

Medvjetka - od biljke do lijeka

Vuruna, Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:805215>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Vuruna

Medvjетка - od biljke do lijeka

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević, mag. pharm.

Specijalistički rad obranjen je dana 12.11.2019. na Zavodu za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Zdenka Kalodera, professor emerita

Rad ima 52 lista.

Predgovor

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

Zahvaljujem mentorici na trudu i pomoći pri izradi rada te mojoj obitelji na pruženoj podršci i strpljenju.

SAŽETAK

MEDVJETKA - OD BILJKE DO LIJEKA

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je dati sveobuhvatan pregled stručnih i znanstvenih spoznaja o biljnoj vrsti *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., uključujući mehanizam uroantiseptičkog djelovanja, nekliničke i kliničke studije, indikacije i kontraindikacije, potencijalne interakcije s lijekovima, farmaceutske oblike na hrvatskom tržištu te regulatorni status i kontrolu kakvoće proizvoda.

Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne literature o predloženoj temi. U pretraživanju se koristila stručna literatura te dostupne elektronske bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cochrane Library. Važan izvor informacija su i mrežne stranice relevantnih hrvatskih i europskih institucija (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ministarstvo zdravstva, Europska Agencija za lijekove i medicinske proizvode i Europska agencija za sigurnost hrane).

Rezultati

Biljna vrsta *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (medvjetka) se tradicionalno koristi zbog svojih antimikrobnih svojstava, prevenstveno u liječenju blagih rekurentnih infekcija donjeg urinarnog trakta. Uroantiseptička svojstva medvjetke temelje se na sadržaju arbutina koji se u crijevima hidrolizira do hidrokinona, a zatim brzo apsorbira, metabolizira i izlučuje putem urina. Pripravci na bazi lista medvjetke dostupni su kao biljni čajevi te tekući ili čvrsti oblici koji se uzimaju na usta. Rezultati rada donose sveobuhvatan pregled stručnih i znanstvenih spoznaja o medvjetki, s naglaskom na kontrolu kvalitete, sigurnost i učinkovitost različitih farmaceutskih formulacija te regulatorni status proizvoda.

Zaključci

Prikazani podaci u radu opisuju medvjetku kao biljni lijek za nekomplikirane infekcije kod žena te ističe novije zaključke iz studija koji bi mogli doprinijeti boljem razumijevanju uroantiseptičkog djelovanja medvjetke i njezinog terapijskog potencijala te pružiti relevantne informacije o regulatornom aspektu, farmaceutskim oblicima i razini znanstvenih dokaza. Rezultati ovog rada mogu doprinijeti razvoju biljnih lijekova za urinarne infekcije te pružanju učinkovite ljekarničke skrbi.

SUMMARY

BEARBERRY - FROM PLANT TO DRUG

Objectives

The aim of this research was to represent the data of the conducted studies on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., including uroantiseptic activity, clinical and non-clinical data, indications, contraindications and interactions, pharmaceutical forms available in Croatia as well as their regulatory status and quality control.

Material and methods

Research in this paper is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Relevant bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline and Cochrane Library are searched. Also Croatian and European regulatory institutions were important sources of information.

Results

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. (bearberry) has been used traditionally for its antimicrobial activity, primarily for treatment of symptoms of mild recurrent lower urinary tract infections. The uroantiseptic activity of bearberry is due to arbutin, which is primarily hydrolyzed in the intestines to hydroquinone, and then rapidly absorbed, metabolized, and excreted via the urine. Bearberry leaf preparations are available as herbal tea and in liquid or solid forms to be taken by mouth. The aim of this research is to give a comprehensive overview of professional-related and scientific evidence of bearberry with focus on quality control, safety and efficacy of different pharmaceutical formulations as well as regulatory status of the products.

Conclusion

In this research bearberry is represented as an effective herbal drug for mild recurrent infection for women. Pointed up were newer studies and conclusions which could aim to better use of existing drugs and also production of new drugs for urinary tract infections. Also results could contribute to more effective professional pharmacist practice.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Infekcije mokraćnog sustava	2
1.1.1. Liječenje infekcija mokraćnog sustava	3
1.1.2. Akutne nekomplikirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena reproduktivne dobi	3
1.1.3. Komplikirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava	5
1.1.4. Rekurentne infekcije mokraćnog sustava	5
1.1.5. Rezistencija <i>E. coli</i> na antibiotike	8
1.1.6. Primjena antibiotika za infekcije mokraćnog sustava u Hrvatskoj	9
1.2. Medvjetka kao ljekovita biljka.....	10
1.2.1. Botanički podaci o medvjetki	10
1.2.2. Fitokemijski sastav.....	12
1.2.3. Tradicionalna primjena medvjetke.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	15
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	17
3.1. Medvjetka u suvremenoj fitoterapiji.....	19
3.2. Mehanizam djelovanja medvjetke.....	20
3.3. Odabrane nekliničke studije.....	21
3.4. Kliničke studije.....	23
3.5. <i>Uvae ursi folium</i> – kontrola kvalitete prema Europskoj farmakopeji.....	24
3.6. Registracija fitopreparata s medvjetkom prema Europskoj agenciji za lijekove..	25
3.6.1. Biljna monografija Europske Unije za <i>Arctostaphylos uvae ursi</i> (L.) Spreng., folium.....	25
3.6.2. Biljni lijekovi s medvjetkom u Republici Hrvatskoj.....	29
3.6.3. Dodaci prehrani s medvjetkom	30
4. RASPRAVA.....	33
5. ZAKLJUČCI	36
6. LITERATURA	38
7. ŽIVOTOPIS	43

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA



1.1. Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) ili urinarne infekcije vrlo su česte, nakon respiratornih infekcija predstavljaju najčešće upale uzrokovane mikroorganizmima, uglavnom bakterijama, stoga su vodeći razlog propisivanja antibiotika. Učestala primjena antibiotika doprinosi sve češćoj pojavi rezistencije bakterija kao najčešćih uzročnika infekcija mokraćnog sustava na propisivane antibiotike. IMS-u su posebice sklone žene zbog kratkoće mokraćne cijevi, pa su infekcije prosječno tri puta češće nego u muškaraca. Bakterija *Escherichia coli* je uzročnik 80% nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava, a neki sojevi mogu pokazati otpornost koja je u porastu zbog široke i često neadekvatne primjene antibiotika (1). U svrhu racionalne primjene antibiotika, optimiziranja mogućnosti liječenja te kontrolu širenja rezistencija bakterija donesene su nacionalne smjernice. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) je tijelo pri Ministarstvu zdravstva RH koje koordinira sve aktivnosti vezane uz kontrolu širenja rezistencije na antibiotike u Hrvatskoj i koje surađuje s istovjetnim tijelima u drugim europskim zemljama. Provodi aktivnosti vezane za praćenje rezistencije i potrošnje antibiotika, edukaciju i javne kampanje za očuvanje djelotvornosti antibiotika (2). ISKRA je potaknula razvoj nacionalnih smjernica iz nekoliko područja medicine gdje antimikrobna terapija ima značajnu ulogu u liječenju bolesnika, s ciljem da se osiguraju optimalne mogućnosti liječenja oboljelih od infektivnih bolesti, promovira racionalna potrošnja antibiotika te razvije strategija za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija (3).

1.1. 1. Liječenje infekcija mokraćnog sustava

IMS su heterogena skupina kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja općeg stanja, općim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti pojavljivanja i sklonosti recidivu, prisutnosti komplicirajućih čimbenika i riziku od njihova dodatnog nastanka, potrebnoj antimikrobnoj terapiji, ishodu i prognozi bolesti. Cilj liječenja IMS-a je nestanak kliničkih simptoma i eradikacija infekcije u svrhu prevencije nastanka recidiva.

IMS se dijele na:

1. akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena reproduktivne dobi
2. akutni nekomplicirani pijelonefritis
3. komplicirane IMS, uključujući i sve IMS muškaraca
4. asimptomatska bakteriurija
5. rekurentne IMS (nekomplicirane, bez predisponirajućih čimbenika) (3).

