

Rastlinski pripravki pri infekcijah urogenitalnega trakta

Herbal medicinal products for the treatment of the urogenital infection

Samo Kreft, Mojca Lunder

Povzetek: Infekcije urogenitalnega trakta lahko zdravimo z zdravilnimi rastlinami ki imajo direktno protibakterijsko delovanje (vednozeleni gornik), z rastlinami, ki preprečujejo vezavo bakterij na sluznico (ameriška brusnica) ter z diuretično delujočimi zdravilnimi rastlinami (breza, kopriva). Zaradi pomankljivih kliničnih študij Evropska agencija za zdravila ni potrdila dobro uveljavljene uporabe nobene diuretično delujoče zdravilne rastline, potrdila je le njihovo tradicionalno uporabo. V prispevku bo predstavljeno stanje raziskav pri posameznih rastlinah.

Abstract: Urogenital infections can be treated with medicinal plants with direct antibacterial activity (*Arctostaphylos uva-ursi*), plants that prevent the binding of bacteria to the mucosa (cranberry), and medicinal plants acting as diuretic (birch, nettle). Due to inconclusive clinical studies European Medicines Agency has not confirmed well-established use of any diuretic plants, only their traditional use was confirmed. This paper presents the state of research of individual plants.

Uvod

Za infekcije urinarnega trakta lahko uporabljamo zdravilne rastline, ki delujejo na več načinov. Nekatere, kot je vednozeleni gornik, imajo direktno protibakterijsko delovanje, druge, kot je npr. ameriška brusnica, preprečujejo vezavo bakterij na sluznico in tretje, kot so npr. kopriva in breza, delujejo diuretično in pri infekcijah pomagajo le zaradi povečanega izpiranja urinarnih poti.

Diuretično delovanje – razredčenje urina pomeni zmanjšano obremenitev urina z bolezenskimi klicami, ki se zaradi povečane količine urina hitreje izperejo.

Kot diuretike tradicionalno uporabljamo veliko rastlin. Toda dejstvo, da nekatere od teh v tradicionalni medicini uporabljamo že stoletja, še ne potrjuje njihove učinkovitosti. Le nekatere imajo namreč delovanje dokazano s kliničnimi raziskavami.

Mehanizem delovanja diuretičnih drog še ni bil pojasnjen. Po eni od teorij rastlinski diuretiki delujejo tako, da povečajo le količino izločene vode (akvareti), ne vplivajo pa na ledvično izločanje elektrolitov. Ker ima lahko tudi sama voda akvaretično delovanje in ker mnoge akvaretične droge zaužijemo v obliki čaja, lahko s tem delno razložimo nekonsistentne rezultate, ki se pojavijo pri kliničnih preizkušanjih.

Zanimivo pa je, da so za zel koprive pokazali, da vpliva tudi na izločanje elektrolitov, predvsem natrija in kalija. Ima torej klasično diuretično delovanje.

Rastline z diuretičnim delovanjem vsebujejo flavonoide (breza, gladež, zlata rozga), saponine (gladež, njivska preslica, zlata rozga, breza) in eterična olja (brinove jagode, peteršilj, gladež, luštrek).

Čprav probiotiki strogo gledano ne spadajo med rastlinske pripravke, moramo na tem mestu omeniti, da so se probiotiki v več kliničnih raziskavah izkazali kot zelo uspešni za zdravljenje in predvsem preprečevanje ponavljajočih se vaginalnih okužb, malo manj uspešne pa tudi za urinarne okužbe.

V nadaljevanju bodo predstavljene zdravilne rastline za zdravljenje infekcij urogenitalnega trakta, od tistih, za katere imamo največ in najboljše dokaze (klinične študije), do tisti, katerih učinek izhaja le iz tradicije.

Zlata rozga

Iz navadne zlate rozge (*Solidago virgaurea* L.) pridobivamo drogo *Solidaginis virgaureae herba*, zel navadne zlate rozge. Ameriški vrsti, kanadska zlata rozga (*Solidago canadensis*) in orjaška zlata rozga (*Solidago serotina* ali *Solidago gigantea*), sta vir rastlinske droge *Solidaginis herba*. Ti dve vrsti rasteta tudi pri nas in imata podobne učinkovine kot navadna zlata rozga, tako da ju uporabljajo v iste namene in sta opisani tudi v farmakopejah.

Vsebuje flavonoide (najmanj 1,5 %), in sicer astragalin, hiperozid, izokvercitrin, nikotiforin, kvercitrin in rutin, triterpenske saponine oleananskega tipa (do 2 %), bisdezmozidne fenolne glikozide, leiokarpozide in virgavreozid A, diterpenoidne laktone ciklerodanskega tipa, fenolne kisline, kot sta kavna in klorogenska, tanine in majhne količine etričnega olja (v listih 0,7 % in cvetovih 0,5 %).

