hr/proizvod/livariz-set-za-vene-i-otecene-noge/>). Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
38. Bioterra. VITALVEN 5 gel 100 ml Specchiasol. <https://bioterra.hr/shop/cijena/vitalven-5-gel-100ml>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
39. Ljekarnaonline. Esi Erbaven fresh gel za umorne noge 100 ml. Dostupno na: <https://ljekarnaonline.hr/proizvodi/samolijecenje/srce-i-krvne-zile/tretiranje-vena/esi-erbaven-fresh-gel-umorne-noge-100-ml-32697/>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
40. Vitapharm. Vene Gel. Dostupno na: <https://www.vitapharm.hr/proizvod/vene-gel/>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.
41. Acidosalus. Acidosalus[®] Hemosalus krema. Dostupno na: <https://acidosalus.com/proizvod/acidosalus-hemosalus-krema/>. Pristupljeno: 12. lipnja 2024.

42. Acidosalus. Acidosalus[®] supozitorij za hemoroide. Dostupno na:
<https://acidosalus.com/proizvod/acidosalus-supozitorij-za-hemoroide/>. Pristupljeno: 12.
lipnja 2024.