1.1.2. Akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava žena reproduktivne dobi koje nisu trudne

Najčešći uzročnik akutne nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena reproduktivne dobi koje nisu trudne je bakterija *Escherichia coli* (80% slučajeva). Bakterijska vrsta *Staphylococcus saprophyticus* se također ubraja među primarne uzročnike infekcija u mlađih žena (5-10% IMS-a u ovoj skupini). Urinokulturu ne treba raditi u zdravih žena sa sporadičnim nekompliciranim cistitisom, budući je uzročnik lako predvidiv. Ako se stanje bolesnice ne poboljša tijekom empirijske terapije, uzima se uzorak za analizu. Uropatogenim bakterijama se u prvom redu smatra *E. coli*, te u mladih žena i *S. saprophyticus*, dok za ostale bakterijske vrste (druge enterobakterije, enterokoki), treba tražiti čvršće kriterije

(veći broj bakterija) za povezanost s kliničkim simptomima. Infekcije u 95% slučajeva izaziva jedna vrsta bakterija, tako da nalaz većeg broja različitih bakterijskih vrsta u urinu obično predstavlja kontaminaciju.

Radna skupina za izradu smjernica IMS-a odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora za liječenje cistitisa budući da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva na ovaj antibiotik (97% u Hrvatskoj), rezistencija na lijek se još uvijek sporo razvija usprkos mnogih godina njegove kliničke primjene, te zbog pristupačne cijene i niske toksičnosti. Postoji sumnja na toksičnost nitrofurantoina, koja se posebice manifestira kao akutna i kronična plućna bolest. Učestalost nuspojava čini se relativno niska, prema podacima iz literature te osobnim iskustvima članova radne skupine. Simptomi nestaju nakon prestanka primjene lijeka, međutim, posebice treba paziti da se ne zanemare simptomi nuspojava. U slučaju njihova pojavljivanja potrebno je na vrijeme prekinuti terapiju. Radna skupina se odlučila na primjenu nitrofurantoina dva puta dnevno zbog učinkovitosti i dobre suradljivosti bolesnika. Antibiotik je potrebno primjenjivati kroz 7 dana budući da ne postoji valjani dokaz da je kraće trajanje terapije jednako učinkovito.

Za ovu indikaciju radna skupina je odabrala 7-dnevnu terapiju β -laktamskim antibioticima, budući da nema dovoljno dokaza u literaturi da je kraća terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutačno iznosi 10%, te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije. Ako se koristi za liječenje nekomplikiranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, budući je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati (3)

1.1.3. KomPLICIRAJUĆI ČIMBENICI INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

KomPLICIRAJUĆI čimbenici infekcija mokraćnog sustava su

- muški spol
- trudnoća
- bolnički dobivena infekcija
- prisutnost katetera, stenta ili nefrostome
- intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
- vezikoureteralni refluks (VUR) ili druge funkcionalno-anatomske abnormalnosti
- bubrežna insuficijencija
- transplantacija bubrega
- imunosupresija
- šećerna bolest
- intervencije na mokraćnom sustavu unazad 15 dana
- trajanje simptoma duže od 7 dana ili uzimanje antibiotika unazad 2-3 mjeseca (4).

1.1.4. REKURENTNE INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA

Rekurentne IMS se dokazuju i urinokulturom, a javljaju se dva ili više puta u 6 mjeseci, odnosno tri ili više puta u jednoj godini. Najčešće je to rekurentni cistitis u žena, a u više od 95% slučajeva radi se o reinfekciji. Akutna epizoda liječi se kao sporadična infekcija. Bolesnice koje imaju ≤ 2 epizode uroinfekcija u jednoj godini mogu kod pojave prvih simptoma samoinicijativno uzeti terapijsku dozu lijeka prema nalazu urinokulture i uspjeha liječenja prethodne uroinfekcije kroz tri dana. U bolesnica u kojih su isključene strukturalne i funkcionalne abnormalnosti urotrakta i koje nemaju u trenutku započinjanja profilakse simptome i znakove akutne infekcije, a koje imaju ≥ 3 epizode uroinfekcija u jednoj godini preporuča se profilaksa 6 mjeseci ili duže prema antibiogramu.

Antimikrobno liječenje IMS-a u većini slučajeva započinje kao empirijsko, a zatim se usklađuje prema nalazu urinokulture. Jedino se u bolesnica sa sporadičnom epizodom nekomplikiranog bakterijskog cistitisa ne mora učiniti urinokultura, pa terapija ostaje na razini empirijske. Asimptomatska bakteriurija liječi se samo u odabranih osoba, a ne liječi se upravo tamo gdje je najčešća. Nalaz piurije u asimptomatskoj bakteriuriji ne opravdava antimikrobnu terapiju. Empirijska antimikrobna terapija primjenjuje se prema rezultatima istraživanja najčešćih uzročnika kliničkih sindroma i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva, pa je upute za antimikrobno liječenje i profilaksu IMS-a potrebno revidirati barem svakih pet godina (5).

Tablica 1. Antimikrobna profilaksa rekurentnog cistitisa u žena (5)

Broj uroinfekcija u godini dana	Antimikrobna profilaksa
≤ 2	Samoinicijativno uzimanje terapijske doze lijeka prema nalazu urinokulture i uspjeha liječenja prethodne uroinfekcije tijekom jednog ili 3 dana
≥ 3	Kontinuirano uzimanje profilaktičke doze lijeka svaku večer ili tri puta na tjedan Uzimanje profilaktičke doze lijeka nakon spolnog odnosa Nitrofurantoin 50-100 mg p.o. Kotrimoksazol 480 mg p.o. Cefaleksin 250 mg p.o. Norfloksacin 200 mg Ciprofloksacin 125 mg Intravaginalna primjena estrogena Intravaginalna primjena suspenzije laktobacila Brusnice

Procjenjuje se da će u 20-30% žena s IMS-om bolest biti rekurentna. Predispozicija se može djelomice pripisati genetici, a djelomice ovisi o rizičnom ponašanju. Rizični čimbenici povezani s rekurentnom IMS su: IMS u osoba mlađih od 15 godina, IMS u majki, korištenje spermicida te učestalost spolnih odnosa. Epizode rekurentne IMS treba liječiti jednako kao i

sporadične epizode cistitisa ili pijelonefritisa, međutim, u obzir treba uzeti rezultate mikrobioloških pretraga.

prethodnih epizoda, dok se urinokultura treba napraviti prije započetog liječenja. U nekih žena akutne egzacerbacije IMS-a su tako učestale da narušavaju normalan svakodnevni život, pa se u takvim slučajevima može uvesti profilaksa. Dugotrajno profilaktičko uzimanje antibiotika, dnevno ili postkoitalno, pokazalo se uspješnim u smanjenju kliničkih rekurencija u usporedbi s placebo. No, treba uzeti u obzir rizike za dobivanje nuspojava (oralna ili vaginalna kandidoza, gastrointestinalni simptomi). Nadalje, rizik za selekciju rezistentnih mikroorganizama je značajan. Čini se da profilaksa ne mijenja prirodni tijek rekurentnog IMS-a i čim se profilaksa prestane uzimati, većina žena ponovno postaje podložna reinfekciji. U osoba s niskim postotkom rekurencija koji su suradljivi, preferira se samoliječenje. U takvih slučajeva posebice treba paziti na edukaciju bolesnika kako bi na vrijeme prepoznali simptome prave IMS.

