

Głóg (*Crataegus spp.*) w terapii układu sercowo-naczyniowego

Hawthorn (*Crataegus spp.*) in cardiovascular system therapy

dr n. med. Kamilla Blecharz-Klin¹, dr n. med. Agnieszka Piechal¹,
dr n. med. Justyna Pyrzanowska¹, dr n. med. Jerzy Tyszkiewicz²

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centrum Badań Przedklinicznych, CEPT

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 26.10.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Słowa kluczowe: głóg, *Crataegus*, skuteczność, bezpieczeństwo, układ sercowo-naczyniowy.

Streszczenie: Rośliny z rodzaju *Crataegus spp.* tradycyjnie stosowane były jako cardiotonica w leczeniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. W tej pracy przeglądowej, na podstawie dostępnych badań klinicznych, przedstawiliśmy szeroko rolę głógu we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej.

Keywords: hawthorn, *Crataegus*, efficacy, safety, cardiovascular system.

Abstract: Plants from genus *Crataegus spp.* have been traditionally used as cardiotonics for treatment of cardiovascular system disorders. In this review, in expanded way we have described the role of hawthorn in modern cardiological therapy, based on available clinical trials.

Wprowadzenie

Dzięki postępowi farmakoterapii, inwazyjnych technik leczenia ostrych zespołów wieńcowych, kardiologii oraz rehabilitacji, obserwuje się zmniejszanie wczesnej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz wydłużanie się długości życia. Umożliwienie przeżycia ostrych stanów kardiologicznych oraz postępujące starzenie się populacji niesie ze sobą jednak wzrost częstości występowania przewlekłych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wśród schorzeń układu krążenia na pierwszy plan wysuwa się niewydolność serca, która ze względu na coraz powszechniejsze występowanie, heterogeniczny obraz kliniczny oraz względnie późne rozpoznawanie, staje

się coraz poważniejszym problemem klinicznym [1].

Pacjentów z rozpoznaną klinicznie niewydolnością serca, pod względem patofizjologicznym, możemy podzielić na dwie główne grupy:

- niewydolność serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (HF-REF; *heart failure with reduced ejection fraction*),
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HF-PEF; *heart failure with preserved ejection fraction*).

Do HF-REF najczęściej prowadzi choroba wieńcowa wiktana zawałami serca i mniejszymi epizodami niedokrwieniami, a także wady serca i przewlekłe nadciśnienie tętnicze.

HF-PEF, pod względem przyczynowym, jest schorzeniem mniej poznanym, związanym

z przerostem ścian lewej komory (LK), upośledzeniem jej funkcji rozkurczowej i zwiększeniem ciśnienia napełniania LK. Do przerostu ścian LK serca może doprowadzić wiele przyczyn, m.in.: nieleczone nadciśnienie tętnicze, wady zastawki aortalnej, cukrzyca, jak i pre-disponujące czynniki genetyczne.

Każda z postaci niewydolności serca wymaga zindywidualizowanej i najczęściej złożonej farmakoterapii. Wynika to zarówno z niejednorodnego obrazu klinicznego, jak i współwystępowania innych schorzeń. Współistniejące choroby mogą być przyczyną samej niewydolności serca, jej wynikiem, jak i nie mieć z nią bezpośrednich związków (wpływając jednak na przebieg choroby i rokowanie). Do pierwszej grupy można zaliczyć m.in. nadciśnienie tętnicze i chorobę niedokrwinną serca, do drugiej m.in. zaburzenia rytmu, czy depresję, zaś otyłość, hiperlipidemię i cukrzycę typu 2 do trzeciej z wymienionych grup.

Indywidualny dobór leczenia niewydolności serca uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby, obejmując stosowanie leków o różnorodnym punkcie uchwytu i mechanizmie działania. O ile leczenie HF-REF uwzględnia szereg grup leków o udowodnionym działaniu (m.in. beta-adrenolityki, diuretyki, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę/antagoniści receptora angiotensyny II), udowodniona skuteczność leczenia farmakologicznego HF-PEF jest bardzo ograniczona. Niezależnie od frakcji wyrzutowej możliwe jest stosowanie diuretyków, zaś do kontroli częstości pracy serca w przypadku współistnienia migotania przedsionków można ostrożnie stosować beta-adrenolityki lub werapamil czy diltiazem (ostatnie przeciwwskazane w HF-REF).

W tym aspekcie stosowanie preparatów głogu, które charakteryzują się szerokim profilem działania, może być cennym uzupełnieniem klasycznej terapii farmakologicznej ta-

godnej i umiarkowanej niewydolności serca w I i II klasie Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA; *New York Heart Association*). Wyniki wielu przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że leczenie uzupełniające preparatami głogu jest przez chorych dobrze tolerowane i niesie ze sobą niewielkie ryzyko działań niepożądanych oraz niekorzystnych interakcji z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca. Preparaty głogu łagodzą objawy niewydolności serca, poprawiając jakość życia, umożliwiając zmniejszenie częstości wizyt u lekarzy oraz liczby przepisywanych leków, co ma istotne znaczenie ekonomiczne [2].

Składniki *Crataegus* spp.

Głóg należy do rodziny różowatych (*Rosaceae*) i występuje w postaci krzewów lub drzew rosnących w Europie, Azji i północnej części Afryki, tworząc około 280 odrębnych gatunków. Na obszarze Europy rośnie kilka gatunków głogu, z czego do celów leczniczych wykorzystuje się surowce pochodzące od pospolicie występujących w Polsce: głogu dwuszyjkowego [*Crataegus levigata* (Poir.), synonimy – *C. oxyacantha* L., *C. palstruchii* Lindm.] i głogu jednoszyjkowego (*Crataegus monogyna* Jacq.).

Surowcami farmakopealnymi są:

- kwiatostan (*inflorescentia*),
- owoc (*fructus*)
- liście głogu (*folium*).

Główne związki czynne kwiatostanu głogu to flawonoidy oraz oligomeryczne procyjanidyny (związki wielofenolowe) działające rozkurczowo w obrębie mięśni gładkich naczyń krwionośnych [3,4]. Ponadto występują fenolokwasy, kwasy triterpenowe oraz związki azotowe z grupy amin [5-7].

Owoce głogu, podobnie jak kwiatostany, zawierają flawonoidy i procyjanidyny, ale w innych stosunkach ilościowych. W porównaniu z kwiatostanem stwierdza się większe ilości hiperozydu, epikatechin oraz procyjanidyn. Mniej jest natomiast flawonoidów (ok. 0,1%), rannozylu i witeksyny [8]. Oba wymienione surowce są uważane za łagodne leki nasercowe (*cardiaca*), a ponieważ nie zawierają glikozydów nasercowych – według opinii ekspertów są bezpieczne. Ze względu na podobieństwo składu chemicznego, właściwości farmakologiczne i lecznicze obu surowców mogą być rozpatrywane łącznie, gdyż działanie ich zależy w dużym stopniu od zmiennej zawartości aktywnych składników, szczególnie flawonoidów i procyjanidyn, a także sposobu sporządzania preparatów, np. rodzaju ekstrakcji.

