

Mišljenje o aktivnim sastojcima preparata Kandifit, kapsula, meka

Dnevna doza preparata Kandifit, prema dokumentaciji koja je dostavljena, sadrži sledeći aktivni sastojak:

Sastojak	Sadržaj u dnevnoj dozi od 1 meke kapsule (softgel)
----------	--

Ekstrakt lista planinskog horopita <i>(Pseudowintera coloratae extractum, standardizovan na 28% poligodiala)</i>	11,43 mg
--	-----------------

Pomoćne supstance: maslinovo ulje (*Olio europea*), želatin, glicerin, destilovana voda.

Preparat Kandifit sadrži ekstrakt lista planinskog horopita - *Pseudowintera colorata*, u obliku bistrog, uljanog rastvora, inkapsuliran u mekim želatinoznim kapsulama. Horopito je novozelandska, endemska biljka karakterističnog intenzivnog i ljutkastog ukusa i poznata je pod nazivom novozelandsko biberovo drvo. Postoji više vrsta pri čemu se *Pseudowintera colorata* pretežno koristi u medicinske svrhe (Wayman et al., 2010). Aktivni princip predstavlja poligodial, seskviterpen dialdehid, koji se nalazi u *Pseudowintera colorata* i koji je ispitivan u pretkliničkim i kliničkim studijama (McCallion et al., 1982; Rasmussen, 2014). Izuzev poligodiala, i druga jedinjenja poput tanina, doprinose povoljnom dejstvu horopita. Horopito je tradicionalno korišćen kod novozelandske populacije, lokalno i sistemski, zbog svojih analgetskih i antimikrobnih svojstava, da bi se kasnije primena proširila kod problema u digestivnom traktu, kožnih oboljenja, gljivičnih i bakterijskih infekcija (Rasmussen, 2014).

Sa aspekta efikasnosti, glavna dejstva ovog ekstrakta su: antigljivično i antibakterijsko delovanje, analgetska svojstva, antiinflamatorno dejstvo i korisni efekti kod stomaćnih problema tipa abdominalnog bola i dijareje. U literaturi se navodi se da ekstrakt lista horopita, odnosno njegov aktivni princip poligodial, ima primarno dejstvo protiv *Candida albicans* (uključujući intestinalnu i vulvovaginalnu kandidijazu), tako što

direktno inhibira njen rast u *in vitro* uslovima (Calder et al., 1986). Pored *Candida albicans*, pokazano je njegovo dejstvo i protiv drugih gljivica, kao što su *Candida krusei*, *Candida utilis*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* i druge (Lee et al., 1999).

U kliničkom ispitivanju, korišćen je preparat K-712 tablete sa 10 mg ekstrakta *Pseudowintera colorata* koji sadrži 30% poligodjala, dva puta dnevno (ukupna dnevna doza od 20mg), i pokazao je podjednako povoljne efekte kod dugotrajnog lečenja pacijentkinja sa rekurentnom vulvo-vaginalnom kandidijazom u poređenju sa itrakonazolom (Chopra et al., 2013). Pored antigljivične aktivnosti, pokazano je da poligodial ima umerenu aktivnost protiv Gram-pozitivnih bakterija (*Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus*) i Gram-negativnih bakterija (*Escherichia coli* i *Salmonella choleraesuis*) (Anke i Sterner, 1991; Da Cunha et al., 2001; Kubo et al., 2005). Istraživači iz Brazila pokazali su da poligodial kod miševa ispoljava dugotrajnu analgetsku aktivnost, što se može donekle objasniti modulacijom glutamatergičke neurotransmisije (Mendes et al., 2000; Martini et al., 2006, 2007). Pored toga, pokazan je snažan lokalni analgetski efekat, slično kapsaicinu, dejstvom na kapsaicin receptore preko TRPV1 (Szallasi et al., 2006). Antiinflamatorno dejstvo je posledica inhibicije stvaranja inflamatornog medijatora azot oksida (NO) iz makrofaga tokom inflamacije (Phytomed Medicinal Herbs, 2014). Gastroprotektivno dejstvo i efekti relaksacije abdominalnih glatkih mišića nakon primene ekstrakta lista horopita pokazani su u pretkliničkim studijama, što se može objasniti modulacijom endogenih prostaglandina i azot-oksida od strane aktivnog principa poligodjala (Matsuda et al., 2002; Pongpyriadacha et al., 2003; El Sayah et al., 1998, 2000). Druga povoljna dejstva ovog ekstrakta uključuju uticaj na lokalnu cirkulaciju, antialergijsko dejstvo i antiparazitarno dejstvo (Andre et al., 2003; Da Cunha et al., 2001; Lorimer et al., 1996).