Z *in vivo* raziskavami na miših so ugotovili, da subkutani vnos alkoholnega izvlečka droge poveča diurezo. Pri raziskavi na podganah pa so ugotovili, da se poveča diureza in izločanje natrijevih, kalijevih in

kloridnih ionov po peroralnem vnosu vodnega izvlečka droge, ki je vseboval 0,3 % flavonoidov; učinek je bil bolj izrazit pri manjših odmerkih. Diuretično delovanje so dokazali tudi pri peroralnem in intraperitonealnem vnosu izoliranega leiokarpozida (25 mg/kg) pri podganah.

Pripravki iz zeli zlate rozge se uporabljajo pri vnetnih boleznih sečil, dodatnem zdravljenju bakterijskih okužb sečil ter preventivnem zdravljenju ponavljajočih se bakterijskih okužb sečil, na primer kot »nega mehurja« pri nosilcih katetra, pri katerih se kronično pojavljajo okužbe sečil. Ker spodbuja izločanje urina in tako izpira sečne poti, drogo uporabljamo tudi pri kamnih in nagnjenosti k nastajanju peska ter kamnov v ledvicah in mehurju, za preprečevanje ponavljajočih se kamnov v sečnih izvodilih, pospešitev izločanja zdrobljenih kamnov po zdravniškem posegu ter pospešitev izločanja peska in kamnov v primeru, ko je možna njihova spontana izločitev. K temu delovanju verjetno pripomorejo tako saponini kot flavonoidi, čeprav mehanizma delovanja droge še niso dokončno pojasnili.

Učinkovitost in neškodljivost pripravkov iz zeli zlate rozge so potrdili v več kliničnih raziskavah za različna bolezenska stanja sečil: okužbe sečnih poti, sečne kamne in razdražljiv mehur.

V raziskavi z 22 zdravimi prostovoljci so določili značilno povečanje (27-odstotno) količine urina v primerjavi s placebom že po enem peroralnem vnosu 100 kapljic etanolne tinkture narejene iz sveže rastline (0,57 g/g tinkture). Pri odprti raziskavi s 53 bolniki z vnetjem sečil so po zdravljenju s 5 mL tinkture na dan simptomi izginili pri 76 % bolnikov.

V klinični raziskavi, v kateri je sodelovalo 555 bolnikov s kronično ponavljajočimi se okužbami sečil so 33 dni trikrat dnevno jemali suhi izvleček zeli zlate rozge v obliki kapsul (Cystinol long[®], Hoyer-Madaus). 45 % bolnikov je jemalo samo pripravek zlate rozge, 43 % bolnikov pa se je vmes pet dni dodatno zdravilo z antibiotiki. 90,4 % bolnikov brez dodatnega zdravljenja se je pritoževalo nad bolečim, pekočim ali oviranim uriniranjem. Po zdravljenju se je odstotek zmanjšal na 26,2 %. Podobno se je pri tej skupini zmanjšal odstotek tistih, ki so trpeli za bolečim napenjanjem ali krči pri sicer neučinkovitem uriniranju, z 34,3 % na 5,9 %. Delež bolnikov s pogostim uriniranjem se je zmanjšal z 88,9 % na 53,4 % in tistih, ki so poročali o nenadnem tiščanju na vodo, z 82,6 % na 38,8 %. Vse spremembe so se pri statistični analizi pokazale za značilne ($p < 0,0001$; Wilcoxonov test). Bolniki, ki so jih zdravili dodatno, so ocenili učinkovitost zdravljenja v 90 % kot dobro ali zelo dobro, 98 % bolnikov pa je potrdilo dobro ali zelo dobro prenašanje zdravila. Pri 3 % bolnikov so zdravljenje prekinili, v glavnem zaradi izboljšane zdravstvenega stanja. Pri preprečevanju ponavljajočih se okužb je bilo nadaljevanje zdravljenja z omenjenim pripravkom uspešno v 71 %.

V okviru odprte klinične raziskave je sodelovalo 427 bolnikov z ledvičnimi kamni ali peskom, ki so prejeli pripravek iz zlate rozge; pri tretjini so bile prisotne še dodatne okužbe sečnih poti. Po končanem zdravljenju so bolniki poročali, da so se izboljšale ali celo odpravile težave, kot so krčevite bolečine (pri 91,6 % bolnikov), pogosto uriniranje (pri 84,1 % bolnikov), tiščanje na vodo (pri 87,3 % bolnikov) in občutek pritiska v okolici mehurja (pri 80,9 % bolnikov).

V drugi klinični raziskavi pa je 121 bolnikov po drobljenju ledvičnih kamnov jemalo pripravek iz zeli zlate rozge 4 tedne. Pri dobri polovici bolnikov (54 %) je izločanje potekalo brez krčevitih bolečin. 85 % urologov je ocenilo učinkovitost in prenašanje pripravka kot dobro ali zelo dobro.

Koristnost zlate rozge pri razdražljivem mehurju potrjujejo tudi rezultati obsežne opazovalne analize, ki je zajemala 512 bolnikov s kroničnim razdražljivim mehurjem. Zdravili so jih s suhim izvlečkom zeli zlate rozge v obliki kapsul (Cystinol long[®]) v odmerku trikrat eno kapsulo; čas zdravljenja je bil 35 dni. Ugotovili so, da so se znaki boleznih izboljšali pri 96 % bolnikov. Znaki, pri katerih so opazili največje izboljšanje, so bili boleče in pekoče uriniranje, pogosto uriniranje in nenadno tiščanje na vodo, sledijo pa urinska inkontinenca, boleče napenjanje ali krč pri sicer neučinkovitem uriniranju, občutek pritiska v predelu mehurja. Prenašanje zdravila je bilo zelo dobro – neželeni učinki se skoraj niso pojavili. Nekoliko boljše rezultate zdravljenja so opazili pri ženskah. Možna razlaga za to je, da je eden od dodatnih vzrokov za razdražljiv mehur tudi povečana prostata.

Ker nobena izmed omenjenih raziskav ni bila dvojno slepa in le ena je bila s placebom kontrolirana, je Evropska agencija za zdravila v svoji monografiji o zlati rozgi odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

Peteršilj

Iz pravega peteršilja (*Petroselinum crispus* (Mill.) A. W. Hill) pridobivamo dve drogi: plod peteršilja (*Petroselinum fructus*) in korenina peteršilja (*Petroselinum radix*).

Diuretično delovanje vodnih izvlečkov plodov je potrdila raziskava na podganah. Pri tistih, ki so jemale vodni izvleček plodov, je bil volumen 24-urnega urina značilno višji v primerjavi s kontrolno skupino, ki je dobila samo vodo. Nadaljnje raziskave mehanizma so razkrile inhibitorno delovanje izvlečka na Na^+/K^+ -ATP-azo, predvsem v ledvični skorji, in posledično vpliv na izločanje kalija, kar še poveča izločanje vode.

Korenina peteršilja vsebuje 0,2–0,3 %, plodovi pa 3–6 % eteričnega olja, katerega najpomembnejša sestavina je apiol. Korenina in listi vsebujejo tudi flavonoide, predvsem apigenin.

Kliničnih raziskav, ki bi potrdile diuretični učinek peteršilja, še niso izvedli. Kljub temu ga je nekdanja nemška Komisija E odobrila za uporabo v te namene. Priporočajo 2 g korenine ali plodov, prekuhanih 10–15 minut v 150 mL vode trikrat na dan. Evropska agencija za zdravila še ne načrtuje monografije o peteršilju.

Večjih količin peteršilja, še posebno plodov, se moramo izogibati v nosečnosti, saj apiol stimulira krče maternice. Zastrupitve z velikimi količinami eteričnega olja vodijo v odpoved ledvic ali nefritis.

Luštrek

Iz rastline navadni luštrek (*Levisticum officinale* Koch) pridobivamo drogo korenina korenina luštreka (*Levisticum radix*).

Korenina vsebuje do 1 % eteričnega olja, katerega glavni sestavini sta ligustilid in 3-butiltalid, ki dajeta rastlini značilen vonj. V rastlini so prisotni še kumarini in furanokumarini, kot so umbeliferon, bergapten in psoralen.

Furanokumarini lahko povzročijo nastanek fotodermatoz, zato pri dolgotrajnejši uporabi luštreka odsvetujemo sončenje.

O luštreku so objavili zelo malo, zato o učinkovinah, farmakodinamiki in farmakokinetiki ne vemo praktično nič. Pripisujejo mu močno diuretično delovanje, vendar slabše spazmolitične lastnosti v primerjavi s peteršiljem. Nemška Komisija E ga je odobrila za uporabo pri vnetjih spodnjega urinarnega trakta ter pri ledvičnem pesku in kamnih. Evropska agencija za zdravila še ni izdelala monografije o luštreku.

Za pripravo čaja je potrebno kuhati 2–3 g narezane korenine v 150 mL vode 15–20 minut. Pijemo ga trikrat dnevno. Uprašeni izvlečki hitro izgubijo moč, zato njihove uporabe ne priporočamo. Tinkturo jemljemo 0,5–2 mL trikrat dnevno. Uporaba luštreka je kontraindicirana v nosečnosti ter pri odpovedi ali vnetju ledvic.