W lecznictwie wykorzystuje się sproszkowany materiał roślinny, napary, suche oraz płynny wyciąg etanolowy i metanolowy, płynny wyciąg otrzymany poprzez ekstrakcję winem, nalewki etanolowe oraz świeży sok. Preparaty te w zasadniczy sposób różnią się zarówno składem, sposobem dawkowania, jak i właściwościami.

Farmakokinetyka

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych klinicznych oceniających profil farmakokinetyczny preparatów głogu u ludzi, w tym w populacjach pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek, osób w starszym wieku, dzieci, kobiet w ciąży i karmiących piersią.

W badaniach przedklinicznych analizujących właściwości farmakokinetyczne czterech głównych składników głogu po dożylnym podaniu wyciągu wykazano, że epikatechina charakteryzuje się dłuższym czasem półtrwania, większą objętością dystrybucji i niższą wartością klirensu, w porównaniu

do kwasu chlorogenowego, hiperozydu oraz izokwercytryny. Substancje czynne podane w formie wyciągu charakteryzują się innym profilem farmakokinetycznym, niż podane osobno w równoważnych dawkach. Zmiany dotyczą wielu parametrów farmakokinetycznych i w przypadku frakcji polifenolowych wyciągu po podaniu dożylnym obserwuje się wydłużenie fazy eliminacji, kilkukrotne zwiększenie $AUC_{t \rightarrow 0}$, co może wynikać z hamowania klirensu metabolicznego lub transporterów. Implikuje to znamienne obniżenie parametrów AUC oraz podwyższenie całkowitego współczynnika oczyszczania i objętość dystrybucji [9].

Stwierdzono, że biodostępność epikatechiny zawartej w wyciągu z owoców głogu po podaniu doustnym szczurom w dawce 34,8 mg/kg wynosiła 10,9%, $C_{max} = 1,26 \mu\text{g/ml}$, natomiast czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosił $t_{max} = 68,6 \text{ min}$. Wartość $AUC_{0-\infty}$ wynosiła 24,0 [$\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$]. Z moczem w formie niezmienionej wydalane było 2,6%, a z kałem 3,34% dawki początkowej. Wykazano również, że po podaniach doustnych epikatechina i izokwercytryna mogą być absorbowane w formie niezmienionej z biodostępnością sięgającą 34 i 61% (w przeliczeniu na czysty związek). Znaczące różnice występujące między absorpcją hiperozydu i izokwercytryny po podaniu doustnym mogą wynikać z odmiennej struktury chemicznej obu związków oraz łatwiejszego metabolizmu izokwercytryny do aglikonu.

Wielokrotne doustne podanie znakowanych oligomerycznych procyjanidyn w dawce 0,12 mg powodowało kumulację radioaktywności w narządach wewnętrznych myszy. Przyjmując za 100% dawkę dzienną, względne stężenie całkowitej frakcji oligomerycznych procyjanidyn w mięśniu sercowym wynosiło 9% po 15 godz. od podania, a 28% po 7 dniach [10].

Biodostępność ramnozydu witeksyny po podaniu doustnym u szczurów wynosiła zaledwie 3,57%, co może wynikać ze słabej absorpcji tego związku lub występowania efektu pierwszego przejścia. Czas biologicznego półtrwania ramnozydu i glukozydu witeksyny u szczura wynosi odpowiednio 2.32 i 2.53 h. Wysokie stężenia tych związków obserwowano zwłaszcza w wątrobie i nerkach zwierząt.

Farmakodynamika

Głóg w medycynie znajdował liczne zastosowania lecznicze poprzez uśmierzanie bólu, leczenie biegunek i bólów brzucha, aż po leczenie zaburzeń układu krążenia.

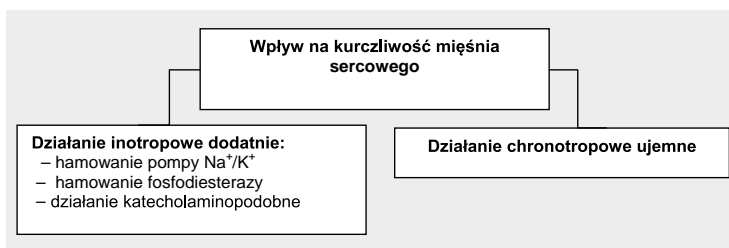
Preparaty z głogu wywierają wiele działań metabolicznych: m.in. zwiększają przepływ wieńcowy, zmieniają właściwości reologiczne

krwi, działają hipolipemizująco, antyoksydacyjnie, przeciwwzapalnie i zapobiegają dysfunkcji śródbłonna [7,11] (ryc.1.).

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że zarówno wyciąg z liści, kwiatostanów, jak i owoców *Crataegus spp.*, zwiększa siłę skurczu mięśnia sercowego. W doświadczeniach *in vitro* przeprowadzonych na izolowanych komórkach mięśnia sercowego stwierdzono, że dodatnie działanie inotropowe mają wyciąg oraz jego poszczególne składniki: flawonoidy, procyjanidyny, witeksyno-2"-ramnozyd, witeksyna, monoacetylo-witeksyno-ramnozyd, luteolino-7-glukozyd, epikatechina, kwas krategolowy, hiperozyd, rutyna i aminy.

Wyciąg z liści i kwiatów głogu zwiększa siłę skurczu ludzkich mięśni brodawkowatych



Rycina 1. Kierunki działania preparatów głogu na układ sercowo-naczyniowy

w mechanizmie niezależnym od cAMP. Badania przeprowadzone na skrawkach ludzkiego mięśnia sercowego uzyskanych od chorych poddawanych przeszczepieniu serca (w porównaniu do skrawków z przedsiionków pacjentów poddawanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego) wykazały, że proporcjonalnie od stężenia standaryzowany wyciąg z liści i kwiatostanów głogu zwiększa siłę skurczu izolowanych skrawków mięśnia lewej komory serca oraz poprawia zależną od częstotliwości siłę skurczu, podwyższając jednocześnie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego [12]. Praca ta porównuje co prawda wyniki uzyskane z doświadczeń na mięśniach brodawkowatych (pozyskanych z lewej komory) osób ze schyłkową niewydolnością serca z wynikami pochodzącymi z doświadczeń na mięśniach pozyskanych z beleczek przedsiionków osób z chorobą wieńcową, jest jednak bardzo ciekawa metodycznie.

Wpływ na przepływ wieńcowy i działanie hipotensyjne

Potencjalne działanie hipotensyjne głogu wiąże się z działaniem relaksacyjnym w stosunku do śródbłonka naczyń wieńcowych, za co odpowiedzialne są różne mechanizmy, m.in. nasilone powstawanie tlenu azotu w wyniku aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*endothelial nitric oxide synthase; eNOS*) oraz zwiększenia syntezy czynników wazoprotekcyjnych.

Metanolowy wyciąg z *Crataegus oxyacantha/Crataegus monogyna* w stężeniu 0,33 mg/ml hamuje o ok. 30% aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin converting enzyme; ACE*). Inhibicja może być wynikiem obecności flawonoidów i procyjanidyn,

które jako poszczególne składniki także hamują działanie tego białka. Wyciąg metanolowy z liści *Crataegus microphylla C. Koch* wykazywał jeszcze silniejsze działanie hamujące ACE

w badaniu *in vitro* (> 80% przy stężeniu 0,33 mg/ml) [13].

Procyjanidyny obecne w głogu powodują zależny od tlenu azotu rozkurcz naczyń z zachowanym śródbłonkiem poprzez aktywację K⁺-wrażliwych kanałów

tetraetyloamonowych. Pod wpływem wyciągu z głogu dochodzi do fosforylacji eNOS w miejscu serynowym 1177 i aktywacji enzymu, co z kolei indukuje uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonka ludzkich tętnic wieńcowych.

Kumulacyjne podawanie wyciągu z liści i kwiatostanu głogu zależnie od dawki wywoływało zmniejszenie napięcia izometrycznego. Etanolowy wyciąg z liści i kwiatostanów głogu indukował rozkurcz aort szczura i ludzkich tętnic piersiowych wewnętrznych (*arteria thoracica interna*), poddanych wcześniej działaniu fenylefryny [14].

Efekty takie wykazywała również pozbawiona flawonoidów frakcja hydrofilowa, zawierająca procyjanidyny. Preparaty aorty pozbawione śródbłonka nie ulegały jednak rozkurcowi. Stwierdzono, że zarówno wyciąg z głogu, jak i frakcje flawonoidów i procyjanidyn istotnie zwiększają przepływ wieńcowy (odpowiednio o 32,1%, 63,5% i 59%) [10].

Alkoholowy wyciąg *Crataegus oxyacantha* działał korzystnie w arytmii indukowanej digoksyną u szczurów [15]. Wykazywał także działanie przeciwplatekcyjne, hamując agregację płytek krwi i uwalnianie [¹⁴C]-5-HT *in vitro*.

Z perspektywy zastosowania klinicznego te właściwości wyciągu z głogu mogą stwarzać możliwość terapii schorzeń związanych z dys-

Preparaty z głogu wywierają wiele działań metabolicznych: m.in. zwiększają przepływ wieńcowy, zmieniają właściwości reologiczne krwi, działają hipolipemizująco, antyoksydacyjnie, przeciwwzapalnie i zapobiegają dysfunkcji śródbłonka.

funkcją śródbłonna naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa czy niewydolność serca, choć w dwóch pierwszych przypadkach działanie takie nie zostało udowodnione.

Działanie przeciwutleniające i hipolipemizujące

Związki obecne w głogu, zwłaszcza flawonoidy, wykazują działanie przeciwutleniające. W badaniach na izolowanej frakcji lipoprotein LDL uzyskanych od 20 zdrowych ochotników wykazano, że tylko frakcja owoców głogu otrzymana przez zastosowanie octanu etylu skutecznie zapobiegała stymulowanej Cu^{2+} oksydacji LDL. Po rozdzieleniu tej frakcji uzyskano 8 związków fenolowych: epikatechinę, kwas chlorogenowy, hiperozyd, izokwercytrynę, kwas protokatechowy, rutynę oraz kwercetynę, które *in vitro* zależnie od dawki hamowały tworzenie aktywnych substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym, wskaźnikiem aktywności wolnych rodników [16].

Działanie antyoksydacyjne i hamujące powstawanie wolnych rodników ekstraktu etanolowego z liści *Crataegus orientalis* zostało stwierdzone w badaniach *in vitro* [17].

W innym badaniu wykazano protekcyjny wpływ nalewki z głogu, α -tokoferolu oraz eugenolu na przeprowadzaną *in vitro* oksydację LDL + VLDL izolowanych z surowicy chorych z cukrzycą typu 2 z objawami hiperlipidemii [18].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 80 chorych z hiperlipidemią, którym przez 6 miesięcy podawano wodno-alkoholowy wyciąg z głogu *Crataegus curvisepala* Lind. wykazano znamienne obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu w surowicy u kobiet w wieku 30-60 lat, natomiast nie obserwowano tego efektu u mężczyzn [19].

Podawanie frakcji flawonoidowej otrzymanej z liści głogu powodowało zależne od PPARy

zwiększenie ekspresji lipazy lipoproteinowej oraz zmianę aktywności tego enzymu w tkance tłuszczowej i w tkance mięśniowej myszy [20].

Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe

Wykazano umiarkowane działanie przeciwzapalne aktywnych składników hamujących biosyntezę cytokin zapalnych: interleukiny-1a, interleukiny 1b i czynnika martwicy nowotworów a oraz aktywność fosfolipazy A_2 .

Ekstrakt etanolowy z liści *Crataegus orientalis* wywierał ponadto działanie antynocetytywne oceniane w szeregu testach na myszach [17].

Wskazania

Stosowanie przetworów głogu (*C. laevigata*, *C. monogyna*, *C. pentagyna*, *C. nigra*, *C. azarolus*) zalecane jest we wspomagającym leczeniu niewydolności serca odpowiadającej I i II klasie NYHA.

Zazwyczaj stosowane jest 160-900 mg/dobę gęstego wyciągu z *Crataegus spp.* w 3 dawkach podzielonych [8,10,21]. Ze względu na stopniowe narastanie efektu terapeutycznego, dla uzyskania pełnego działania zalecane jest stosowanie leku przez okres co najmniej 4-6 tygodni.

Preparaty głogu w leczeniu chorych z niewydolnością serca

Wyciągi alkoholowe z liści i kwiatostanów głogu

W randomizowanym badaniu krzyżowym z podwójnie ślełą próbą u 36 chorych w podeszłym wieku z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca (NYHA III i IV), stosujących suchy wyciąg etanolowy (60 mg, 3 x/dobę przez 6 tygodni zamiennie z placebo), dokonano oceny stanu klinicznego na podstawie war-

tości parametrów hemodynamicznych przed i po próbie wysiłkowej. Wykazano znamienne zwiększenie tolerancji wysiłkowej, tj. zwolnienie częstości serca i obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej preparat. W samoocenie chorzy stwierdzili podniesienie „jakości życia”, co potwierdziły wyniki przeprowadzonych testów psychologicznych NOSIE (*Nurses Observation Scale for Inpatients Evaluation*) i BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) [22].

Również u chorych z objawami dławicy piersiowej i z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca (NYHA I i II) stosowanie suchego wyciągu etanolowego (60 mg 1 x/dobę przez 6 tygodni zamiennie z placebo) spowodowało znamienne zwolnienie częstości serca i obniżenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie tolerancji wysiłkowej, zmniejszenie częstości objawów duszności, podniesienie jakości życia, a także zwiększenie łaknienia. Znamiennej poprawie uległa także jakość snu [23].

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo przeprowadzonym u 136 chorych z niewydolnością serca (NYHA II) oceniano skuteczność terapeutyczną preparatu zawierającego suchy wyciąg etanolowy z liści i kwiatostanu głogu w dobowej dawce 160 mg. Analiza stanu zdrowia 129 chorych po 8 tygodniach terapii wykazała zmniejszenie objawów niewydolności serca, zwłaszcza duszności i obrzęków w grupie otrzymującej preparat głogu. Stwierdzono usprawnienie czynności serca u 59% chorych w porównaniu z 44% chorych z grupy placebo [24]. Wyniki tego badania klinicznego były zgodne z rezultatami wcześniejszego badania pilotażowego przeprowadzonego u 7 chorych [25].

Analiza stanu zdrowia 129 chorych po 8 tygodniach terapii wykazała zmniejszenie objawów niewydolności serca, zwłaszcza duszności i obrzęków w grupie otrzymującej preparat głogu.

W badaniu klinicznym z grupą placebo przeprowadzonym u 40 chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca (NYHA II) oceniano wpływ 4-tygodniowej terapii preparatem zawierającym suchy wyciąg etanolowy z liści i kwiatostanu głogu (3 x 900 mg/dobę) [26]. Stosowanie preparatu znamienne zwiększyło objętość frakcji wyrzutowej lewej komory w spoczynku z 40,18% do 43,5%, a po próbie wysiłkowej z 41,51% do 46,56%. Obniżeniu uległo również ciśnienie tętnicze w stanie spoczynku – z 136,5/87,5 mmHg do 134/83,5 mmHg oraz po próbie wysiłkowej: z 188,42/98,16 mmHg do 176,84/95,53 mmHg. Obserwowano także istotne zwiększenie tolerancji wysiłkowej z 703,75 W x min do 772,11 W x min, bez wpływu na czynność serca.

Opublikowane w 2008 r. wyniki retrospektywnej analizy danych badania HERB CHF, w którym uczestniczyło 120 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością serca (NYHA II-IV) wykazały, że przyjmowanie wyciągu z liści i kwiatostanu głogu przez 6 miesięcy nie hamuje jednak postępu choroby [27].

Inne randomizowane badanie kliniczne z udziałem 120 pacjentów (≥ 18 r.ż.) z przewlekłą niewydolnością serca (NYHA II i III) otrzymujących konwencjonalną terapię nie wykazało poprawy po 6-miesięcznym stosowaniu wyciągu z liści i kwiatostanu głogu (2 x 450 mg/dobę). Analizy dokonano na podstawie 6 min testu marszu, na podstawie kwestionariusza oceniającego jakość życia, oceny objawów niewydolności serca bazującej na 7-punktowej skali Likerta oraz oceny ryzyka zgonu na podstawie *Heart Failure Survival Score*. Nie stwierdzono istotnych różnic mię-

dzygrupowych w zakresie profilu neurohormonów w surowicy (noradrenalina – NA, mózgowy peptyd natriuretyczny – BNP), markerów stresu oksydacyjnego ($F_2\alpha$ 8-izoprostan) i wykładników procesu zapalnego (białko C reaktywne – CRP). Jednocześnie obserwowano znacznie więcej niekardiologicznych działań niepożądanych w grupie otrzymującej preparat głogu, choć ogólnie preparat był dobrze tolerowany [28].

Oceniano także skuteczność terapeutyczną suchego wyciągu etanolowego (2 lub 3 tabl. 3 x/dobę) u 102 chorych z niewydolnością serca pochodzenia niedokrwiennego lub nadciśnieniowego (NYHA II i III) w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo [29]. Większość chorych otrzymywała ponadto inne leki objawowe oraz antyarytmiczne, nie stosowano jednak leków hipotensyjnych, w tym moczopędnych. W grupie chorych otrzymujących preparat głogu po 6-tygodniowej terapii wiele wskaźników hemodynamicznych uległo poprawie (u 77% vs 49% przyjmujących placebo). Jednak znamiennej poprawę stanu klinicznego uzyskano tylko u chorych w klasie II NYHA i wiązała się ona ze zmniejszeniem nasilenia objawów: bezdechu, uczucia kołatania serca i obrzęków. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w zapisach elektrokardiograficznych, jednak ocena radiologiczna wykazała zmniejszenie objawów niewydolności serca u 82% chorych w grupie otrzymującej preparat głogu, w porównaniu z 45% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym na 140 starszych pacjentach z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową (HF-

PEF: EF > 40% i NT-proBNP <450 ng/ml), w grupie otrzymującej 2 x 450 mg standaryzowanego suchego wyciągu etanolowego z liści i kwiatostanów głogu stwierdzono istotną poprawę czasu pokonywania dystansu 2 km po 8 tygodniach ćwiczeń wytrzymałościowych. Opisano także tendencję do zmniejszenia się objawów niewydolności serca oraz zmniejszenie zapotrzebowania wysiłkowego na tlen w ocenie pulsoksymetrycznej [30]. Stosowany trening wytrzymałościowy (2 x w tygodniu 90-minutowe sesje treningowe) był bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów.

U 85 chorych z niewydolnością serca (NYHA II) w wieku $61,1 \pm 10,8$ lat badano skuteczność terapeutyczną suchego wyciągu metanolowego w dawce

100 mg 3 x/dobę. W trakcie badania chorzy otrzymywali równocześnie leki o działaniu moczopędnym. Oceny skuteczności terapeutycznej badanego preparatu dokonywano poprzez monitorowanie parametrów hemodynamicznych przed i po próbie wysiłkowej (częstość pracy serca, ciśnienie tętnicze) oraz na podstawie samooceny chorych. Po 4-tygodniowej terapii obserwowano jedynie tendencję zwiększenia tolerancji na wysiłek oraz zmniejszenie objawów niewydolności serca w stosunku do grupy placebo, co autorzy tłumaczą niskim dawkowaniem wyciągu. Tylko dwóch chorych otrzymujących preparat głogu zgłosiło działania niepożądane: bóle migrenowe, nudności i kołatanie serca [31].

W przeprowadzonym u 78 chorych z przewlekłą niewydolnością serca (NYHA II) randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo badano skuteczność terapeutyczną i bez-

W badaniu klinicznym, w grupie chorych otrzymujących preparat głogu po 6-tygodniowej terapii ocena radiologiczna wykazała zmniejszenie objawów niewydolności serca u 82% chorych.

pieczeństwo stosowania preparatu suchego wyciągu metanolowego [32]. 40 chorych otrzymywało 3 x/dobę 200 mg wyciągu. Po 8-tygodniowej terapii w grupie badanej stwierdzono znaczne zwiększenie tolerancji wysiłku w porównaniu z grupą placebo oraz obniżenie ciśnienia tętniczego i częstości serca. Subiektywna ocena skuteczności preparatu była pozytywna. Nie opisano żadnych działań niepożądanych. W randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu otwartym przeprowadzonym przez

940 lekarzy wśród 3664 chorych z przewlekłą stabilną niewydolnością serca NYHA I i II badano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania 3 x/dobę 200 mg suchego wyciągu metanolowego z głogu [33]. Ocena stanu chorych dokonana po 4- i 8-tygodniowej terapii wykazała zwiększenie tolerancji wysiłku z 93 W do 109,7 W oraz obniżenie ciśnienia tętniczego i częstości serca (ze 117,0 mmHg/min x 100 do 105,7 mmHg x 100). Subiektywna ocena chorych dotycząca skuteczności preparatu w znoszeniu objawów charakterystycznych dla niewydolności serca, m.in. łatwości męczenia, duszności wysiłkowej i nocnej, była również bardzo pozytywna. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych.

W innym randomizowanym badaniu klinicznym z grupą placebo, przeprowadzonym u 72 chorych z niewydolnością serca (NYHA II), otrzymujących suchy wyciąg metanolowy przez 8 tygodni w dawce 300 mg, 3 x/dobę łącznie z lekami moczopędnymi, wykazano usprawnienie funkcji układu krążenia u 86% chorych [34]. Objawów niepożądanych nie zarejestrowano.

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą i grupą

placebo, oceniające skuteczność terapeutyczną standaryzowanego wyciągu z liści i kwiatostanu głogu, przeprowadzono u 232 chorych z przewlekłą, stabilną niewydolnością serca (NYHA III) [35]. Włączeniu podlegali chorzy leczeni uprzednio lekami moczopędnymi lub małymi dawkami ACEI.

Po 4-tygodniowej fazie wstępnej (placebo, triamteren i hydrochlorotiazyd) pacjentów losowo przydzielono do 3 grup: 450 mg lub 900 mg wyciągu z głogu 2 x/dobę oraz placebo. Po

16 tygodniach terapii stwierdzono znaczne zwiększenie tolerancji wysiłku w grupie chorych otrzymujących wyższą dawkę wyciągu. Nasilenie i częstość występowania typowych objawów towarzyszących niewydolności serca: szybkiego męczenia i duszności, oceniane przez chorych, uległo znaczącemu zmniejszeniu w obu grupach otrzymujących wyciąg z głogu względem grupy placebo. Skuteczność terapeutyczna określona na podstawie skali von Zerssen a oraz subiektywnej oceny badaczy i chorych była znacznie częściej oceniana jako bardzo dobra w grupach otrzymujących preparat. Dwa razy więcej działań niepożądanych zarejestrowano w grupie placebo w porównaniu do grup leczonych. Około 10% chorych otrzymujących placebo skarżyło się na zawroty głowy, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących wyciąg z liści i kwiatostanu głogu częstość działań niepożądanych nie przekraczała 4,3%.

Wcześniejsze badanie porównawcze przeprowadzone przez tego samego autora u 132 chorych wykazało brak różnic terapeutycznych pomiędzy stosowaniem kaptoprilu i suchego wyciągu metanolowego głogu [36].

Po 8-tygodniowej terapii w grupie chorych otrzymujących suchy wyciąg metanolowy z głogu stwierdzono znaczne zwiększenie tolerancji wysiłku w porównaniu z grupą placebo oraz obniżenie ciśnienia tętniczego.

We wstępnej fazie badania chorzy otrzymywali przez pierwszy tydzień 300 mg wyciągu oraz kaptopril 6,25 mg/dobę. Następnie przez dalsze 7 tygodni grupa badana otrzymała 3 x 300 mg/dobę wyciągu, a druga grupa stosowała kaptopril 3 x 12,5 mg/dobę. Po zakończeniu 8-tygodniowej terapii statystycznie znamienne wzrosła tolerancja maksymalnego wysiłku w obu grupach leczonych, w grupie otrzymującej suchy wyciąg metanolowy z 83 do 97 W, a w grupie otrzymującej kaptopril z 83 do 99 W. Częstość występowania i nasilenie objawów niewydolności serca w obu grupach zmniejszyły się o połowę. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych po stosowaniu preparatu głogu, jedynie w grupie otrzymującej kaptopril jeden chory został wyłączonej z powodu takich działań.

W randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo, przeprowadzonym u 40 chorych z niewydolnością serca (NYHA II), oceniano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania wyciągu z liści i kwiatostanu głogu 3 x 80 mg/dobę [37]. Chorzy w czasie badania otrzymywali ponadto glikozydy nasercowe i leki moczopędne. Oceniano tolerancję maksymalnego wysiłku oraz współczynnik obciążenia: częstość serca x skurczowe ciśnienie tętnicze x 10⁻², obliczany w spoczynku przed próbą wysiłkową oraz po próbie. Po 12-tygodniowej terapii stwierdzono znamienne zwiększenie tolerancji wysiłkowej w grupie leczonej preparatem zawierającym wyciąg o 10,8%, podczas gdy w grupie placebo obserwowano zmniejszenie tolerancji wysiłkowej o 16,9%. Zanotowano jednak znamienne różnicę wartości współczynnika obciążenia: zmniejszenie

w grupie badanej o 14,4 mmHg/s (26,8%) oraz o 1,3 mmHg/s (2,7%) w grupie placebo. Nie odnotowano działań niepożądanych.

Trwające 6 miesięcy otwarte prospektywne badanie kohortowe z udziałem 711 chorych z wczesnym stadium niewydolności serca NYHA II oceniało korzyści terapeutyczne wynikające z łącznego stosowania standaryzowanego wyciągu etanolowego (900 mg/dobę) z lekiem syntetycznym na tle grupy otrzymującej tylko leki syntetyczne [38]. Po 6 miesiącach terapii znamienne zmniejszeniu uległa liczba stosowanych leków: inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków moczopędnych, azotynów, glikozydów nasercowych, molsidominy oraz antagonistów wapnia w grupie chorych otrzymujących dodatkowo wyciąg z głogu, w porównaniu do kohorty kontrolnej. Istotnie zmniejszyło się także nasilenie objawów niewydolności serca (zmęczenie, duszność, uczucie kołatania serca) w porównaniu z kohortą kontrolną. Odnotowano również poprawę jakości życia oraz zmniejszenie bezpośrednich kosztów terapii, zwłaszcza tych wynikających z hospitalizacji. Koszty hospitalizacji w grupie otrzymującej wyciąg wynosiły średnio 469 euro, podczas gdy w kohorcie kontrolnej 1086 euro.

Dwuletnie badanie kohortowe u 952 chorych z niewydolnością serca wykazało redukcję objawów klinicznych niewydolności serca (zmęczenie, duszność, uczucie kołatania serca) w grupie otrzymującej wyciąg głogu.

Trwające 2 lata prospektywne, otwarte porównawcze badanie kohortowe, przeprowadzone u 952 chorych z niewydolnością serca (NYHA II), oceniające skuteczność terapeutyczną etanolowego wyciągu z głogu (450 mg/dobę) w monoterapii lub w połączeniu z dotychczas stosowanymi lekami, wykazało redukcję objawów klinicznych niewydolności serca (zmęczenie, duszność, uczucie kołatania serca) w grupie otrzymującej wyciąg głogu [39].

Osiągnięciem złożonej terapii było również ograniczenie stosowania innych leków, np. inhibitorów konwertery angiotensyny: u 36% vs 54% w grupie kontrolnej, glikozydów nasicowych: 18% vs 37%, leków moczopędnych: 49% vs 61%, beta adrenolityków: 23% vs 33%. Wyniki tego badania wskazują na wyraźne korzyści terapeutyczne, a także ekonomiczne związane ze stosowaniem wyciągu głogu.

Wyciągi ze świeżych owoców głogu

W randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i grupą placebo, przeprowadzonym u 143 chorych z przewlekłą niewydolnością serca (NYHA II), badano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania wyciągu ze świeżych owoców głogu *Crataegus monogyna* i *Crataegus oxyacantha* [40]. Po 8 tygodniach terapii stwierdzono zwiększenie o 8,3 W tolerancji wysiłkowej w grupie otrzymującej 30 kropli preparatu 3 x/dobę, które przewyższało działanie placebo.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupą placebo, przeprowadzonym u 88 chorych z niewydolnością serca (NYHA II), analizowano skuteczność terapeutyczną standaryzowanego wyciągu etanolowego ze świeżych owoców głogu (standaryzowany na 300 mg oligomerycznych procyjanidyn) [41]. Pacjenci otrzymali 3 x 25 kropli/dobę preparatu, natomiast grupa placebo odpowiednią objętość 60% alkoholu etylowego. Po 6 i 12 tygodniach terapii stwierdzono znamienne podwyższenie progu w próbie wysiłkowej o 38,9 s vs placebo, zmniejszeniu wskaźnik duszności o 11% (w grupie placebo tylko o 4%) na podstawie wizualnej skali analogowej oraz poprawę jakości życia ocenianą kwestionariuszem Minnesota (z 30,6 do 44,1).

Preparaty złożone głogu

Badano również skuteczność preparatów złożonych u chorych z niewydolnością serca. W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą i grupą placebo, przeprowadzonym u 53 chorych z dusznością czynnościową (NYHA II), oceniano skuteczność terapeutyczną płynnego wyciągu głogu i męczyńnicy (260 mg *Crataegi herba cum flore*, 40 mg *Crataegi fructus*, 140 mg *Passiflorae herba* i 0,27 g alkoholu w 1 ml) [42]. Dobowa dawka 6 ml wyciągu była równoważna dawce 15 mg witeksyny i 28 mg procyjanidyn. W wyniku 6-tygodniowej terapii stwierdzono znamienne zwiększenie tolerancji wysiłkowej w grupie badanej, obniżenie ciśnienia tętniczego, zwolnienie częstości serca, obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (8%), LDL (12%) oraz obniżenie stosunku cholesterolu/HDL w porównaniu z grupą placebo. Subiektywne dolegliwości (objawy duszności) uległy redukcji zarówno w grupie badanej (o 40%), jak i grupie placebo (30%). W grupie badanej u dwóch chorych zanotowano działania niepożądane: objawy duszności, zmęczenie oraz łagodne wysypki plamkowe dłoni, które pojawiły się w ostatnich 10 dniach terapii.

W kontrolowanym, randomizowanym krzyżowym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u 63 chorych z niewydolnością serca i zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych, oceniano skuteczność terapeutyczną preparatu złożonego z wyciągu z liści i owoców oraz dodatku pentaerytrytolu [43]. Chorzy otrzymywali przez 5 tygodni 2 razy dziennie 10 mg wyciągu z liści głogu, 40 mg wyciągu z owoców głogu oraz 30 mg pentaerytrytolu. Po 5 tygodniach terapii chorzy otrzymali tylko pentaerytrytol (30 mg, 2 x/dobę). Do ostatecznej analizy włączono 54 chorych otrzymujących równocześnie glikozydy nasicowe. U 25% chorych stwierdzono znamienne

ną skuteczność łącznego stosowania wyciągów z głogu i pentaerytrytolu, w porównaniu do monoterapii pentaerytrytolem.

Porównawcze badanie kliniczne z grupą placebo przeprowadzono u 40 chorych z czynnościowymi zaburzeniami funkcji układu krążenia (zaburzenia pamięci, zawroty głowy, ziębnięcie dłoni i stóp) w wieku 44-74 lat, oceniając skuteczność terapeutyczną złożonego preparatu zawierającego wyciąg z głogu (50 mg) oraz wyciąg z czosnku (150 mg). Po 60-dniowej terapii stwierdzono zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i frakcji LDL oraz obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej 3 kapsułki preparatu/dobę [44].

W otwartym wieloosrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą placebo, przeprowadzonym u 190 chorych w wieku 30-60 lat z czynnościowymi zaburzeniami funkcji układu krążenia (ICD 10, F 45.3), porównywano skuteczność terapeutyczną złożonego preparatu zawierającego wyciąg głogu i kamforę z działaniem placebo [45]. W wyniku 4-tygodniowej terapii stwierdzono zmniejszenie: objawów związanych z czynnościowymi zaburzeniami funkcji serca, zmęczenia, bólu stawów, bólów uciskowych w grupie chorych otrzymujących 20 kropli preparatu 3 x/dobę.

Przeciwwskazania i środki ostrożności

Preparaty z głogu należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku ze względu na ryzyko nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi oraz u chorych z nadwrażliwością na rośliny z rodziny *Rosaceae*.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży oraz przechodzenia składników przetworów głogu do mleka nie należy zalecać ich stosowania zarówno w czasie ciąży, jak i podczas laktacji.

Nie jest wskazane podawanie preparatów głogu osobom poniżej 18 r.ż.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu innych leków wpływających na układ sercowo-naczyniowy (np. glikozydów nasercowych czy leków wpływających na kurczliwość naczyń krwionośnych) ze względu na możliwość występowania interakcji.

Interakcje

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu innych leków stosowanych w niewydolności serca oraz leków hipotensyjnych, ponieważ ich działanie może ulec nasileniu.

Cukierki głogowe Reutter

Z ponad stuletnim doświadczeniem firma Reutter jest producentem wyróżnionych przez Fundację Rozwoju Kardiologii w Zabrze cukierków głogowych zawierających naturalny ekstrakt z liści i kwiatów głogu, który wspiera funkcjonowanie pracy serca i regulację krążenia krwi.

Cukierki głogowe firmy Reutter to 100% jakości i wspaniały smak.

Dostępne w aptekach i zielarniach.



Z uwagi na zawartość flawonoidów preparaty głogu mogą zmieniać aktywność glikoproteiny-P, a tym samym wpływać na farmakokinetyczne parametry digoksyny [46]. Wyciąg z głogu podawany łącznie z kwasem adenylowym u chorych z niewydolnością krążenia zwiększał działanie digoksyny. Ponadto stwierdzono zmniejszoną toksyczność digoksyny, digitoksyny i strofantyny, co może wynikać z mechanizmu antyarytmicznego związanego z przedłużeniem okresu refrakcji.

W badaniach przeprowadzonych na izolowanych sercach świnek morskich wykazano, że przetwory głogu nasilają inotropowe działania glikozydów nasercowych zawartych w *Adonis vernalis*, *Convallaria maialis*, *Digitalis purpurea* i *Digitalis lanata* [47].

Mimo szeregu publikowanych danych dotyczących potencjalnych interakcji przetworów głogu z glikozydami nasercowymi [48-50], randomizowane, krzyżowe badanie kliniczne, przeprowadzone u 8 zdrowych ochotników, nie wykazało znaczącego wpływu podawania preparatu głogu na efekty działania digoksyny [51]. Aby obniżyć dawkę glikozydów i potencjalną ich toksyczność, zaleca się stosowanie przetworów z głogu łącznie z glikozydami nasercowymi [52].

Na podstawie pojedynczych doniesień przedklinicznych i klinicznych uważa się, że preparaty głogu mogą potęgować działanie środków obniżających stężenie cholesterolu w surowicy oraz działanie leków hipotensyjnych [32].

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* na izolowanej tętnicy krezkowej szczura wykazano antagonizm alkoholowego wyciągu z głogu wobec kurczącego mięśnie gładkie działania fenylefryny oraz innych agonistów receptorów α -adrenergicznych [53].

Działania niepożądane

Wszystkie dotąd uzyskane dane wskazują na rzadkie występowanie poważnych działań niepożądanych po stosowaniu preparatów z głogu [7].

W opublikowanym obszernym przeglądzie systematycznym dwa międzynarodowe zespoły badaczy, opierając się na danych dostarczonych przez 8 producentów i informacjach pochodzących z baz danych (MEDLINE, EMBASE, AMED, The Cochrane Library, the UK National Research Register i US ClinicalTrials.gov.) oraz innych danych literaturowych, przeprowadziły analizę profilu działań niepożądanych wywołanych przez produkty lecznicze zawierające głąg [54]. Oceniano badania kliniczne, w których stosowano tylko monopreparaty w zakresie dawek od 160 do 1800 mg przez 3 do 24 tygodni. Przy założeniu określonych kryteriów włączenia oceniono dane pochodzące z 24 badań klinicznych obejmujących 5577 chorych. Najczęściej stosowanymi preparatami głogu były: standaryzowany suchy wyciąg etanolowy WS 1442 (18,75% oligomerycznych procyjanidyn) oraz metanolowy LI 132 (2,25% flawonoidów). Stwierdzono jedynie 8 przypadków poważnych działań niepożądanych, w większości związanych ze stosowaniem wyciągu LI 132. U 166 chorych obserwowano w większości łagodne lub umiarkowane działania niepożądane, np. dreszcze, bóle i zawroty głowy, bóle migrenowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i kołatania serca.

Opisano przypadek nadwrażliwości z objawami pokrzywki, obrzękiem powiek oraz łzawieniem występującymi bezpośrednio po bliskim kontakcie z *Crataegus monogyna*, które ustąpiły samoistnie po kilku godzinach [55].

Reasumując, stosowanie wyciągu z głogu niesie ze sobą niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Podsumowanie

Prace przeglądowe z zakresu badań przedklinicznych i klinicznych dotyczące mechanizmów działania, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania przetworów z głogu świadczą o możliwościach ich wykorzystania również we współczesnej terapii niewydolności serca. Preparaty nie zastąpią klasycznego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, zalecanego przez prowadzących lekarzy i konsultujących kardiologów, ale mogą stanowić uzupełnienie terapii.

Należy jednak zauważyć, iż przy mnogości gatunków głogu i odmiennym składzie aktywnych substancji (zarówno pomiędzy gatunkami, jak i pomiędzy poszczególnymi produktami farmakopealnymi), należy dotożyć szczególnych starań (tak jak przy wszystkich produktach pochodzenia roślinnego), aby w ocenie skuteczności klinicznej porównywać ze sobą odpowiednio standaryzowane substancje. Przykładem może być opisywane od czasów starożytnych przeciwbólne i przeciwzapalne działanie preparatów z głogu śródziemnomorskiego (*Crataegus orientalis*) [17] oraz analizowane w tej pracy wyniki badań klinicznych nad kardiotropowym działaniem przetworów głogów jednoszyjkowego (*Crataegus monogyna*) i dwuszyjkowego (*Crataegus oxyacantha*), których działanie antynocyceptywne dotąd na przykład nie było badane ani opisywane.

O potencjalnej skuteczności terapeutycznej preparatów głogu świadczą opracowania przeglądowe, metaanalizy, a także kazuistyczne opisy zaawansowanej niewydolności serca, w których stosowanie preparatów z głogu okazało się korzystne [56-58]. Metaanaliza przedstawiona przez Pittlera i wsp., zgodna ze stanowiskiem zespołu Cochrane'a, potwierdziła, że preparaty głogu są dobrze tolerowa-

ne i skuteczne jako środki wspomagające leczenie niewydolności serca w klasach I i II wg NYHA [56,57,59].