Sa aspekta bezbednosti, ekstrakt lista planinskog horopita - *Pseudowintera colorata*, zbog svoje blage farmakološke aktivnosti, nema ozbiljnih neželjenih dejstava (Marrota et al., 2010). U uobičajenim količinama koje se unose hranom i dijeteskim proizvodima, neželjeni efekti nisu zabeleženi, dok u većim dozama može delovati nadražajno kod akutnog gastritisa i peptičkog ulkusa pa je potreban oprez kod ove grupe

pacijenata. Za razliku od drugih biološko aktivnih seskviterpenskih dialdehida, poligodial nije mutagen (Rasmussen, 2014). S obzirom da poligodial može da utiče na glutamatergičku neurotransmisiju, potreban je oprez kod pacijenata sa epilepsijom (Martini et al., 2006). Takođe, objavljen je i jedan prikaz slučaja gde se kontaktni vulvitis javio kao nuspojava nakon lokalne vaginalne aplikacije kreme sa horopitom (Corazza et al., 2007). U literaturi nisu zabeležene klinički značajne interakcije. Zbog nedostatka podataka, primena tokom trudnoće i dojenja i kod dece ispod 12 godina se ne preporučuje.

Korišćenjem preparata Kandifit, ostvaruje se dnevni unos ekstrakta *Pseudowintera colorata* od 11,43 mg, blage farmakološke aktivnosti. Dnevna doza ekstrakta u odgovarajućim preparatima, koji su korišćeni u kliničkim ispitivanjima (Chopra et al., 2013; Kumari et al., 2011), iznosi uobičajeno 20 mg tokom 4 nedelje, tako da količina ekstrakta u preparatu Kandifit ne prelazi 60%. U našoj zemlji, kao ni u zemljama EU, količina ovog biljnog ekstrakta u dijetetskim proizvodima, kao ni dnevni unos, nisu limitirani, ali je ova količina u skladu sa količinama koje se mogu uneti ishranom.

Zaključak

Na osnovu referentne literature, preparat Kandifit, koji sadrži ekstrakt lista planinskog horopita - *Pseudowintera colorata*, sa 28% poligodjala, u dnevnoj dozi od 11,43 mg, može se smatrati korisnim za jačanje imuniteta i održavanje pravilnog funkcionisanja digestivnog trakta, posebno kod osoba sa gljivičnim infekcijama poput kandidijaze (uključujući intestinalnu i vulvovaginalnu kandidijazu), uzrasta preko 12 godina starosti, uz odgovarajuće mere opreza (kod osoba preosetljivih na sastojke preparata, kod osoba sa akutnim gastritisom i peptičkim ulkusom i kod pacijenata sa epilepsijom), koje treba naglasiti na deklaraciji. Zbog nedostatka podataka, primena tokom trudnoće i dojenja se ne preporučuje. S obzirom da je u pitanju preparat blage farmakološke aktivnosti i da je u drugim zemljama ovakav preparat označen kao

dijetetski proizvod i hrana za posebne medicinske namene, predlaže se kategorizacija u skladu sa članom 59, tačka 3, Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda R. Srbije. Preparat Kandifit, koji u svom sastavu sadrži ekstrakt lista planinskog horopita, može da ispunjava medicinske i nutritivne zahteve kod posebnih potreba organizma tokom smanjenog imuniteta i problema sa varenjem namirnica uobičajenog sastava, posebno kod osoba sa gljivičnim infekcijama poput kandidijaze, i može se smatrati bezbednim, korisnim i efikasnim na osnovu opšte prihvaćenih dokaza i uobičajene prakse.

Korišćena literatura:

1. Wayman KA, de Lange PJ, Larsen L, Sansom CE, Perry NB. Chemotaxonomy of *Pseudowintera*: Sesquiterpene dialdehyde variants are species markers. *Phytochemistry* 2010; 71(7):766-772.
2. McCallion RF, Cole ALJ, Walker JRL, Blunt JW, Munro MHG. Antibiotic substances from New Zealand plants: II. Polygodial, an anti-candida agent from *Pseudowintera colorata*. *Planta Med* 1982; 44(3):134-138.
3. Rasmussen P. *Pseudowintera* spp. (Horopito): a monograph. *Australian Journal of Herbal Medicine*, 2014.
4. Calder VL, Cole AJL, Walker JRL. Antibiotic compounds from New Zealand plants III: A survey of some New Zealand plants for antibiotic substances. *Trans Royal Soc NZ* 1986; 16(2):169-181.
5. Lee SH, Lee JR, Lunde CS, Kubo I. In vitro antifungal susceptibilities of *Candida albicans* and other fungal pathogens to polygodial, a sesquiterpene dialdehyde. *Planta Med* 1999; 65(3):204-208.
6. Chopra V, Marotta F, Kumari A, Bishier MP, He F, Zerbinati N, Agarwal C, Naito Y, Tomella C, Sharma A, Solimene U. Prophylactic strategies in recurrent vulvovaginal candidiasis: a 2 year study testing a phytonutrient vs itraconazole. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27(3):875-882.
7. Anke H, Sterner O. Comparison of the antimicrobial and cytotoxic activities of 20 unsaturated sesquiterpene dialdehydes from plants and mushrooms. *Planta Med* 1991; 57(4):344-346.
8. Da Cunha FM, Frode TS, Mendes GL, Malheiros A, Filho VC, Yunes RA, Calixto JB. Additional evidence for the anti-inflammatory and anti-allergic properties of the sesquiterpene polygodial. *Life Sci* 2001; 70(2):159-169.
9. Kubo I, Fujita K, Lee SH, Ha TJ. Antibacterial activity of polygodial. *Phyther Res* 2005; 19(12):1013-1017.