Antimikrobna profilaksa se može primijeniti kad je učestalost i težina simptomatskih epizoda takva da teško narušava kvalitetu života oboljelih. Produžena terapija s niskim dozama antibiotika vrlo vjerojatno selektira rezistentne bakterije i u tom smislu treba poticati alternativne oblike profilakse. Pripravci brusnice se razlikuju po svojoj jačini, ali postoji dovoljno znanstvenih dokaza koji podupiru učinkovitost ovih proizvoda u profilaksi. Estrogen ima važnu ulogu u održavanju normalne vaginalne flore i sprječava atrofirajuće promjene u epitelu vagine. Sigurnost dugotrajnog korištenja estrogena se tek treba ispitati, pa radna skupina ne preporučuje rutinsku primjenu estrogena u svake žene u postmenopauzi s rekurentnom IMS-om, iako nekim bolesnicama može koristiti. Primjena intravaginalnih pripravaka laktobacila ima za cilj obnoviti fiziološku floru vagine, čime bi se smanjila kolonizacija tog područja drugim bakterijama, međutim, učinkovitost tih pripravaka se još ispituje (3).

1.1.5. Rezistencija bakterije *E. coli* na antibiotike

Bakterija *E. coli* je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (IMS), a ostale enterobakterije češće uzrokuju komplicirane IMS ili infekcije raznih sustava povezane s bolničkom skrbi. Enterobakterije su i sastavni dio fiziološke mikrobiote te nalaz ovih bakterija u primarno

nesterilnim uzorcima treba pažljivo tumačiti u sklopu cjelokupne kliničke slike. Kao dio fiziološke mikrobiote, enterobakterije često su izložene primjeni antibiotika, a širenje jednom nastalih mutanta teško je uočiti i kontrolirati. Od početka praćenja u Hrvatskoj *E. coli* pokazuje visoku rezistenciju na ampicilin (50%), ali amoksicilin s dodatkom klavulanske kiseline pokazuje dobru djelotvornost jer klavulanska kiselina uspješno blokira β -laktamaze širokog spektra i većinu β -laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL"). Kombinacija s klavulanskom kiselinom, međutim, ograničava primjenu amoksicilina u visokim dozama, kakve su često potrebne kod ozbiljnih sistemskih infekcija. EUCAST je 2014. po prvi puta razdvojio interpretaciju osjetljivosti na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, ovisno o tome radi li se o nekomplikiranoj IMS ili drugim oblicima infekcije. Nakon te podjele, stope rezistencije su ostale podjednake ako se interpretiraju za primjenu kod nekomplikiranih IMS-a (7-10%). No, znatno su se povisile ako se interpretiraju za primjenu kod ostalih infekcija (15%). Rezistencija na cefalosporine treće generacije (6-9%) je u daljnjem laganom porastu, dok je rezistencija na karbapeneme i dalje izuzetno rijetka. Rezistencija na kinolone je također u daljnjem laganom porastu (14-19%), a rezistencije na ko-trimoksazol (27%), gentamicin (9%), amikacin (1%) i nitrofurantoin (3%) su slične ili jednake prošlogodišnjim stopama (2, 6).

1.1.6. Primjena antibiotika u liječenju infekcija mokraćnog sustava u Hrvatskoj

U ordinacijama obiteljske medicine u Hrvatskoj istraživala se primjena empirijske antimikrobne terapije za liječenje IMS-a. Dobiveni rezultati potvrdili su učestalost urinarnih infekcija u žena i količinu propisanih antibiotika u liječenju nekompliciranog cistitisa kod žena. U razdoblju od 1. listopada do 30. studenog 2006. godine istražilo se ukupno 3188 epizoda IMS-a (802 u muškaraca, 2386 u žena) zabilježenih u 108 ordinacija liječnika obiteljske medicine u 20 gradova u Hrvatskoj. Najčešći IMS u žena bio je: akutni nekomplicirani cistitis (62%), komplicirani IMS - cistitis i pijelonefritis (14%), uretritis (9%), akutni nekomplicirani pijelonefritis (6%), rekurentni cistitis (5%), asimptomatska bakteriurija (3%) i rekurentni pijelonefritis (1%). Izolirani uzročnici bili su *E. coli* (77%), *Enterococcus faecalis* (9%), *Proteus mirabilis* (5%), *Klebsiella spp* (3%), *Streptococcus agalactiae* (3%) i *Enterobacter spp.* (1%). U 2939 epizoda IMS-a (92,19%) primijenjena je antimikrobna terapija, u 1940 slučajeva (66,01%) kao empirijska, a u 999 (34%) kao ciljana antimikrobna terapija. Cefaleksin je bio najčešće primjenjivani lijek u empirijskoj terapiji akutnog nekompliciranog cistitisa, rekurentnog cistitisa i uretritisa u žena. Za liječenje akutnog nekompliciranog pijelonefritisa i kompliciranih IMS-a u žena najviše se koristio koamoksiklav, dok se ciprofloksacin propisivao za IMS u muškaraca. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su podudarnosti propisane empirijske antimikrobne terapije IMS-a s nacionalnim preporukama (7). Upravo u žena s nekompliciranim cistitisom postoji opcija korištenja biljnih lijekova za koji je utvrđeno da imaju antimikrobni učinak na najčešće patogene.

1.2. Medvjетка kao ljekovita biljka

1.2.1. Botanički podaci o medvjетки

Sinonimi: *Arbutus uva-ursi* L., *Arctostaphylos media* Greene, *Arctostaphylos officinalis* Wimm., *Arctostaphylos procumbens* Patzke, *Mairania uva-ursi* Desv., *Uva-ursi buxifolia* S.F. Gray, *Uva-ursi procumbens* Moench.

Medvjетка (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) je polegnut zimzeleni, višegodišnji grm iz porodice Ericaceae. Porijeklom je iz umjerenih područja sjeverne hemisfere. Samoniklo raste u sjevernim geografskim područjima Sjeverne Amerike, Europe i Azije. Na puzećim i blago uzdignutim granama nalaze se kožasti listovi jajastog, jajasto-loptastog do loptastog oblika. Na vrhu stabljika prisutni su mali grozdasti cvatovi sastavljeni od ružičasto-bijelih, zvonastih cvjetova. Plod je okrugla, glatka, crvena bobica (slika 1).

Farmaceutska biljna droga dobiva se sušenjem listova medvjette (slika 2), koji su goli, debeli i kožasti, na gornjoj strani sjajno zeleni, cjelovitog ruba koji je djelomično svinut prema gore i mrežaste nervature (8, 9).



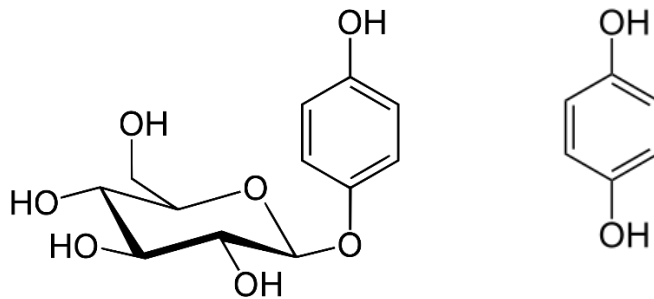
Slika 1. *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. - medvjetka
(<https://en.wikipedia.org>)



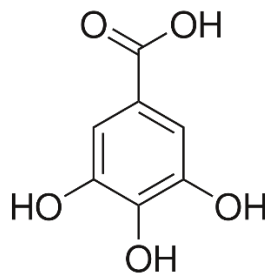
Slika 2. Folium uvae ursi - medvjetkin list
(<https://www.pharmawiki.ch>)

1.2.2. Fitokemijski sastav

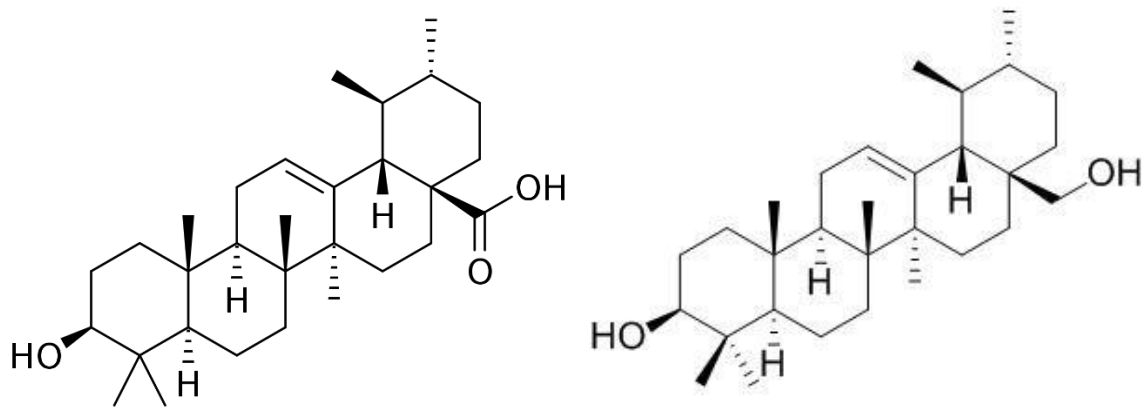
Arbutin (5-15%) je derivat hidrokinona i glavna sastavnica medvjedkinih listova (slika 3). Prate ga manje količine metilarbutina i hidrokinona (do 4%). Galna kiselina (slika 4) je najzastupljenija fenolna kiselina zajedno sa galoil-arbutinom te do 20% galotanina, flavonoida i triterpena, uglavnom ursolične kiseline i uvaola (slika 5). Među flavonoidima (slika 6) ističu se glikozidi kvercetina, kemferola i miricetina (9-11)



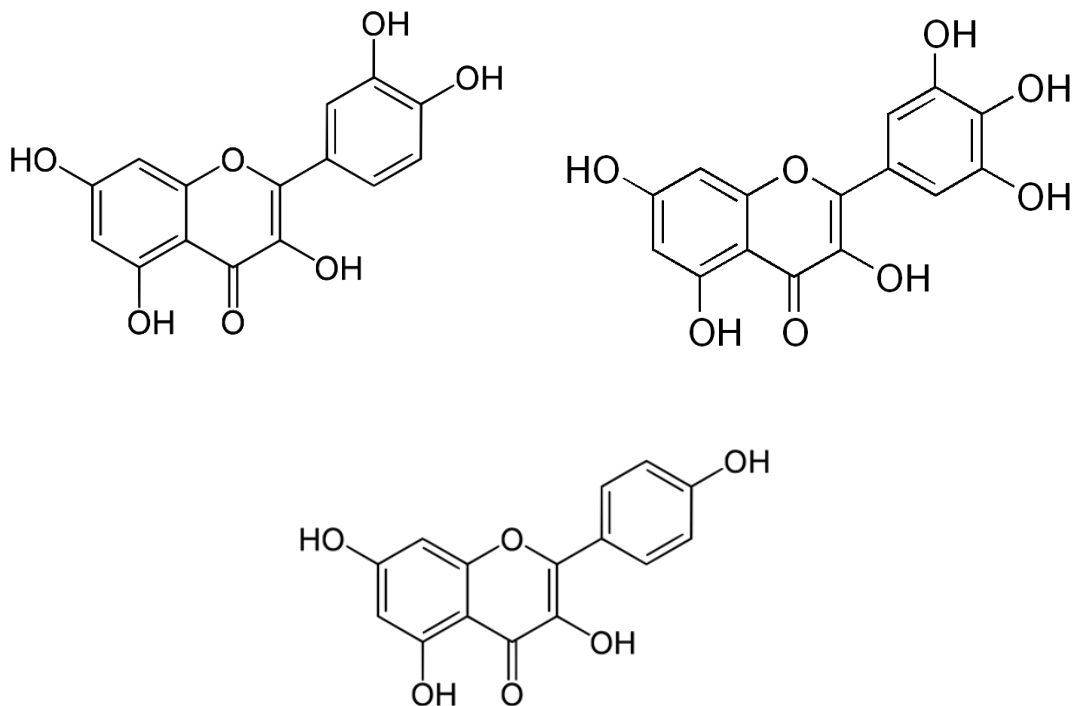
Slika 3. Strukture arbutina i hidrokinona
(<https://en.wikipedia.org>)



Slika 4. Struktura galne kiseline
(<https://en.wikipedia.org>)



Slika 5. Strukture ursolne kiseline i uvaola
 (<https://en.wikipedia.org>, <http://www.chemfaces.com>)



Slika 6. Strukture kvercetina, miricetina i kemferola
 (<https://en.wikipedia.org>)

1.2.3. Tradicionalna primjena medvjetke

U Sjevernoj Americi, a kasnije i u Europi odavna je cijenjena u liječenju urogenitalnog trakta. Služila je za poboljšanje protoka urina i ublažavanje upala urinarnog trakta, nekontroliranog mokrenja u snu, pojačane prisutnosti sluzi i krvi u urinu te otežanog mokrenja. Nadalje, korištena je kod dugotrajnog proljeva, dizenterije, šećerne bolesti, gonoreje, obilnih mjesečnica i pojačane vaginalne sekrecije. Neka indijanska plemena su je miješala s duhanom i koristila za ceremonijalno pušenje. Poznato je već stoljećima da medvjetkini listovi posjeduju adstringentna svojstva. Galen ju je primjerice koristio za zaustavljanje krvarenja. U modernoj zapadnoj medicini njezina primjena započinje u 18. stoljeću kada ulazi i u službene farmakopeje (12, 13).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA



Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatni pregled dosadašnjih istraživanja i relevantnih monografija za medvjtku koja se od davnina koristi u ublažavanju tegoba urinarnog trakta, a danas je prepoznat njezin potencijal primjene u žena s nekompliciranim cistitisom u svrhu smanjenja primjene antibiotika kad oni nisu nužni.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI



Istraživanja u okviru ovoga specijalističkog rada teorijskog su karaktera i uključuju pregled dostupne literature o suvremenim znanstvenim istraživanjima biljne vrste *Arctostaphylos Uva ursi* (L.) Spreng. U pretraživanju su korištene elektronske bibliografske baze podataka kao što su: *Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline* i *Cochrane Library*. Važan izvor podataka bile su relevantne monografije Svjetske zdravstvene organizacije, Europskog znanstvenog udruženja za fitoterapiju, Njemačke Komisije E i Europske agencije za lijekove. Prikupljeni podaci su proučeni i sistematično prikazani, a obuhvaćaju fitokemijski sastav, neklinička i klinička istraživanja te podatke o učinkovitosti i sigurnosti primjene medvjeteke.

3.1. Medvjetka u suvremenoj fitoterapiji

Droga *Uvae ursi folium* opisana je kao uroantiseptik u monografijama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (8), Europskog znanstvenog udruženja za fitoterapiju (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*, ESCOP) (10), Njemačke Komisije E (12) i Europske agencije za lijekove (EMA) (14). U tablici 2 usporedno su prikazani podaci o indikacijama, kontraindikacijama i terapijskim dozama arbutina u ekstraktima medvjetkinih listova.

Tablica 2. Indikacije, kontraindikacije i doziranje droge *Uvae ursi folium*

Monografija	Indikacija	Kontraindikacija	Dnevna doza arbutina (mg)
WHO	blagi uroantiseptik za umjerena upalna stanja urotakta i mokraćnog mjehura (cistitis, uretritis i dizurija)	djeca ispod 12 godina, trudnice, dojilje, poremećaj funkcije bubrega	400-850
ESCOP	nekomplicirane infekcije donjeg urinarnog trakta (cistitis), kad liječenje antibioticima nije nužno	djeca ispod 12 godina, trudnice, dojilje, bubrežne bolesti	400-800
Komisija E	upalna stanja donjeg urinarnog trakta	djeca ispod 12 godina, trudnice, dojilje	400-840
EMA	za ublažavanje blage ponavljajuće infekcije donjeg urinarnog trakta kao što su osjećaj žarenja i/ili čestog uriniranja u žena	djeca i adolescenti mlađi od 18 godina, trudnice, dojilje, muškarci, preosjetljivost na aktivnu tvar, poremećaj funkcije bubrega	200-840

3.2. Mehanizam djelovanja medvjetke

Već je godine 1970. Frohne (15) istraživao mehanizam djelovanja arbutina. On je ustvrdio da nakon oralne primjene, arbutin brzo hidrolizira pomoću crijevne flore. Nastali aglikon hidrokinon konjugira s glukuronskom i sulfatnom kiselinom, pa se u formi konjugata izlučuje urinom. Smatra se da se arbutin treba davati u velikim dozama da bi bio učinkovit te da je potreban alkalni urin da bi aktivni hidrokinon nastao iz neaktivnih estera (15). Do sličnih zaključaka da urin treba alkalizirati dolaze nešto kasnije i drugi autori (16). U istraživanju na 12 dobrovoljaca objavljenom 1997. godine ustanovljeno je da se od primijenjene doze (420 mg arbutina, odgovara 168 mg hidrokinona) 0,6% hidrokinona izlučuje urinom, a 70% kao konjugata glukuronske i sulfatne kiseline (17). Testiranjem u uvjetima *in vitro* zaključeno je da bakterija *E. coli* oslobađa hidrokinon iz konjugata koji se zbog toga mogu smatrati prolijekovima. Budući da bakterijski enzimi u urinarnom traktu oslobađaju aktivni hidrokinon iz konjugata, za terapijski učinak je ključna raspoloživost hidrokinona u urinu (17, 18).

Siegers i suradnici (19) su potvrdili da *E. coli* enzimski razgrađuje metabolite hidrokinona. Zdravim dobrovoljcima dali su lijek Cystinol akut[®] te sakupljali njihov urin. Urin su inkubirali sa smjesom enzima glukuronidaze i sulfataze (glusulaza) i suspenzijom *E. coli*. Pod utjecajem bakterijskih enzima oslobođeno je 2,3 puta više hidrokinona u odnosu na učinak glusulaze. Kad su odvojili bakterije iz urina, udio hidrokinona bio je 20 puta veći u *E. coli* nego u supernatantu. Vrlo je vjerojatno da je dekonjugacija hidrokinona katalizirana intracelularnim enzimima iz citoplazme bakterije. Stoga je vrlo izgledno da alkalizacija urina nije preduvjet za povećanje antimikrobne učinkovitosti hidrokinona koji se oslobađa iz arbutina.

3.3. Odabrane nekliničke studije

Antimikrobni učinak. Etanolni ekstrakt droge *Uvae ursi folium* (30%) inhibirao je *in vitro* rast bakterija *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* i *Staphylococcus aureus*. međutim, 95%-tni etanolni i kloroformski ekstrakt nije pokazao učinkovitost. Vodeni ekstrakt listova inhibirao je *in vitro* rast vrste *Streptococcus mutans* OMZ176, dok su etanolni i etil-acetatni ekstrakti djelovali na bakterije *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis* i *Enterobacter aerogenes*. Ustanovljen je najveći doprinos arbutina za antibakterijsku aktivnost. Arbutin i hidrokinon inhibirali su *in vitro* rast mikoplazmi *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* (8).

Arbutin (128µg/L) je također inhibirao rast tri od šest kliničkih izolata vrste *Pseudomonas aeruginosa*. U uvjetima *in vitro* ispitan je antimikrobni učinak arbutina i vodenog ekstrakta medvjeteke na bakterijske vrste koje uzrokuju urinarne infekcije. Djelovanje arbutina bilo je u direktnoj korelaciji s bakterijskim beta-glukozidazama. Najveću enzimsku aktivnost pokazale su vrste *Streptococcus*, *Klebsiella* i *Enterobacter*, dok je najslabija zabilježena kod *E. coli*. Medvjеткин ekstrakt bio je učinkovit i pri djelovanju na vrste *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* i *Candida albicans*. Listovi ubrani u proljeće i jesen bili su učinkovitiji u odnosu na zimske listove (13).

Između 14 ljekovitih biljaka s tradicionalnom primjenom u Kanadi, jedino je vodeno-etanolni ekstrakt medvjeteke pokazao snažan učinak na različite sojeve vrste *Neisseria gonorrhoeae*, uključujući i one otporne na antibiotike. Minimalna inhibitorna koncentracija ekstrakta iznosila je 32 µg/mL (20).

Na modelu štakora dokazano je snažno antibakterijsko i nefroprotektivno djelovanje medvjetkinog ekstrakta (25mg/kg) kod akutnog bakterijskog pijelonefritisa uzrokovanog *E. coli* (13).

U studiji bez kontrolne skupine, skupljeni su urini zdravih dobrovoljaca 3 sata nakon što su uzeli arbutin u dozama od 0,1 do 1 g. Uzorci urina (prilagođeni na pH 8,0) testirani su u uvjetima *in vitro* na 74 soja bakterija, uključujući *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, u usporedbi s nekoliko referentnih antimikrobnih tvarima. Uzorak urina nakon primjene 1g arbutina, gentamicin i nalidiksična kiselina pokazali su antimikrobnu aktivnost (8).

Učinak na izlučivanje urina i kalcija. Dodatak infuza medvjetke u vodu za piće pokusnim štakorima (3g/L), koji su bili hranjeni standardnom prehranom obogaćenu kalcijem (8g/kg tjelesne mase), nije povećao diurezu niti urinarnu ekskreciju kalcija (8).

Protuupalni učinak. Intragastrična primjena 50%-tnog metanolnog ekstrakta listova medvjetke (100 mg/kg) inhibirala je u miševa upalu uha induciranu pikril-kloridom (8). Oralna primjena arbutina (50 mg/kg) pokazala je na animalnom modelu snažniji protuupalni učinak od subkutano apliciranog indometacina. U istim uvjetima arbutin (10 i 50 mg/kg) je djelovao sinergistički s prednizolonom i deksametazonom. Učinak je bio snažniji u usporedbi s djelovanjem svakog pojedinačnog lijeka. Ekstrakt je također potencirao učinkovitost prednizolona (13).

3.4. Kliničke studije

Provedena je dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u svrhu procjene učinka medvjete na cistitis. U istraživanje je bilo uključeno 57 žena koje su imale najmanje tri epizode cistitisa u prethodnoj godini. Ispitivana skupina primala je biljni pripravak s ekstraktom medvjete (standardiziranog na arbutin i metil-arbutin) i ekstraktom maslačkovog lista i korijena. Jednomjesečna primjena značajno je smanjila ponavljanje cistitisa tijekom jedne godine praćenja u odnosu na placebo. Incidencije cistitisa u ispitivanoj skupini nije bilo, dok je u placebo skupini 23% ispitanica ponovo dobilo cistitis. Nisu zabilježene nuspojave (21).

Uvidom u bazu *Clinical Trials* mogu se pronaći podaci za dvije randomizirane, dvostruko slijepa i placebo kontrolirane kliničke studije s medvjerkom koje su u tijeku. Ispitivanju je podvrgnut lijek Arctuvan[®] koji sadrži standardizirani ekstrakt medvjerkinog lista, u usporedbi s antibiotikom fosfomicinom (REGATTA). Cilj intervencijske studije koja je započela 2017. godine je istražiti može li početni tretman s medvjerkom u žena s IMS-om smanjiti uporabu antibiotika, bez značajnog povećanja simptoma ili stope komplikacija. U studiju su uključene odrasle žene (430) sa sumnjom na infekciju urinarnog trakta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (22). Druga studija je opservacijska studija za pacijente uključene u kliničku studiju REGATTA (23).

3.5. Uvae ursi folium - kontrola kvalitete prema Europskoj farmakopeji

Monografija Europske farmakopeje za drogu Uvae ursi folium donosi zahtjeve za farmaceutskom kakvoćom (24). Droga se kvantificira na udio arbutina koji treba biti najmanje 7,0%, a određuje se tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti. Identifikacija droge provodi se ispitivanjem morfoloških i mikroskopskih obilježja droge te dokazivanjem prisutnosti hidroksikinonskih derivata i fenolnih kiselina tankolslojnom kromatografijom, uz arbutin i galnu kiselinu kao poredbene tvari. Propisano je da uzorak može sadržavati najviše 5% stabljika medvjete i najviše 3% drugih stranih primjesa. Nadalje, u istom uzorku dozvoljeno je najviše 10% listova drugačije boje. Gubitak sušenjem može iznositi najviše 10,0% (sušenje 2 sata na 105 °C), dok je dozvoljeno najviše 5,0% ukupnog pepela.

3.6. Registracija fitopreparata s medvjetkom prema Europskoj agenciji za lijekove

Odbor za biljne lijekove (*Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) Europske agencije za lijekove izdao je 2018. godine monografiju droge *Uvae ursi folium*. Prema navedenoj monografiji fitopreparati s medvjetkom mogu se registrirati isključivo u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova za ublažavanje simptoma blage, ponavljajuće infekcije donjeg urinarnog trakta. Još uvijek nema dovoljno kliničkih dokaza koji bi omogućili registraciju u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom. Medvjetka za sada zadovoljava kriterije primjene u spomenutoj indikaciji temeljenu na iskustvu dugotrajne primjene od najmanje 30 godina u EU (14).

3.6.1. Biljna monografija Europske Unije za *Artostaphylos uva ursi* (L.) Spreng., folium (14)

1. Naziv lijeka

Navodi se za pojedini gotov proizvod.

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

Provjerena primjena	medicinska	Tradicionalni biljni lijekovi
		Prema zahtjevu za registraciju prema članku 16d (1) Direktive 2001/83/EC <i>Artostaphylos uva ursi</i> (L.) Spreng., folium (medvjetkin list) i) Biljna tvar Nije primjenjivo ii) Biljni pripravci a) usitnjena biljna tvar b) biljna tvar u prahu c) suhi ekstrakt (DER 3.5-5.5:1), ekstrakcijsko otapalo etanol 60% V/V, koji sadrži 23,5-29,3% hidrokinonskih derivata računano kao bezvodni arbutin d) suhi ekstrakt (DER 2,5-4,5:1), ekstrakcijsko otapalo voda, koji sadrži 20-28% hidrokinonskih derivata računano kao bezvodni arbutin

	e) tekući ekstrakt (DER 1:1), ekstrakcijsko otapalo etanol 25% V/V
--	--

3. Farmaceutski oblik

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Usitnjena biljna tvar kao čaj za oralnu uporabu.</p> <p>Dozirani biljni pripravci u tekućem ili krutom obliku za oralnu primjenu.</p> <p>Ovaj farmaceutski oblik bi trebao biti opisan u Europskoj farmakopeji punim standardnim nazivom.</p>

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

² Materijal odgovara monografiji Europske farmakopeje.

4. Klinički podatci

4.1. Terapijske indikacije

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Tradicionalni biljni lijek za ublažavanje simptoma blage, ponavljajuće infekcije donjeg urinarnog trakta, kao što su osjećaj žarenja tijekom uriniranja i/ili čestog uriniranja kod žena, nakon što je liječnik isključio ozbiljna stanja. Proizvod je tradicionalni biljni lijek za primjenu u određenoj indikaciji isključivo baziran na dugotrajnoj primjeni.</p>

4.2. Doziranje i način primjene

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Doziranje</p> <p>odrasle žene i stariji</p> <p>a) usitnjena biljna tvar biljni čaj: 1,5-4 g usitnjene biljne tvari u 150 mL vruće vode kao infuz ili u 150 mL vode kao macerat 2-4 puta dnevno. Maksimalna dnevna doza: 8 g.</p> <p>b) praškasta biljna tvar Pojedinačna doza: 700-1050 mg dva puta dnevno. Maksimalna dnevna doza: 1,75 g.</p> <p>c) i d) suhi ekstrakti</p>

	<p>Pojedinačna doza: doza koja odgovara 100-210 mg hidrokinonskih derivata računano kao bezvodni arbutin 2-4 puta dnevno</p> <p>Dnevna doza: doza koja odgovara 200-840 mg hidrokinonskih derivata računato kao bezvodni arbutin.</p> <p>e) tekući ekstrakt</p> <p>Pojedinačna doza: 1,5- 4 mL do tri puta dnevno. Maksimalna dnevna doza: 8 ml.</p> <p>Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporuča.</p> <p>Primjena u muškaraca se ne preporuča.</p> <p>Trajanje primjene</p> <p>Ne koristi se duže od jednog tjedna.</p> <p>Ako simptomi potraju duže od 4 dana tijekom primjene ljekovitog proizvoda, treba se posavjetovati s liječnikom ili s kvalificiranim zdravstvenim djelatnikom.</p> <p>Način primjene</p> <p>Oralna primjena</p> <p>Macerat se treba koristiti odmah nakon pripreme.</p>
--	--

4.3. Kontraindikacije

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Preosjetljivost na djelatnu tvar.</p> <p>Poremećaj funkcije bubrega.</p>

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	<p>Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje zbog stanja koja zahtijevaju liječnički savjet.</p> <p>Primjena u muškaraca se ne preporuča zbog stanja koja zahtijevaju liječnički nadzor.</p> <p>Ako se simptomi pogoršaju ili se jave tegobe kao vrućica, dizurija, grčevi ili krv u urinu za vrijeme primjene lijeka, potrebno je zatražiti savjet liječnika.</p> <p>Uvae ursi folium može obojiti urin zelenkasto-smeđom bojom.</p>

	Za ekstrakte koji sadrže etanol, treba adekvatno, sukladno smjernicama za otapala, obilježiti etanol prema "Smjernicama za ekscipijense kod lijekova za humanu primjenu."
--	---

4.4. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nema podataka

4.6. Trudnoća i dojenje

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Sigurnost primjene za vrijeme trudnoće i dojenja nije utvrđena. U nedostatku dostatnih relevantnih podataka, primjena za vrijeme trudnoće i dojenja nije preporučena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nisu provedena dostatna ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu prijavljeni-frekvencija nije poznata. U slučaju drugih nuspojava, treba se posavjetovati s liječnikom ili zdravstvenim djelatnikom.

4.9. Predoziranje

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije zabilježen slučaj predoziranja

5. Farmakološka svojstva

5.1. Farmakodinamička svojstva

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provjerena medicinska uporaba	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije potrebno prema članku 16c(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/EK. Odgovarajuća ispitivanja genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i kancerogenosti nisu provedena.

Farmaceutske pojedinosti

Provjerena medicinska primjena	Tradicionalni biljni lijekovi
	Nije primjenjivo

3.6.2. Biljni lijekovi s medvjerkom u Republici Hrvatskoj

U Hrvatskoj je registriran samo jedan biljni lijek na bazi medvjerkice (Cystinol®) u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova za liječenje simptoma blage rekurentne infekcije donjeg urinarnog sustava u žena koja se manifestira osjećajem žarenja tijekom mokrenja i/ili učestalim mokrenjem, a nakon što liječnik isključi druga ozbiljna stanja poremećaja zdravlja. Djelatnu tvar predstavlja suhi ekstrakt droge medvjerkin list - *Uvae ursi folii extractum siccum*. Jedna obložena tableta sadrži 238,7-297,5 mg ekstrakta (DER 3,5-5,5: 1; ekstrakcijsko otapalo: etanol 60 % V/V), što odgovara 70 mg derivata hidrokinaona računano kao bezvodni arbutin. Odrasle ženske osobe uzimaju 2 obložene tablete 3 puta dnevno, dok se djeci i adolescentima do 18 godina ne preporučuje. Lijek se ne smije uzimati dulje od tjedan dana. Ako se simptomi ne povuku nakon 4 dana primjene lijeka, ili se pogoršaju tijekom uzimanja lijeka, potrebno je javiti se liječniku. Primjena je kontraindicirana u trudnoći, za vrijeme dojenja i kod poremećaja funkcije bubrega (25).