Jednak wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą – SPICE (*Survival and Prognosis: Investigation of Crataegus Extract* WS 1442 in CHF) nie potwierdziło korzystnego wpływu preparatów głogu podawanych łącznie z konwencjonalną terapią na przeżywalność w grupie pacjentów z HF-REF (LVEF \leq 35%) [60,61]. Również systematyczny przegląd skuteczności leków pochodzenia roślinnego w terapii nadciśnienia tętniczego nie potwierdził skuteczności preparatów głogu w tym schorzeniu [62].

Na podstawie aktualnej wiedzy i dostępnych wytycznych (ESC 2012, EMA/CHMP/87576/2013) Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* EMA) przedstawiła stanowisko o braku udowodnionej skuteczności terapeutycznej preparatów głogu. Wyniki badań farmakodynamicznych przeprowadzonych na zwierzętach oraz badań klinicznych mogą wspomagać wiarygodność tradycyjnego stosowania preparatów pozyskiwanych z liści i kwiatostanów jedynie dla tymczasowego złagodzenia objawów dolegliwości sercowych. Badania przedkliniczne sugerują złożony mechanizm działania głogu na układ sercowo-naczyniowy, obejmujący poprawę przepływu wieńcowego oraz kurczliwości mięśnia sercowego, a także korzystny wpływ na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową. Efekty te są spowodowane głównie zmianą aktywności lipaz w tkance mięśniowej i tłuszczowej, hamowaniem aktywności fosfodiesterazy, enzymu konwertującego angiotensynę, hamowaniem pompy Na^+/K^+ oraz wpływem na syntezę tlenu azotu [63].

Mimo że wieloośrodkowe badanie SPICE nie dowiodło wpływu preparatów głogu na przeżywalność chorych z niewydolnością ser-

ca, istnieją dane kliniczne wskazujące na to, że przetwory z głogu zmniejszają nasilenie dolegliwości związanych z tym schorzeniem, pozwalając na zmniejszenie częstości wizyt u lekarza, liczby dodatkowo przepisanych leków i – co za tym idzie – obniżenie kosztów terapii.

Jak zaznaczono we wstępie, heterogeniczne tło niewydolności serca i odmienna patofizjologia jej dwóch głównych postaci (HF-REF i HF-PEF) wymagają odmiennego podejścia i zastosowania zindywidualizowanego leczenia (po uprzednim postawieniu rozpoznania m.in. na podstawie oceny echokardiograficznej przez kardiologa).

W większości przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie stosowano takiego rozróżnienia, zatem zaobserwowane różnice i uzyskane wyniki mogą dawać niepełny obraz możliwego działania klinicznego preparatów głogu. Przeprowadzenie kolejnych badań na dokładniej scharakteryzowanych i większych liczebnie grupach pacjentów może pozwolić na ustalenie wskazań do stosowania preparatów głogu u rosnącej grupy chorych z niewydolnością serca.

Piśmiennictwo:

1. McMurray i wsp. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok, *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. II: 101–176
2. Pfeil T, Rychlik R, Daniel D, Habs M, Klapper HG, Böhm M. Socioeconomic relevance of treatment of chronic heart failure stage II with *Crataegus* extract WS 1442 – one-year-results of a prospective pharmaco-economic study. *Value in Health* 2001; 4:109–110.
3. Keser S, Celik S, Turkoglu S, Yilmaz Ö, Turkoglu I. The investigation of some bioactive compounds and antioxidant properties of hawthorn (*Crataegus monogyna* subsp. *monogyna* Jacq.). *J Intercult Ethnopharmacol.* 2014; 3(2):51–5.
4. Hellenbrand N, Sendker J, Lechtenberg M, Peterleit F, Hensel A. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Fitoterapia.* 2015; 104:14–22.
5. Gundogdu M, Ozrenk K, Ercisli S, Kan T, Kodad O, Hegedus A. Organic acids, sugars, vitamin C content and some pomological characteristics of eleven hawthorn species (*Crataegus* spp.) from Turkey. *Biol Res.* 2014; 47:21.
6. Kuczkowiak U, Peterleit F, Nahrstedt A. Hydroxycinnamic Acid Derivatives Obtained from a Commercial *Crataegus* Extract and from Authentic *Crataegus* spp. *Sci Pharm.* 2014; 82(4):835–46.

7. EMA, European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp., folium cum flore. EMA/HMPC/159076/2014.
8. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. *Folium cum Flore Crataegi.* WHO Geneva 1999, Vol. 1, 66–82.
9. Chang Q, Zuo Z, Ho WK, Chow MS. Comparison of the pharmacokinetics of hawthorn phenolics in extract versus individual pure compound. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45:106–112.
10. ESCOP. Monographs on the Medicinal Use of Plant Drugs. *Crataegi folium cum flore.* Hawthorn Leaf and Flowers. European Scientific Cooperative on Phytotherapy 2003: 98–106.
11. Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SM. Polyphenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients.* 2015; 7(9):7708–28.
12. Schwinger RHG, Pietsch M, Frank K, Brixius K. *Crataegus* special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35:700–707.
13. Sharifi N, Souri E, Ziai SA, Amin G, Amanlou M. Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013, 21:74.
14. Brixius K, Williams S, Tossios P, Mehlhorn U, Schwinger RH. *Crataegus* spezial extrakt WS 1442 induces an endothelial-dependent, NO mediated vasorelaxation in rat aorta and human arteria mammaria. Three-dimensional echocardiography: new developments/Regulation of endothelial function: from bench to clinics. *Current Opinion in Cardiology* 2001; P1681, 316.
15. Alp H, Soner BC, Baysal T, Sahin AS. Protective effects of Hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) extract against digoxin-induced arrhythmias in rats. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(12):970–5.
16. Zhang Z, Ho WK, Huang Y, Chen ZY. Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol-7- α -hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase. *Food Res Internat.* 2002; 35:885–891.
17. Bor Z, Arslan R, Bektaş N, Pırlıdar S, Dönmez AA. Antinociceptive, antiinflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Crataegus orientalis* leaves, *Turk J Med Sci* 2012; 42 (2): 315–324.
18. Rajalakshmi K, Gurumurthi P, Devaraj SN. Effect of eugenol and tincture of *crataegus* (TCR) on in vitro oxidation of LDL + VLDL isolated from plasma of non-insulin dependent diabetic patients. *Indian J Exp Biol.* 2000; 38: 509–511.
19. Sarrafzadegan N, Sajadi F, Mohammadifard N. Antihyperlipidemic effect of *crataegus curvisepala* lind. *Atherosclerosis* 1998; 136 (Suppl 1):S35.
20. Fan C, Yan J, Qian Y, Wo X, Gao L. Regulation of lipoprotein lipase expression by effect of hawthorn flavonoids on peroxisome proliferator response element pathway. *J Pharmacol Sci.* 2006; 100:51–58.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Corresponding author
Jerzy Tyszkiewicz
jerzy.tyszkiewicz@wum.edu.pl