10. Mendes GL, Santos AR, Malheiros A, Filho VC, Yunes RA, Calixto JB. Assessment of mechanisms involved in antinociception caused by sesquiterpene polygodial. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292 (1):164-172.
11. Martini LH, Cereser L, Junior IZ, Jardim FM, Vendite DA, Frizzo ME, Yunes RA, Calixto JB, Wofchuk S, Souza DO. The sesquiterpenes polygodial and drimaniol in vitro affect glutamatergic transport in rat brain. *Neurochem Res* 2006; 31(3):431-438.
12. Martini LH, Jung F, Soares FA, Rotta LN, Vendite DA, Frizzo ME, Yunes RA, Calixto JB, Wofchuk S, Souza DO. Naturally occurring compounds affect glutamatergic neurotransmission in rat brain. *Neurochem Res* 2007; 32(11):1950-1956.
13. Szallasi A, Cruz F, Geppetti P. TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs? *Trends Mol Med* 2006; 12(11):545-554.
14. Phytomed Medicinal Herbs Ltd. Commercial data, Southern Cross University, Queensland Australia, 2014.
15. Matsuda H, Pongpiriyadacha Y, Morikawa T, Kashima Y, Nakano K, Yoshikawa M. Protective effects of polygodial and related compounds on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats: structural requirements and mode of action. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12(3):477-482.
16. Pongpiriyadacha Y, Matsuda H, Morikawa T, Asao Y, Yoshikawa M. Protective effects of polygodial on gastric mucosal lesions induced by necrotizing agents in rats and the possible mechanisms of action. *Biol Pharm Bull* 2003; 26(5):651-657.
17. El Sayah ME, Cechinel Filho V, Yunes RA, Pinheiro TR, Calixto JB. Action of polygodial, a sesquiterpene isolated from *Drymis winteri*, in the guinea-pig ileum and trachea in vitro. *Eur J Pharmacol* 1998; 344:215-221.
18. El Sayah M, Filho VA, Yunes RA, Malheiros A, Calixto JB. Action of polygodial on agonist-induced contractions of the rat portal vein in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(4):670-675.
19. Andre E, Malheiros A, Cechinel-Filho V, Yunes RA, Calixto JB. Role of nitric oxide and K⁺ channels in relaxation induced by polygodial in rabbit corpus cavernosum in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41:300-306.
20. Da Cunha FM, Frode TS, Mendes GL, Malheiros A, Filho VC, Yunes RA, Calixto JB. Additional evidence for the anti-inflammatory and anti-allergic properties of the sesquiterpene polygodial. *Life Sci* 2001; 70(2):159-169.
21. Lorimer SD, Perry NB, Foster LM, Burgess EJ. A nematode larval motility inhibition assay for screening plant extracts and natural products. *J Agric Food Chem* 1996; 44:2842-2845.
22. Marotta F, Naito Y, Bishier MP, Jain S, Yadav H, Minelli E, Kumari A, Solimene U, Sollano J. Subclinical candiduria in patients with gastrointestinal malignancies: a preliminary study on the protective effect of a natural phytochemical. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010; 24(3):317-24.
23. Corazza M, Lauriola MM, Poli F, Virgili A. Contact vulvitis due to *Pseudowintera colorata* in a topical herbal medicament. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(2):178-179.
24. Kumari A, Bishier MP, Naito Y, Sharma A, Solimene U, Jain S, Yadava H, Minelli E, Tomella C, Marotta F. Protective effect of an oral natural phytonutrient

in recurrent vulvovaginal candidiasis: a 12-month study. J Biol Regul Homeost Agents. 2011;25(4):543-51.

25. www.kolorex.com, www.kolorex.it, www.stiria.si

26. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda, Sl. Glasnik RS, 45/2010, 27/2011, 50/2012, 21/2015 i 75/2015.

U Beogradu, 25.11.2016.



Dr med. akad.spec.
Janko Samardžić
doktor medicine

Doc. dr Janko Samardžić, spec. kliničke farmakologije
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu