

PHYTOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE METHOD TO SUPPORT TREATMENT OF HYPERTENSION

(Org. Fitoterapia jako alternatywna metoda
wspomagająca leczenie nadciśnienia)

WYKURZ Piotr, MUSZYŃSKA Bożena

*Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College,
Kraków, Poland*

Abstract

Hypertension is a dangerous chronic disease; it is the most common cause of death in Poland, Europe and the United States. In Poland, the estimated number of people with hypertension is about 36%. The development of this disease is progressive, a large proportion of people are unaware of their disease in the early stages.

The use of basic recommendations for the prevention of hypertension i. e. stopping smoking, limiting alcohol intake and weight gain, increasing physical activity, limiting salt intake and changing eating habits can effectively lower blood pressure by 20-50 mm Hg. Such a considerable effect can significantly help a person with grade 2 hypertension (160-179 / 100-109 mm Hg).

Phytotherapy is the branch of medicine that uses plants for medicinal purposes. Active compounds contained in plant raw materials can be used in heart and vascular diseases. They exhibit anti-arrhythmic, hypotensive, dilate peripheral, cerebral, coronary vessels, improving lipid profile, antioxidant, vasoprotective, antiplatelet, anti-inflammatory, immunostimulatory and diuretic. They exhibit negative chronotropic, but dromotropic and inotropic positive activity. Phytotherapy can be used as an alternative method to support the treatment of hypertension. In combination with basic preventive recommendations, it can delay the treatment by synthetic drugs for a very long time. It is therefore worth using herbs and their blends to improve the quality of our lives.

Key words: hypertension, medicinal plants in hypertension, phototherapy, prophylactic of hypertension

Corresponding author: Bożena Muszyńska, e-mail: muchon@poczta.fm

Najważniejsze grupy związków czynnych mających znaczenie we wspomaganiu leczenia nadciśnienia tętniczego

Alkaloidy są związkami występującymi głównie w roślinach; w większości są to związki o charakterze zasadowym; wykazują działanie biologiczne; ich struktura podstawowa zawiera azot w pierścieniu heterocyklicznym. Alkaloidy wywodzą się w szlakach metabolicznych z aminokwasów lub ich pochodnych np. amin.

Ze względu na znaczenie w fitoterapii wspomagania leczenia NT zaliczamy np. następujące alkaloidy:

Alkaloidy indolowe: np. rezerpina, winkamina, wincyna, winkanoryna, ajmalina, które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie BP

Alkaloidy izochinolinowe mające w cząsteczce wbudowany rdzeń chinoliny, a wykazujące

działanie przeciwyrtmiczne oraz eliminujące migotanie przedsionków.

Alkaloidy purynowe (np. teobromina, teofilina, kofeina) pochodne puryn, zbudowane z części pirymidynowej i imidazolowej (1).

Antocyjany są związkami fenolowymi o charakterze glikozydowym. Są barwnikami (różowe, czerwone, fioletowe, niebieskie) kwiatów, liści i owoców. Wykazują działanie antyoksydacyjne, wazoprotekcyjne (ochraniają strukturę naczyń krwionośnych) oraz wzmacniają ukrwienie tętnówki oka (1).

Flawonoidy są to barwniki roślinne, których aglikon składa się z 15 atomów węgla tworząc dwa pierścienie benzenowe. Flawonoidy są substancjami stałymi najczęściej w kolorze żółtym lub bezbarwnym. Mają zdolność wzmacniania ścian naczyń kapilarnych oraz przepływu wieńcowego. Działają moczopędnie, hipotensyjnie,

antyagregacyjnie, przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwwrzdowo, antyoksydacyjnie, kardioprotekcyjnie, przeciwnowotworowo, naczynioochronnie, rozkurczają mięśnie gładkie naczyń krwionośnych oraz mają protekcyjny wpływ na wątrobę. Flawonoidy występują w postaci glikozydów (połączenie z cukrem). Ze względu na zróżnicowaną budowę wyróżniamy flawony, flawonole, izoflawony, dihydroflawonole, flawanony, flawany, antocyjanidyny, chalkony (2).

Garbniki są to bezazotowe związki naturalne, mające charakter polifenoli, rozpuszczające się w wodzie oraz tworzące trwałe połączenia z białkami. Garbniki dzielą się na hydrolizujące: pochodne kwasu elagowego i galusowego oraz niehydrolizujące: katechinowe będące prekursorami barwników soku komórkowego (antocyjany). Garbniki wykazują działanie ściągające, przeciwzapalne, przeciwbiegunkowe (3).

Glikozydy nasercowe charakteryzują się bezpośrednim działaniem na mięsień sercowy, są najważniejszymi związkami w leczeniu niewydolności mięśnia sercowego. Ich cechą charakterystyczną jest działanie inotropowe dodatnie (wzmacniają siłę skurczu serca), chronotropowe ujemne (wydłużają czas pomiędzy skurczami) czyli zwiększanie pojemności wyrzutowej serca i zwalnianie tętna. W wyniku działania glikozydów nasercowych serce pracuje bardziej ekonomicznie, a ciśnienie tętnicze zostaje obniżone. Aktywność biologiczna poszczególnych glikozydów nasercowych zależy od ich stopnia wchłaniania z przewodu pokarmowego, szybkości wydalania z organizmu, stopnia kumulacji oraz zdolności wiązania się z albuminami osocza. Najsilniej wchłaniają się (z przewodu pokarmowego) i kumulują glikozydy naparstnicy purpurowej. Glikozydy nasercowe dzielimy ze względu na budowę na:

karednolidowe – posiadają pięciocłonowy pierścień laktonowy z jednym wiązaniem nienasyconym (m.in. digitoksyna, digitoksygenina, digoksyna, uabagenina, strofantyna G, cymaryna, gitoksygenina)

bufadienolidowe – posiadają sześciocłonowy pierścień laktonowy z dwoma wiązaniami nienasyconymi (m.in. scylarenina, glukosylaren A, scylaren A, proscylarydyna A, scylirozdy, helebryna) (4).

Kumaryny są pochodnymi benzo- α -piroenu, występują w roślinach w postaci wolnej lub związanej jako glikozyd. Związki kumarynowe

wykazują działanie przeciwzakrzepowe, przeciwbólowe, immunostymulujące, hipotensyjne, rozszerzają naczynia wieńcowe i mózgowe, usprawniają krążenie limfatyczne i żyłowe oraz uszczelniają ściany naczyń krwionośnych. Kumaryny najczęściej występują w nasionach, owocach i korzeniach (4).