3.6. Dodaci prehrani s medvjerkom

Dodaci prehrani su prehrambeni proizvodi, pa se svi horizontalni (opći) propisi o hrani primjenjuju i na dodatke prehrani. U Republici Hrvatskoj nadležno tijelo za dodatke prehrani je Ministarstvo zdravlja RH te Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA). Zahtjevi za dodacima prehrani koji sadrže medvjerku propisani su Zakonom o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima (30) i Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (31).

Za razliku od biljnih lijekova, u kategoriji dodataka prehrani nije dopušten monopripravak s medvjerkom. U sastavu je potrebno naznačiti količinu arbutina, čija je maksimalna dnevna doza ograničena na 160 mg.

Općenito se ne preporučuje uzimati dodatak prehrani duže od 2 tjedna u kontinuitetu, kao ni trudnicama, dojiljama i djeci mlađoj od 12 godina. Nadalje, naznačeno je da se ne uzima s američkom brusnicom i vitaminom C te da se prije uzimanja osobe s oštećenjima bubrega i one koje uzimaju lijekove trebaju posavjetovati s liječnikom.

U Republici Hrvatskoj dodaci prehrani koji sadrže medvjerku nalaze se u obliku tableta, kapsula, tekućih ekstrakata i čajnih mješavina koji su u daljnjem tekstu opisani.

Urosal lady: u preporučenoj dnevnoj dozi (dvije filmom obložene tablete) sadrži 800 mg suhog ekstrakta medvjerkinog lista (*Arctostaphylos uva-ursi*) s 20% arbutina, 30 mg suhog ekstrakta zeleni europske zlatnice (*Solidago virgaurea*) i 20 mg suhog ekstrakta koprivinog korijena (*Urtica dioica*, *Urtica urens*) (28).

Herburetic: sadrži ekstrakte medvjete, peršina, poljske preslice i drugih ljekovitih biljaka. Uzimaju se 2 kapsule dnevno uz obrok ili čašu vode (29).

Urovin: u preporučenoj dnevnoj dozi (20 mL - 4 žličice) sadrži koncentrat medvjete sa 160 mg arbutina dobivenog iz najmanje 1,6 g lista medvjete. Sadrži i list paprene metvice (30).

Sinekolin: u preporučenoj dnevnoj dozi (3 x 30 kapi) sadrži 90 mg lista breze (*Betula alba*), 67,5 mg list medvjete (*Arctostaphylos uva-ursi*) i 67,5 mg kore korjena žutike (*Berberis vulgaris*). Sadržaj arbutina u dnevnoj dozi iznosi 6,75 mg (31).

Naturavita Uvin H čaj: sadrži list medvjete (*Arctostaphylos uva-ursi*) 30%, zelen vrijeska (*Calluna vulgaris*) 20 %, list breze (*Betula spp.*) 15 %, korijen zečjeg trna (*Ononis spinosa*) 15%, zelen preslice (*Equisetum arvense*) 10 %, kukuruzna svila (*Zea mays*) 10 %. Sadržaj arbutina u dnevnoj dozi (5 napitaka) je 150 mg (32).

Urološki čaj: zelen preslice (*Equisetum arvense*) 25%, list medvjete (*Arctostaphylos uva-ursi*) 20%, zelen zlatnice (*Solidago virgaurea*) 15%, list koprive (*Urtica dioica*) 10%, zelen stolisnika (*Achillea millefolium*) 10%, list breze (*Betula spp.*) 5%, cvijet vrijeska (*Calluna vulgaris*) 5%, list ružmarina (*Rosmarinus officinalis*) 5%, korijen peršina (*Petroselinum crispum*) 5%. Sadržaj arbutina u dnevnoj dozi je 140 mg (33).

Urosal Uvin čaj: sadrži list medvjete 30%, zelen zlatnice 25%, list breze 25%, zelen koprive 20% (filtar vrećice) (34).

Holyplant Urološki čaj: sadrži list medvjete 40%, korijen zečjeg trna 15%, korijen peršina 15%, biljni organ kilavice 10%, korijen sladića 10%, list paprene metvice 10% (35).

Čaj s potpisom (Dr. Altarac): sadrži list medvjete (*Arctostaphylos uva-ursi*, folium) 25%, list zelenog čaja (*Camelia sinensis*, folium) 25%, list bijele breze (*Betula alba*, folium) 15%, list

velike koprive (*Urtica dioica*, folium) 15%, korijen slatkog sladića (*Glychiriza glabra*, radix) 15%, kora cejlonskog cimetrovca (*Cinnamomum zeylanicum*, cortex) 5%. Žličica čaja sadrži 30 mg arbutina.

4. RASPRAVA



Učestala primjena antibiotika doprinosi sve češćoj pojavi rezistencije bakterija kao najčešćih uzročnika infekcija mokraćnog sustava na propisivanje antibiotike. Nakon respiratornih, urinarne infekcije predstavljaju najčešće upale uzrokovane bakterijama, pa su vrlo čest razlog propisivanja antibiotika. Prema rezultatima istraživanja najčešćih uzročnika i njihove osjetljivosti na antimikrobna sredstva za nekomplikirane urinarne infekcije, primjenjuje se uglavnom empirijska antimikrobna terapija koja nije uvijek neophodna. U svrhu smanjenja primjene antibiotika, u žena s nekomplikiranim cistitisom postoji opcija korištenja relevantnih biljnih lijekova.

Medvjетка se od davnina koristi za ublažavanje tegoba urinarnog trakta. U suvremenoj fitoterapiji primjenjuje se zbog izraženih uroantiseptičkih svojstava. Na tržištu se većinom nalazi u dodacima prehrani. Fitopreparati s medvjetkom u Europskoj uniji registriraju se i kao tradicionalni biljni lijekovi na temelju iskustva dugogodišnje primjene. Danas još uvijek nemamo dovoljno kliničkih dokaza koji bi fitopreparate s medvjetkom svrstali u kategoriju biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom iako je ona jedna od najduže korištenih ljekovitih biljaka. Postoji samo jedna studija objavljena 1993. godine u kojoj je ispitan kombinirani pripravak s medvjetkom i maslačkom na 57 žena s rekurentnim cistitisom. Danas su u tijeku dvije kliničke studije koje bi mogle dati odgovor na pitanje može li početni tretman s medvjetkom u žena s urinarnom infekcijom smanjiti uporabu antibiotika.

U Republici Hrvatskoj postoji samo jedan biljni lijek s medvjetkom za čiju je registraciju nadležna Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Podliježe Zakonu o lijekovima (36), što osigurava farmaceutsku kvalitetu, pravilno doziranje i primjenu te praćenje nuspojava. Osim što su dodaci prehrani u pravilu subdozirani, njihova regulativa ne predviđa stroge zahtjeve koji vrijede za lijekove te se nalaze u slobodnoj prodaji i često primjenjuju bez nadzora i upute ljekarnika. Primjerice, u dodacima prehrani je dopuštena najveća dnevna doza arbutina u iznosu od 160 mg, što je niže u odnosu na doze koje preporučuje Europska agencija za lijekove (200-

840 mg). Nadalje, za primjenu dodataka prehrani postavljena je granica do 12 godina, dok je za biljne lijekove 18 godina. Budući da se dodaci prehrani s medvjerkom nalaze u prodaji izvan ljekarne, postoji mogućnost da se nekontrolirano uzimaju i u slučaju kontraindiciranosti, što na proizvodu često nije istaknuto. Iako preporučene doze arbutina u biljnim lijekovima ne pokazuju toksične učinke (37), u nekim dodacima prehrani ostaje nedorečen sigurnosni profil jer se najveće doze arbutina ne navode.

5. ZAKLJUČCI



Medvjetka (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., Ericaceae) ljekovita je biljka s dugom tradicijom primjene u ublažavanju tegoba urinarnog trakta. Biljnu drogu čine osušeni listovi kvantificirani na udio arbutina (najmanje 7%) koji se određuje tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti. Osim hidrokinonskih derivata arbutina i metil-arbutina, listovi medvjetke sadrže trjeslovine, antocijane, fenolne kiseline, flavonoide i triterpene.

Nekliničke studije potvrdile su uroantiseptička svojstva listova medvjetke, a najveća odgovornost pripisuje se arbutinu. Ustanovljeni mehanizam djelovanja zasniva se na hidrolizi arbutina pomoću β -glukozidaza iz crijevne flore, konjugaciji nastalog aglikona s glukuronskom i sulfatnom kiselinom te izlučivanju konjugata urinom. Bakterijski enzimi u urinarnom traktu oslobađaju aktivni hidrokinon iz konjugata. Za terapijski učinak je ključna raspoloživost hidrokinona u urinu koja vrlo vjerojatno ne ovisi o pH urina.

Zbog kronične prirode infekcija mokraćnog sustava i potencijala za otpornost na antibiotike, poželjan je fitoterapijski pristup prevenciji i liječenju. U zemljama Europske unije fitopreparati s medvjetkom registriraju se kao tradicionalni biljni lijekovi za ublažavanje simptoma blage, ponavljajuće infekcije donjeg urinarnog trakta, kao što su osjećaj žarenja tijekom uriniranja i/ili čestog uriniranja kod žena, nakon što je liječnik isključio ozbiljna stanja. Primjena biljnih lijekova osigurava učinkovitu i sigurnu primjenu medvjetke, uz stručni savjet ljekarnika, u odnosu na dodatke prehrani.

Iako se dugo primjenjuje kao uroantiseptik, za medvjetku ne postoje kliničke studije koje bi osigurale dovoljnu snagu dokaza za kategoriju biljnog lijeka s provjerenom medicinskom primjenom i osnovu da se promijeni postojeća strategija liječenja promicanjem odgođenog propisivanja antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti za nekomplikirane infekcije urinarnog trakta.

6. LITERATURA



1. Čulig J, Mlinarić-Džepina A, Leppee M, Vraneš J. Rezistencija uropatogenih sojeva *Escherichia coli* kod trudnica i žena generativne dobi u usporedbi s potrošnjom antibiotika u Zagrebu. *Med Glas* 2010;7:54-59.
2. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017.g. *Dostupno na: <http://www.iskra.bfm.hr>. Pristupljeno: 20. studenog. 2018.*
3. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava 2017. *Dostupno na: <http://www.iskra.bfm.hr>. Pristupljeno: 20. studenog. 2018.*
4. Ćosić I, Ćosić V. Komplikirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih. *Acta Med Croatica* 2016;70:249-255.
5. Škerk V, Markotić A. Urogenitalne infekcije - antimikrobno liječenje. *Med Glas* 2010;7:1-11.
6. Tambić Andrašević A, Lucić T, Tambić T. Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj. *Med Flumin* 2018;54:312-321
7. Škerk Ve, Škerk Vi, Jakšić J i sur. Research of urinary tract infections in family medicine physicians' offices – Empiric antimicrobial therapy of urinary tract infections – Croatian experience. *Coll Antropol* 2009;33:625-631.
8. World Health Organization: WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2; World Health Organization 2002, str. 342-351.
9. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals; Medpharm-CRC Press 2002. Str. 626-629.
10. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP Monograph; ESCOP-Thieme 2003, str. 536-538.
11. Committee on Herbal Medicinal Products: Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. European Medicines Agency 2018. *Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2018/04/WC500246737.pdf. Pristupljeno: 20. studenog 2018.*
12. Blumentahal M. Herbal medicine – Expanded Commission E monographs; American Botanical Council 2000, str. 389-400.
13. Bone K. Mills S. Principle and practice of phytotherapy; Churchill Livingstone 2013, str. 393-398.

14. Committee on Herbal Medicinal Products: Final European Union herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. European Medicines Agency 2018. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf. Pristupljeno. 20. studenog 2018.
15. Frohne D. Untersuchungen zur frage der harndesinfizierenden wirkungen von bärentraubenblatt – extrakten. *Planta Med* 1970;18:1-25.
16. Kedzia B , Wrocinski T, Mrugasciewicz K, Gorecki P, Grzewinska H. Antibacterial action of urine containing products of arbutin metabolism. *Med Dosw Mikrobiol* 1975;27:305-314.
17. Siegers CP, Siegers JP, Pentz R, Bodinet C, Freudenstein J. Metabolism of arbutin from *Uvae Ursi*-extracts in humans. *Pharm Pharmacol Lett* 1997;7:90-92.
18. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, Von Nieciecki A, Wittig J, Krähmer N, Glöckl I, Veit M. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uvae ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *J Clin Pharmacol* 2002;42:920-927.
19. Siegers C, Bodinet C, Ali SS, Sigers CP. Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine* 2003;10:58-60.
20. Cybulska P, Thakur SD, Foster BC, Scott IM, Leduc RI, Arnason JT, Dillon JA. Extracts of Canadian first nations medicinal plants, used as natural products, inhibit *Neisseria gonorrhoeae* isolates with different antibiotic resistance profiles. *Sex Transm Dis* 2011;38:667-671.
21. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Curr Ther Res.* 1993;53(4):441–443.
22. Clinical Trials: Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with Uva Ursi (UU) - a comparative effectiveness trial (REGATTA). Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151603?cond=uva+ursi&rank=1>. Pristupljeno 20. 19. veljače 2019.
23. Clinical Trials: Observational Follow-up Study of REGATTA (REGATTA II). Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03176563?term=arctuvan&rank=2>. Pristupljeno 20. veljače 2019.

24. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. European Pharmacopoeia 9.0; Council of Europe Directorate 2013; 1264-1266.
25. HALMED Baza lijekova: Cystinol obložene tablete. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Cystinol-oblozene-tablete/15251/>. *Pristupljeno: 15. ožujka 2019.*
26. Zakon HR: Zakon o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/576/Zakon-o-prehranbenim-i-zdravstvenim-tvrdnjama-te-hrani-oboga%C4%87enoj-nutrijentima>. *Pristupljeno: 20. studenog 2018.*
27. Narodne Novine: Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html. *Pristupljeno: 19. veljače 2019.*
28. Urosal lady. Dostupno na: <https://www.belupo.hr/hr/proizvodi/bezreceptni-proizvodi/dodaci-prehrani/urosal-lady-tablete/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
29. Herbauretic. Dostupno na: <http://nihon.hr/portfolio-items/herburetic/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
30. UROVIN. Dostupno na: <http://adrialab.hr/proizvodi/zdravlje-i-ljepota/vitalia/urovin/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
31. Sinekolin kapi. Dostupno na: <http://www.naturala.hr/sinekolin-kapi-uspjesne-u-tretiranju-mokracnih-infekcija/2040/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
32. Uvin H. Dostupno na: <https://uvinh-naturavita.hr/uvinh/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
33. Urološki čaj. Dostupno na: <https://www.suban.hr/trgovina/cajne-mjesavine/uroloski-caj-80g-suban/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
34. Urosal Uvin čaj. Dostupno na: <https://www.podravka.hr/proizvod/urosal-uvinh-caj/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*
35. Holyplant Urološki čaj. Dostupno na: <http://adrialab.hr/proizvodi/zdravlje-i-ljepota/holyplant-cajevi/holyplant-uroloski-caj/>. *Pristupljeno: 15. travnja 2019.*

36. Zakon HR: Zakon o lijekovima. *Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>. Pristupljeno: 20. studenog 2018.*
37. de Arriba S G, Naser B, Nolte K-U. Risk assessment of free hydroquinone derived from *Arctostaphylos uva-ursi* folium herbal preparations. *Int J Toxicol* 2013;32:442-453.