Terpeny inaczej zwane izoprenoidami są oligomerami. W zależności od ilości przyłączonych reszt izoprenowych, wyróżniamy: monoterpenoidy, seskwiterpenoidy, diterpenoidy, triterpenoidy, tetraterpenoidy oraz politerpenoidy. Izoprenoidy wykazują działanie uspokajające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwmigrenowe, hipotensyjne, przeciwnowotworowe, antyagregacyjne, wzmacniają mięsień sercowy oraz pobudzają wydzielanie soków trawiennych (4).

Wybrane surowce roślinne o właściwościach hipotensyjnych

Barwinek pospolity



Fot. 1. *Vinca minor* L.

Barwinek pospolity to krzewinka osiągająca do około 50 cm wysokości (Fot. 1). Występuje w środkowej i południowej Europie, spotykany w Polsce w lasach, zaroślach czy hodowany w ogrodach. Surowcem leczniczym barwinka jest ziele, które zawiera ponad 30 alkaloidów.

Skład chemiczny surowca

Ziele barwinka pospolitego (*Herba Vincae minoris*) zawiera alkaloidy indolowe (winkamina,

wincyna, winkanoryna), kwas ursolowy, leukoantocyjanidyny, flawonoidy, triterpeny i garbniki.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Winkamina wybiórczo i łagodnie rozszerza obwodowe naczynia krwionośne (w szczególności na naczynia mózgowe), co prowadzi do obniżenia BP bez wpływu bezpośredniego na mięsień sercowy. Winkamina jest stosowana powszechnie, jako składnik preparatów do leczenia NT. Należy zwrócić uwagę, że winkamina wykazuje właściwości synergistyczne z preparatami z miłka wiosennego, konwalii oraz głogu (5).

Inne działania i zastosowanie

Barwinek pospolity działa uspokajająco, poprawia pamięć i koncentrację u ludzi w podeszłym wieku. Ma działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe, redukuje zastoiny żylne. Jest stosowany w leczeniu retinopatii miażdżycowej oraz w zaburzeniach słuchu pochodzenia naczyniowego. Napary oraz odvary z ziela barwinka należy stosować 3 × dziennie po 30 ml, jednak zaleca się użycie gotowych preparatów z ziela, które dostępne są w aptekach (Vincamine, Vincarutine, Vincamin Ratiopharm, Vincafor, Pervincamine) (3).

Cebula morska

Cebula morska to bylina, pochodzi z rejonów Morza Śródziemnego, osiąga wysokość do 100 cm (Fot. 2). Surowcem leczniczym są wewnętrzne łuski białej odmiany cebuli morskiej. Czas zbioru przypada na sierpień, cebulę należy obrać z łusek, mięsisty środek pokroić na mniejsze kawałki i suszyć w temp. 40-50°C. Cebula morska jest lekiem znanym od starożytności (uwzględniona w papirusie Ebersa), używali ją m. in. Hipokrates i Avicenna.

Skład chemiczny surowca

Biała cebula morska (*Bulbus Scillae*) wewnętrzne łuski zawierają glikozydy nasercowe typu bufadienolidów (scylaren, proscylarydyna), kwas chelidonowy i sole mineralne.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Scylaren i proscylarydyna działają na serce inotropowo dodatnio (zwiększając siłę skurczów mięśnia sercowego) i chronotropowo ujemnie (zmniejszając częstotliwość skurczów). Dzięki tym właściwościom serce pracuje ekonomiczniej, a BP obniża się (6).



Fot. 2. *Urginea maritima* (L.) Stearn (Klearchos Kapoutsis)

Inne działania i zastosowanie

Cebula morska stosowana jest w leczeniu niewydolności mięśnia sercowego oraz w terapii zastępczej, gdy występuje nadwrażliwość lub nietolerancja na inne kardenolidy. Surowiec cebuli ma również działanie moczopędne.

Czosnek pospolity



Fot. 3. *Allium Sativum* L. (B.Muszyńska)

Czosnek to bylina lub roślina dwuletnia pochodząca ze środkowej Azji. Jest rośliną

uprawianą w ogrodach i używaną, jako przyprawa, dorasta do 100 cm wysokości. Cebula złożona jest z kilku cebulek, liście płaskie do 1 cm szerokości. Do celów leczniczych używa się świeże cebulki (tzw. „ząbki”) oraz liście czosnku (Fot. 3).

Skład chemiczny surowca

Ząbki czosnku: woda (ok. 65%), węglowodany, głównie fruktany (ok. 28%), inulina (ok. 5%), olejki eteryczne, znaczne ilości glikozydu aromatycznego alliny, metyloalliny i propyloalliny (wykazują działanie antybiotyczne tzw. Fitonocydy), błonnik, białko oraz tłuszcze. Ponadto cebule czosnku zawierają makro i mikroelementy: fosfor, potas, wapń, magnez, sód, cynk, selen, żelazo, jod, molibden, mangan. Są również źródłem witamin: A, B₁, B₂, PP oraz C (31 mg/100 g czosnku).

Liście mają zbliżony skład do cebulek, wykazują wyraźnie większą „zawartość witaminy C (100-140 mg/100g), allicynę 0,1-0,3%, i w wit. PP (7).

Zastosowanie w chorobie nadciśnienia tętniczego

Substancje czynne zawarte w czosnku pospolicie zmniejszają aktywność ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) oraz stymulują wydzielanie tlenu azotu(II), co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Według metaanalizy Ackermanna i wsp. (2001) redukcja ciśnienia skurczowego (SBP) wynosiła 3%, a rozkurczowego (DBP) 2-7%. Z kolei metaanaliza Karin Ried (2014) wykazała u ludzi z nadciśnieniem zmniejszenie SBP o 2-8 mm Hg oraz DBP o 1-6 mm Hg. Ponadto związki zawarte w cebuli czosnku usuwają wolne rodniki, hamują peroksydację tłuszczów i agregację płytek krwi. Działanie przeciwmiażdżycowe również przyczynia się do obniżenia ciśnienia krwi, ponieważ elastyczne ściany naczyń krwionośnych zmniejszają przepływ fali tętna (8).

Inne działania i zastosowanie

Czosnek ma szereg innych zastosowań: działa przeciwbakteryjnie, zwiększa odporność organizmu, ma właściwości hipoglikemiczne i przeciwmiażdżycowe. Hamuje wzrost poziomu cholesterolu LDL we krwi, działa żółciopędnie, moczopędnie, odkwaszająco i przeciw dusznikowo. Ekstraktami z ząbków czosnku możemy leczyć zaburzenia przewodzenia pokarmowego takie jak: biegunki, wzdęcia, niemyt żołądka i jelit oraz stany spastyczne.



Fot. 4. *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) i *laevigata* (Poir.)

Głóg jednoszyjkowy i dwuszyjkowy

Głóg to krzew o wysokości 5 metrów o ciernistych gałęziach, jasnozielonych liściach, białych kwiatach i czerwonych owocach (Fot.4). Występuje na brzegach lasów, w zaroślach, często jest uprawiany w ogrodach. Jest to powszechnie stosowane ziele do leczenia chorób serca i układu krążenia. Obecnie ponad 20 gatunków głogu ma zastosowanie w farmakoterapii jako leki ziołowe. Surowcem leczniczym są owoce oraz kwiatostany. Znany jest on już od 659 roku i wykorzystywany w tradycyjnej medycynie chińskiej i europejskiej medycynie ziołowej. Zbiór owoców przeprowadza się we wrześniu/październiku, gdy owoce są w pełni dojrzałe, a kwiatostany w pełni rozwinięte. Obydwa surowce można suszyć w suszarniach lub na powietrzu.

Skład chemiczny surowca

Kwiatostan głogu (*Inflorescentia Crataegi*) zawiera flawonoidy (0,5-0,8%), witeksyna i jej glikozydy, acetylocholine, choline, kumaryny, kwasy organiczne, olejek eteryczny.

Owoce (*Fructus Crataegi*) zawartość podobna do kwiatostanów dodatkowo wit. C (54 mg/100 g), β -karoten, pektyny, sole mineralne, związki azotowe, garbniki, wit. B₁, B₂, B₃, B₆.

Liście: kwas głogowy, flawony, flawonoidy, garbniki, choline i kumaryny.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Związki czynne zawarte w surowcu głogu zmniejszają opór naczyń krwionośnych, co skutkuje obniżeniem ciśnienia krwi. W badaniu klinicznym zaobserwowano spadek SBP o

10 mm Hg i DBP o 4 mm Hg, wykryto również zmniejszenie częstości przypadków arytmii i spowolnienie tętna o około 10 uderzeń na minutę (9).

Inne działania i zastosowanie

Głóg jest szczególnie polecany dla osób w wieku podeszłym, jako lek w arytmii serca, jak również w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Związki czynne głogu zapobiegają powstawaniu wysięków, wzmacniając naczynia krwionośne i błony komórkowe oraz regulują pracę nerek (działają moczopędnie). Napar z głogu jest również stosowany w bólach mięśniowych i stawowych. Ziele głogu wzmacnia siłę skurczu mięśnia sercowego oraz skraca czas pomiędzy kolejnymi skurczami, zmniejsza pobudliwość komór serca i zwiększa przewodzenie w mięśniu sercowym w układzie przewodzącym. Opisane działanie jest wykorzystywane w przypadku leczenia duszności wysiłkowej oraz bólów wieńcowych (10).

Najlepiej stosować gotowe preparaty: wyciąg (*Intractum Crataegi*) i nalewka (*Tinctura Crataegi*) (11).

Herbata chińska



Fot. 5. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze

Herbata chińska jest krzewem uprawianym od tysięcy lat w Indiach, Chinach i Japonii, dorasta do 6 m wysokości (Fot. 5). Surowcem leczniczym są liście herbaciane, z których wytwarza się herbatę czarną, czerwoną, żółtą, białą i zieloną. Liście herbaty czarnej i czerwonej poddawane są procesowi fermentacji i suszenia w efekcie dając ciemny napar. Pozostałe herbaty nie są poddawane procesowi fermentacji dzięki czemu mają

większą zawartość cennych składników odżywczych.

Skład chemiczny surowca

Liście herbaty (*Folium Theae*) zawierają alkaloidy (kofeina, teobromina, teofilina), garbniki, sole mineralne (żelazo, mangan, potas, krzem, magnez, miedź, fosfor, jod), kumaryny, flawonoidy (kwercetyna, kemferol), saponiny i olejki eteryczne.

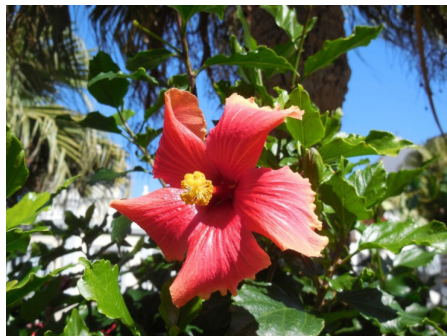
Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Największe znaczenie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego ma zielona herbata, ponieważ wykazuje ona silne właściwości przeciwutleniające, oraz reguluje zawartość substancji zwięzających naczynia krwionośne (angiotensyny II, prostaglandyny, endoteliny-1) i rozszerzających (prostacykliny, NO, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzującego-EDHF). Zielona herbata zwiększa zawartość śródbłonkowej syntazy tlenu azotu oraz zmniejsza ilość powstających reaktywnych form tlenu. Dzięki stosowaniu zielonej herbaty o średniej zawartości polifenoli wynoszącej 582,8 mg przez ponad 12 tyg. zauważono spadek SBP o 1,98 mm Hg oraz DBP o 1,92 mm Hg, (X. Peng 2014) (12). W metaanalizie Yarmolinsky (2015) zaobserwowano podobny spadek ciśnienia SBP o 2,36 mm Hg i DBP o 1,77 mm Hg (13). Badanie Garcia (2017) na szczurach wykazało spadek BP u szczurów chorych na NT o około 40 mm Hg (NT wywołane sztucznie) oraz u zdrowych o 6 mm Hg przy dawkowaniu 12 mg/kg galusanu epigallokatechiny (EGCG) codziennie przez 1 tydzień (14). Doświadczenie Onakpoya (2014) wykazało że EGCG zawarte w zielonej herbacie zmniejsza stężenie kalikreiny nerkowej oraz prostaglandyn, co prowadzi do zmniejszenia BP (15). Pozytywny wpływ na obniżenie BP ma również spożycie ekstraktu z zielonej herbaty, (Bogdański 2012). Pacjentów suplementowano przez ponad 3 miesiące 379 mg ekstraktu, SBP i DBP obniżyło się o 4 mm Hg (16).

Inne działania i zastosowanie

Alkaloidy zawarte w liściach herbaty usprawniają pracę umysłową, poprawiają koncentrację i zdolności zapamiętywania informacji. Herbata ma działanie moczopędne, żółciopędne, likwiduje niestrawność, usuwa zmęczenie. Garbniki zawarte w liściach działają przeciwbiegunkowo i przeciwbakteryjnie.

Hibiskus szczawiowy



Fot. 6. *Hibiscus sabdariffa* L.

Hibiskus to jednoroczna bylina, która dorasta do 3 metrów wysokości (Fot.6). Roślina kwitnie, jej płatki są zabarwione na intensywny czerwony kolor. Surowcem są kwiaty hibiskusa, które zbiera się po opadnięciu płatków korony podczas dojrzwania owoców. Wyraźny kształt pucharów, nie posiadają wyczuwalnego zapachu w smaku kwaśne.

Skład chemiczny surowca

Kwiat hibiskusa (*Hibisci sabdariffae flos*) zawiera kwasy organiczne 15-30% (kwas cytrynowy i jabłkowy), flawonoidy, antocyjany, kwas protokatechowy, polisacharydy, pektyny oraz olejki eteryczne.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Spożycie ekstraktu z kwiatów hibiskusa (HS) zmniejsza ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki. Według badań Hopkins i wsp. (2014) codzienne spożywanie ekstraktów HS w postaci herbaty, znacząco obniżyło SBP i DBP. Spadek był tak skuteczny jak w przypadku stosowania leku kaptopril (lek należący do grupy leków blokujących enzym konwertazę angiotensyny II). Istnieją również inne badania Mckayetal (2010), które ukazują pozytywne oddziaływanie HS na NT obniżając SBP o 5,9 mm Hg (17,18).

Inne działania i zastosowanie

Hibiskus według badań Hopkins i wsp. (2014) wykazuje również pozytywny wpływ na profil lipidowy, obniżając frakcję LDL cholesterolu oraz trójglicerydy, a także zwiększenia frakcji HDL cholesterolu. Również zawartość antocyjanów

i polifenoli w HS wpływa pozytywnie na zatrzymanie procesu miażdżycy. Ponadto HS wykazuje działanie moczopędne, uspakajające, relaksujące, przeciwzapalne, hepatoprotekcyjne oraz wspomagające w leczeniu kaszlu i anginy. Kwiaty HS są często wykorzystywane w krajach arabskich do przyrządzania napojów orzeźwiających (17,19).

Jemiola pospolita



Fot. 7. *Viscum album* L.

Jemiola pospolita jest krzewinką o żółto-zielonych pędach, paszący się na gałęziach drzew liściastych, najczęściej spotykaną na topolach i brzozech (Fot. 7). Jej liście są zielone przez cały rok. Surowcem leczniczym jest ziele. Podczas zbioru, który trwa od jesieni do wiosny należy odrzucić najgrubsze łodygi. Zebrane ziele suszy się w temperaturze ok. 40°C. Jemiola jest zagrożona wyniszczeniem, dlatego należy ją pozyskiwać jedynie z drzew wycinanych.

Skład chemiczny surowca

Ziele jemioli (*Herba Visci*) zawiera wiskotoksynę (0,05-0,1%), lektyny, aminy biogenne (cholinę, acetylocholinę, tryptaminę), triterpeny, flawonoidy, sole mineralne (Magnez, Potas, Wapń) i witaminę C.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

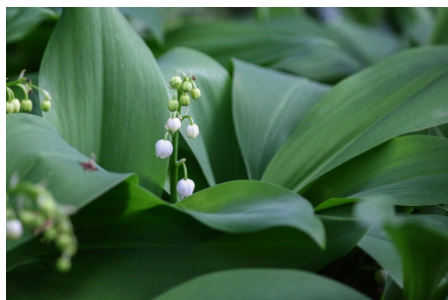
Wiskotoksyna została wyizolowana z jemioli przez Winterfelda i Bijla w 1949r. Jest to peptyd, który działa inotropowo ujemnie (osłabienie siły skurczu mięśnia sercowego), zmniejsza objętość minutową serca, powoduje bradykardię. Wiskotoksyna rozkłada się w temperaturze 80°C, rozpuszcza się w zimnej wodzie. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi to również zasługa kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który

jest neurotransmiterem i jednym z efektów jego działania jest rozszerzenie naczyń krwionośnych. Jemiołę zaleca się stosować pod kontrolą lekarza ponieważ jest surowcem silnie działającym (3).

Inne działania i zastosowanie

Jemioła ma również działanie przeciwmiażdżycowe, związki flawonoidowe posiadają właściwości antyagregacyjne oraz obniżają stężenie lipidów we krwi. Ziele jemioły może być również wykorzystane w przypadku zawrotów głowy, przyspieszonym biciu serca oraz przy przedłużających się obfitych miesiączkach.

Konwalia majowa



Fot. 8. *Convallaria maialis* L.

Konwalia majowa jest byliną występującą w runie leśnym, w zaroślach i na skrajach lasów. Jej pędy kwiatostanowe dorastają do 30 cm wysokości, posiadają charakterystyczne białe kwiaty zrosło-płatkowe o pięknym zapachu (Fot.8). Jest rośliną częściowo chronioną, dlatego zbierana może być wyłącznie z uprawy. Surowcem leczniczym z konwalii majowej jest ziele, ścina się je na przełomie maja/czerwca i suszy w cieniu 20°C lub suszarni w temp. ok. 80-110°C.

Skład chemiczny surowca

Kwiatostan wraz z liśćmi (*Herba Convallariae*) zawiera glikozydy kardenolidowe (konwalatoksyna, konwalatoksol, lokundiozyd), saponiny steroidowe (konwalaryna, konwalamaryna), flawonoidy (pochodne izoramnetyny i kwercetyny), kwas chelidonowy, olejki eteryczne i sole mineralne.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Glikozydy kardenolidowe zawarte w konwalii zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego oraz zwalniają tętno. Dzięki dłuższemu odstępowi

między skurczami i większej wydajności pojędycznych skurczów mięśni sercowy naczyń pracować ekonomiczniej, a ciśnienie krwi obniża się (6).

Inne działania i zastosowanie

Ziele konwalii może mieć zastosowanie w leczeniu serca starczego (zaburzenia rytmu, napadowe kołatanie serca, osłabienie skurczów) oraz ma działanie moczopędne. Napary, odvary oraz nalewki są niepewne w działaniu oraz nietrwale. Należy stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem, ponieważ ziele to jest łatwo przedawkować i wywołać efekt toksyczny.

Len zwyczajny



Fot. 9. *Linum usitatissimum* L.

Len zwyczajny to roślina jednoroczna, która kwitnie od kwietnia do czerwca, dorasta do 60 cm wysokości (Fot. 9). Len jest znany od wieków, uprawiano go już 8500 lat p.n.e. pozyskując z niego włókno do wyrobu tkanin. Surowcem leczniczym są też nasiona lnu, które zbierane są przy uprawach lnu przemysłowego.

Skład chemiczny surowca

Nasiona lnu (*Semen Linii*) zawiera śluzu (kwas galakturonowy, ramnoza, ksyloza, arabinoza, galaktoza), olej, białka, glikozydy cyjanogenne – linamaryna (która może rozłożyć się do cyjanowodoru, gdy nasiona zostaną rozarte), węglowodany, cholesterol.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

W nasionach lnu zwyczajnego znajduje się wysoka zawartość kwasów omega 3 (ALA – kwas α -linolowy), które działają przeciwzapalnie i antyoksydacyjnie oraz obniżają ciśnienie krwi.

Według Khalesi (2015) spożywanie nasion lnu może obniżyć SBP o 1,77 mm Hg i DBP 1,58 mm Hg. U osób które spożywały całe nasiona przez okres powyżej 12 tygodni SBP obniżyło się o 1,93 mm Hg oraz DBP o 2,17 mm Hg (20). Metaanaliza Ursoniu (2016) wykazała, że w mechanizmie polegającym na obniżeniu ciśnienia może brać udział fitoestrogen SDG, który zmniejsza ilość hormonu angiotensyny I. W trakcie spożycia nasion powyżej 12 tyg. SBP obniżyło się o 3,1 mm Hg a DBP o 2,62 mm Hg (21). Z kolei eksperyment Caligiuri (2014) dowodził iż ALA ma działanie zmniejszające aktywność enzymu hydrolazy epoksydowej, która wytwarza oksypilipinę – związek prozapalny i obkurczający naczynia. Według Caligiuri (2014) SBP po spożyciu nasion powyżej 6 miesięcy obniżyło się o 10 mm Hg a DBP o 7 mm HG (22).

Inne działania i zastosowanie

Nasiona lnu mają właściwości osłaniające w stanach zapalnych przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Dodatkowo surowiec pozyskany z lnu zwyczajnego hamuje procesy gnilne w jelitach, sprzyja defekacji, a w dużych dawkach wykazują działanie przeczyszczające. Nasiona lnu można również stosować w postaci okładów na stany zapalne lub rozgrzewająco. Olej pozyskany z nasion lnu ma działanie przeciwmiażdżycowe, wzmacniające odporność, przeciwzapalne, żółciopędne oraz poprawia profil lipidowy (wzrost HDL, spadek LDL).

Milek wiosenny



Fot. 10. *Adonis vernalis* L.

Milek wiosenny jest byliną, występującą głównie w Azji i Europie, spotykaną w Polsce na terenie województwa Małopolskiego. Rośnie na terenach żyznych, zasobnych w wapń, objęty jest

gatunkową ochroną. Roślina wyrasta do ok. 40 cm wysokości, posiada charakterystyczne żółte kwiaty o średnicy ok. 7 cm (Fot. 10). Surowcem zielarskim wykorzystywanym do celów leczniczych jest ziele, które należy zbierać w drugim roku plantacji.

Skład chemiczny surowca

Ziele (*Herba Adonidis vernalis*) zawiera kardenolidowe glikozydy nasercowe (adonitoksyna, cymaryna, pochodne strofantydyny), adonilid, flawonoidy (witeksyna, luteolina), adonitol.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Glikozydy nasercowe zwiększają skurcz mięśnia sercowego (hamowanie pompy sodowo-potasowej i zwiększony napływ Ca^{2+} w mięśniu sercowym), wydłużają czas pomiędzy dwoma kolejnymi skurczami, zmniejszają szybkość przewodzenia w mięśniu sercowym oraz obniżają próg pobudliwości komórek mięśnia sercowego. Efektem tego działania jest przepompowywanie większej ilości krwi w nieco dłuższych odstępach pomiędzy skurczami, serce lepiej wypoczywa. Preparaty z miłka wiosennego stosowane są pod kontrolą kardiologa w przypadku przedwczesnych skurczów serca, w łagodnej niedomodze serca, tachykardii, poinfekcyjnym osłabieniu serca (9).

Inne działania i zastosowanie

Flawonoidy zawarte w ziele miłka wiosennego ułatwiają przesączanie kłębuszkowe (działanie diuretyczne i przeciwobrzękowe) oraz stosowane są przy zmianach miażdżycowych naczyń wieńcowych. Wyciągi z ziele wykazują działanie uspokajające. Preparaty z miłka wiosennego stosowane są tylko pod kontrolą lekarza w postaci nalewek, wyciągów, naparów, a dostępne w aptekach i sklepach zielarskich.

Morszczyn pęcherzykowaty

Morszczyn pęcherzykowaty jest Farmakopealną algą, występującą w Morzu Bałtyckim, Północnym i Północnej części Atlantyku (Fot. 11). Surowcem leczniczym jest plecha morszczynu, która zostaje wyrzucana przez fale na brzeg. Zebrany surowiec należy umyć i wysuszyć w temperaturze ok. 60°C.

Skład chemiczny surowca

Plecha morszczynu (*Fucus*) zawiera organicznie związany jod, polisacharydy (kwas alginowy,



Fot. 11. *Fucus vesiculosus* L.

fukoidyna, laminaryna), mannit, fukoksantynę, śladowe ilości bromu, witaminy z grupy B, sole mineralne.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Surowiec morskczynu pęcherzykowatego ma działanie rozszerzające naczynia krwionośne, obniżające BP oraz przeciwdziałające miażdżycy. Jednak brak wystarczających badań by poznać mechanizm działania składników pozyskanego surowca.

Inne działania i zastosowanie

Plecha morskczynu może być stosowana w chorobach niedoczynności tarczycy, ponieważ zawiera wysoką ilość dobrze przyswajalnego jodu, co pobudza wydzielanie hormonów tyroksyny i trójjodotyroniny. Ma działanie moczopędne, reguluje wypróżnienia, regeneruje i wygładza skórę (przeciwdziała łojotokowi i trądzikowi). Plecha morskczynu może być również stosowana do leczenia otyłości, ponieważ zwiększa przemianę materii (3). Morskczyn dostępny jest w preparatach Normogran (stosowany w zaparciach), Degrosan (przy zaburzeniach trawienia), Sklerosan (w miażdżycy).

Naparstnica purpurowa

Naparstnica purpurowa jest rośliną dwuliściową, osiąga wysokość od 50-120 cm (Fot.12). Kwitnie w okresie od czerwca do sierpnia, w drugim roku od wysiewu. Występuje w Europie i Afryce, w Polsce rozpowszechniona od XVIII wieku jako roślina ozdobna. Surowcem leczniczym są liście naparstnicy, zostały wprowadzone do lecznictwa przez Whiteringa w XVIII wieku. Obecnie stosowane są w wielu preparatach w leczeniu niewydolności serca.



Fot. 12. *Digitalis purpurea* L.

Skład chemiczny surowca

Liście naparstnicy (*Folium Digitalis*) zawiera glikozydy kardenolidowe (digitoksyna, purpure-aglikozyd A i B), glikozydy pregnanowe (digitin, digipurpuryna), saponiny steroidowe, flawonoidy (luteolina).

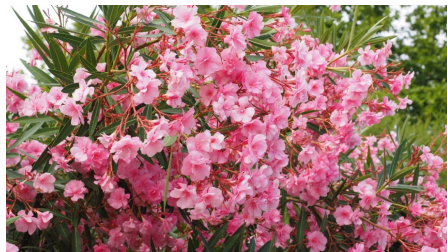
Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Glikozydy kardenolidowe naparstnicy zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego oraz zmniejszają częstość skurczów serca, zwalniają tętno. Mechanizm polega na hamowaniu aktywności pompy sodowo-potasowej, glikozydy przyłączają się w miejsce potasu. Wysokie wewnątrzkomórkowe stężenie sodu powoduje napływ wapnia do komórek serca poprzez układ wymiany sód-wapń. W wyniku napływu Ca^{2+} z przestrzeni śródkomórkowej usuwane zostają 3 jony Na^+ . Glikozydy naparstnicy zwiększają pojemność wyrzutową serca i rozszerzają naczynia wieńcowe, dzięki czemu serce lepiej ssie i tłoczy krew na obwód. Naparstnicy nie należy stosować w przypadku stanów zapalnych mięśnia sercowego, dużych zmian miażdżycowych i niedomykalności zastawek aorty (23,24).

Inne działania i zastosowanie

Naparstnica purpurowa stosowana jest w leczeniu wad zastawki mitralnej oraz w przypadku migotania przedsionków. Glikozydy kardenolidowe zawarte w naparstnicy łatwo kumulują się w organizmie, dlatego wszelkie terapie należy stosować pod stałą kontrolą lekarza.

Oleander pospolity



Fot. 13. *Nerium oleander* L.

Oleander pospolity to krzew o wysokości ok. 3-5 m i szerokości do 6 m (Fot.13). Występuje w Europie, Azji i Afryce, w Polsce często uprawiany jako roślina ozdobna. Surowcem leczniczym są liście, które należy zbierać przed i podczas kwitnienia krzewu. Liście oleandra były wykorzystywane w starożytnym Rzymie i Grecji jako środek wzmacniający serce. Niestety powszechnie uważany jest za roślinę ozdobną i trującą, więc rzadko można usłyszeć o jego właściwościach zdrowotnych.

Skład chemiczny surowca

Liście oleandra (*Folium Oleandrii*) zawierają glikozydy kardenolidowe (oleandryna, digitoksigenina, neriantyna, rozagenina). Oleandryna ma działanie trzy razy mocniejsze od digitoksyny.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Glikozydy oleandra mają ten sam mechanizm działania jak digitoksyna zawarta w naparstnicy purpurowej. Oleandryna wchłania się lepiej do krwi i nie ulega tak dużej kumulacji w ustroju jak glikozydy naparstnicy.

Inne działania i zastosowanie

Liście oleandra wykazują skuteczność w terapii leczenia dławicy piersiowej, arytmii, zwalczaniu skurczów i obrzęków. Są pewne badania nad właściwościami oleandryny jako czynnika

hamującego rozwój guzów złośliwych, jednak jest jeszcze za mało szczegółowych informacji, by móc jednoznacznie potwierdzić tę tezę (3).

Oliwka europejska



Fot. 14. *Olea europaea* L.

Oliwka europejska jest wiecznie zielonym drzewem osiąga do 12 m wysokości (Fot. 14). Rośnie w Afryce, Europie i Azji, może żyć do 1000 lat. Surowcem leczniczym są liście oliwki, które należy zbierać i ususzyć.

Skład chemiczny surowca

Liście oliwki (*Folium Oleae*) zawierają terpeny i triterpeny (oleoeuropeina, kwas maslinowy), flawonoidy (luteolina), alkaloidy chinolinowe.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Flawonoidy zawarte w liściach drzewa oliwnego poprawiają przepływ krwi w naczyniach wieńcowych, obniżają BP, hamują agregację płytek krwi. W badaniu (Cabrera-Vique 2015) wykazano, że spożycie 1600 mg/ dzień sproszkowanych liści oliwki (standaryzowanych na zawartość 15% oleoeuropeiny) obniżyły SBP o 8,5% i DBP o 9,9% w stosunku do wyjściowego BP (25).

Inne działania i zastosowanie

Liście oliwki mają działanie przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne, immunostymulujące, przeciwdziałają infekcją grzybicznym i pasożytniczym przewodu pokarmowego i krwi.

Opornik łatkowaty (kudzu)



Fot. 15. *Pueraria lobata* (Lour.) Merr.

Opornik łatkowaty inaczej zwany kudzu występuje w Ameryce i Azji, pnącze tej rośliny wyrasta do 30 m wysokości (Fot. 15). Opornik jest podstawowym ziołem w tradycyjnej medycynie chińskiej. Surowcem leczniczym są wysuszone korzenie.

Skład chemiczny surowca

Korzeń kudzu (*Radix Puerariae*) zawiera flawonoidy (genisteina, pueraryna, daidzeina, daidzyna).

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Flawonoidy zawarte w korzeniu opornika łatkowatego rozszerzają naczynia krwionośne, hamują aktywność konwertazy angiotensyny (ACE), obniżają stężenie katecholamin (związki chemiczne wytwarzające się pod wpływem stresu podnoszące BP) oraz zmniejszenie zapotrzebowania na tlen mięśnia sercowego (26). Badania na szczurach (Run-Lan Cai 2011) z NT przy bardzo wysokim dawkowaniu korzenia kudzu (100, 200, 400 mg/ kg) wykazały obniżenie SBP kolejno o 20, 27, 36 mm Hg i DBP o 43, 35, 30 mm Hg (27). Korzeń kudzu jest stosowany od wieków w tradycyjnej medycynie chińskiej jednak brak szczegółowych badań na ludziach by dokładnie stwierdzić efekt obniżenia BP.

Inne działania i zastosowanie

Korzeń kudzu wykazuje działanie przeciwalergiczne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe (głównie przeciwko rozwojowi raka prostaty, ponieważ fitoestrogeny kudzu blokują działanie testosteronu), antyoksydacyjne, przeciwtrądzikowe, przeciwmiażdżycowe oraz hamuje agregację płytek krwi, rozwój grzybów i bakterii. Preparaty z korzenia opornika łatkowatego stosowane są w leczeniu uzależnienia od alkoholu i nikotyny, ponieważ zmniejszają objawy abstynencyjne (lęk, drżenie, potliwość). Kudzu wzmacnia wydzielanie serotoniny i dopaminy, co prowadzi do poprawienia samopoczucia i nastroju, może być wykorzystywany do wspomagania leczenia choroby Parkinsona i depresji. Preparaty ze sproszkowanym korzeniem kudzu dostępne są w aptekach i sklepach zielarskich, przyjmując się je w postaci tabletek lub ekstraktu.

Rauwolfia żmijowa



Fot. 16. *Rauwolfia serpentina* L.

Rauwolfia żmijowa (Indian snakeroot) jest zielonym półkrzewem, występuje w południowej i południowo-wschodniej Azji (Fot. 16). Roślina rośnie do około 100 cm, posiada liczne korzenie z których pozyskuje się surowiec leczniczy. Korzenie są żółtoszarawe i mają ponad 1 cm grubości.

Skład chemiczny surowca

Korzeń Rauwolfii (*Radix Rauwolfiae*) zawiera około 50 alkaloidów, najważniejsze z nich

o właściwościach hipotensyjnych to razerpina, dezerpidyna rescynamina oraz ajmalina.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Rezerpina, dezerpidyna rescynamina działają na ośrodkowy układ nerwowy i powodują obniżenie BP. Obniżają poziom noradrenaliny oraz serotoniny w tkankach, hamują czynność ośrodka naczynioruchowego (następuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich tętnic, ciśnienie krwi obniża się). Ajmalina ma właściwości przeciwartymiczne, zmniejsza częstość skurczów oraz pobudliwość serca. Według pracy D. Lobay (2015) w przypadku większości badań nad korzeniem Rauwolfii następuje znaczny spadek ciśnienia krwi o około 30 mm Hg SBD i 15 mm Hg DBP. Skuteczność razerpiny jest porównywalna do podstawowych leków przeciw nadciśnieniowym. Razerpina była wykorzystywana przez około 90% lekarzy w Indiach w latach pięćdziesiątych XX wieku do leczenia NT. Brakuje szczegółowych badań by jednoznacznie wykluczyć istnienie skutków ubocznych stosowania Rauwolfii, dlatego nie jest wykorzystywana w terapiach na całym świecie (28,29).

Inne działania i zastosowanie

Rauwolfia żmijowa w części badań D. Lobay i wsp. (2015) wykazuje skuteczność w leczeniu schizofrenii, padaczki i bezsenności. Stwierdzono również pozytywny wpływ na leczenie migren, bólów głowy oraz dusznicy bolesnej. Preparaty zawierające rauwolfię żmijową to standaryzowane mieszanki jego alkaloidów, dostępne są w aptekach i sklepach zielarskich.

Serdecznik pospolity



Fot. 17. *Leonurus cardiaca* L.

Serdecznik pospolity (LC) to roślina o kwiatach różowo-fioletowych, silnie owłosiona

dorasta do 150 cm wysokości (Fot. 17). Wydziela nieprzyjemny zapach, rośnie na przydrożach, przy murach i płotach, w parkach, na opuszczonych pastwiskach, na łąkach i sadach. Surowcem leczniczym jest ziele, zbiera się je w początkowym stadium kwitnienia i suszy w naturalnych warunkach w temperaturze ok. 40°C.

Skład chemiczny surowca

Ziele (*Herba Leonuri cardiaca*) zawiera alkaloidy (stachydryna i leonuryna), cholina, glikozydy (bufadienolidowe, irydoidowe, gorczyczne), flawonoidy (kwercetyna, rutyna, kwiniwelozyd), garbniki, saponiny, antocyjany, olejki eteryczne.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Działanie hipotensyjne można przypisać stachydrynie i leonurynie. Stosowane do leczenia łagodnego NT. Serdecznik działa uspokajająco, rozszerzająco na naczynia krwionośne. Ponadto zwalnia częstotliwość skurczów serca jednocześnie przedłuża fazę jego rozkurczu (11).

Inne działania i zastosowanie

Ziele serdecznika stosowane jest w bólach brzucha, utracie apetytu, zaparciach. Ma działanie uspokajające, rozkurczowe, moczopędne i żółciopędne.

Strofant wdzięczny (skrętnik)



Fot. 18. *Strophanthus gratus* (Wall. & Hook.) Baill. (*Tatiana Gerus*)

Strofant wdzięczny zwany inaczej skrętnikiem pochodzi z Afryki Środkowej, jest liana, która może osiągnąć do 25 m wysokości (Fot. 18). Surowcem leczniczym są nasiona, które stosowane są do leczenia niewydolności serca.

Wyciąg z nasion skrzętnika używano dawniej przez afrykańskie plemiona do zatrucia strzał.

Skład chemiczny surowca

Nasiona strofantusa (*Semen Strophanthi grati*) zawierają mieszanię glikozydów kardenolidowych, najważniejszy z nich to strofantyna G zwana inaczej ouabainą. Jest łatwa do wyizolowania gdyż stanowi 95% kompleksu.

Zastosowanie w profilaktyce nadciśnienia tętniczego

Ouabaina jest najszybciej działającym kardenolidem, należy przyjmować ją poza jelitowo, ponieważ nie wchłania się w przewodzie pokarmowym. Po podaniu dożylnym następuje podwyższenie pojemności minutowej serca i lekki spadek BP, efekt zauważalny jest po 10-20 minutach, utrzymuje się do 12-18 godzin. Strofantyna w porównaniu do naparstnicy działa szybciej i krócej oraz słabiej obniża BP. Przeciwwskazania do stosowania są takie same jak dla naparstnicy (6,23).

Inne działania i zastosowanie

Ouabaina stosowana jest głównie w leczeniu niewydolności lewej komory serca, ostrej niewydolności serca, niedomodze serca z podciśnieniem i rzadkoskurczem. Ma działanie moczopędne. Ouabaina podawana jest najczęściej dożylnie pod kontrolą lekarzy. Stosowane są również nalewki, jednak efekt ich działania jest znacznie słabszy.

Resumo

Hipertensio estas danĝera kronika malsano; ĝi estas la plej ofta mortokaŭzo en Pollando, Eŭropo kaj Usono. En Pollando, la nombro de homoj kun hipertensio egalas al proksimume 36%. La disvolvigo de ĉi tiu malsano progresas, granda parto de homoj ne estas konscia de la komenca stadio de la malsano. La apliko de bazaj rekomendoj por preventado de hipertensio i.a. ĉeso de fumado, limigo de konsumado de alkoholo, reduktado de korpopezo, kreskanta fizika aktiveco, reduktado de salkonsumado, ŝanĝante manĝkutimojn oni povas efike malaltigi sangopremon je 20-50 mm Hg. Tia bona rezulto ebligas helpi personojn suferatajn je hipertensio de la 2-a grado (160-179/100-109 mmHg). Fitoterapio estas la fako de medicino, kiu uzas plantojn por kuracaj celoj. Aktivaj substancoj, kiujn enhavas plantoj povas esti uzataj por kuraci la koron kaj malsanoj de vejnoj. Ili sanigas la malĝustan ritmon de la koro, reduktas sangopremon, plivastigas arteriojn, protektas vejnojn, plibonigas cerban funkciadon, plibonigas lipidprofilon, agas kiel

antioksidantoj, kontraŭ trombocitozo, estas kontraŭinflamaj, imunostimuliloj, diuretikaj. Ili havas negativan kronotropan efikon kaj pozitivan inotropikan kaj dromotropikan efikojn. Fitoterapio povas esti uzata kiel alternativa metodo por kuraci hipertensio. En kombino kun bazaj preventaj rekomendoj ĝi povas prokrasti la kuracadon uzante sintezigitajn drogojn dum longa tempo. Pro tiu kaŭzo valoras uzi herbojn kaj iliajn miksaĵojn por plibonigi la kvaliton de nia vivo.

Bibliografia:

1. Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J.; PZWL 2007
2. Jasiński M. et al; BIOTECHNOLOGIA 2 2009,85,81-94
3. Różański H. S.; cz.I-IV 1989-2001
4. Maławska I.; UMP 2008
5. Ożorowski A.; PZWL 1982
6. Ożarowski A., Jaroniewski W.; IWZZ 1987
7. Muszyńska B.; ZOZ 2014
8. Karin Ried; The Jurnal of Nutrition 2016, 389-396
9. Nowak G.; Herba Polonica 2009, 55(2)
10. Qi Chang, Zhong Zuo, Harrison F. et al; Journal of Clinical Pharmacology 2002,42,605-612
11. Kuźnicka B., Dziak M.; PZWL 1987
12. Peng X., Zhou R., Wang B. et al; Scientific Reports 2014, 6251
13. Yarmolinsky J., Gon G., Edwards P.; Nutr Rev 2015,73(4),236-246
14. Garcia M. L., Pontes R. B., Nishi E. E.; Journal of Hypertension 2017,35(2),348-354
15. Onakpoyaa I., Spencera E., Heneghana C. et al; Metabolism and Cardiovascular Diseases 2014,24(8),823-836
16. Bogdański P., Suliburska J., Szulinska M.; Nutrition Research 2012,32(6),421-427
17. Hopkins A. L., Lamm M. G., Funk J. et al; National Institutes of Health 2014
18. Hügela H. M., Jackson N., May B. et al; Phytomedicine 2016,23,220-231
19. Znajdek-Awiżeń P., Maławska I.; Postępy Fitoterapii 2011,3,197-201
20. Khalesi S., Irwin C., Schubert M.; J Nutr 2015,145,758-65
21. Ursoniu S., Sahebkar A., Andrica F. et al; Clinical Nutrition 35,2016,615-625
22. Caligiuri S. P. B., Edel A. L., Aliani M. et al; Current Hypertension Reports 2014,16,499
23. Kohlmunzer S.; PZWL 2000
24. Różański H.S.; Essent. Med. 2009(2),32-38,40-51
25. Cabrera-Vique C., Navarro-Alarcón M., Martínez C. R.; Nutr Hosp. 2015,32,242-249
26. Niedworok J.; Lek w Polsce 1999

27. Run-Lan Caia, Lia M., Su-Hua Xieb; Journal of Ethnopharmacology 2011,133(1),177–183
28. Lobay D.; Integr Med 2015,14(3),40–46
29. Shamon S. D., Perez M. I.; Cochrane Database of Systematic Reviews 2016(12)

All images except the markings have been
downloaded from the free site for commercial
use <https://pixabay.com>