Kilavec

Goli kilavec (*Herniaria glabra* L., droga zel golega kilavca (Herniariae herba)) vsebuje 3–9 % triterpenskih saponinov, ki ji imenujemo herniariasaponini 1 do 7 in so mono- ali bidezmozidi medikagenske ali 16-hidroksimedikagenske kisline. Flavonoidov je 0,2–1,2 %, to so predvsem derivati kvercetina in izoramnetina, kumarinov 0,1–0,4 % (herniarina in umbeliferona) ter malo čreslovin.

Za delovanje so pomembni predvsem saponini, saj so v *in vivo* raziskavi na podganah ugotovili, da povzroči kroničen peroralni vnos saponinov iz golega kilavca znižanje arterijskega tlaka ter povečanje transporta soli in vode skozi ledvice. Vodni izvlečki preprečijo adhezijo kristalov kalcijevega oksalata na izolirane ledvične celice.

Tradicionalno se pogosto uporablja kot diuretik v kombinaciji z uroantiseptično delujočim gornikom. Evropska agencija za zdravila še ne predvideva izdelave monografije o golem kilavcu.

Preslica

Med preslicami uporabljamo le njvsko preslico (*Equisetum arvense* L.) iz katere pridobivamo njeno zel (Equiseti herba).

Njvaska preslica vsebuje približno 10 % mineralnih snovi. 50–60 % je kremenčeve kisline oziroma silikatov, od tega 5–6 % topnih. V drogi je veliko aluminijevega in kalijevega klorida ter mangana. Vsebuje tudi različne flavonske glikozide, onitin, polienske in dikarboksilne kisline, sitosterol ter vitamin C.

Čaj njvske preslice tradicionalno uporabljamo za pospeševanje izločanja urina pri boleznih ledvic in mehurja.

Diuretično delovanje je lahko posledica kombiniranega delovanja sterolov in flavonskih glikozidov, vendar raziskav na živalih ali kliničnih raziskav, s katerimi bi te domneve podkrepili, niso izvedli.

V zvezi z neželenimi učinki in toksičnim delovanjem imamo malo podatkov. Zaužitje velikih količin bi bilo lahko toksično. Pri podganah, ki so v poskusih dobivale uprašeno drogo preslice, so opazili pojavljanje dermatitisa.

Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji o zlati rozgi odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

Javanski čaj

Javanski čaj (*Orthosiphon stamineus* Benth, droga *Orthosiphonis folium*) vsebuje 0,5–0,7 % flavonoidov, predvsem visokometoksiliranih flavonov (sinensetina, evpatorina, ramnazina in salvigenina). Farmakopejska droga mora vsebovati najmanj 0,05 % sinensetina. 0,5–1 % je derivatov kavne kisline (rožmarinska kislina in dikafeoilatrat), 0,2–0,5 % diterpenov (ortosifoli A do Y ter sifonoli A do E) in 0,02–0,06 % eteričnega olja. Visoka je vsebnost kalijevih soli (3 %).

Diuretično delovanje so potrdili z *in vivo* poskusi na živalih, ki so jim dajali različne etanolno-vodne, vodne in suhe izvlečke intravenozno, subkutano, peroralno ali intragastrično. Ni še popolnoma jasno, katera učinkovina je odgovorna za takšno delovanje. Delno ga lahko pripišemo velikim količinam kalija v drogi, delno pa flavonoma sinensetinu in 3-hidroksi-5,6,7,4-tetrametoksiflavonu. Pri slednjem so diuretično delovanje dokazali v raziskavah na podganah po intravenskem vnosu v odmerku 10 mg/kg. Pomembni so tudi učinki izolirane spojine metiliripariokromena A, ki je po peroralnem vnosu odmerka 100 mg/kg pokazal podobne učinke na volumen urina kot 25 mg/kg hidroklorotiazida. Metiliripariokromenu A so določili tudi delovanje na krčljivost torakalne aorte, krvni tlak in srčni utrip. Po subkutanem vnosu odmerka 50 in 100 mg/kg je pri podganah povzročil znižanje krvnega tlaka in zmanjšanje srčnega utripa.

Droga deluje diuretično in jo uporabljamo pri kroničnih ter ponavljajočih se vnetjih ledvičnih čašic, katarju mehurja in ledvic, razdraženem mehurju in pri bakteriuriji brez jasnih simptomov. Ponekod jo uporabljajo tudi v shujševalnih programih.

Odprta raziskava je zajela 14 prostovoljcev, ki so dobivali 12-odstotni poparek listov (500 mL/dan v obdobju 10 dni). Poročali so o povečani diurezi ter povečanem izločanju kloridov in sečnine.

Druga raziskava, ki je zajela 67 bolnikov in je trajala 3 mesece, pa ni odkrila značilnega vpliva ortosifona na diurezo, glomerularno filtracijo, osmotsko koncentracijo, pH urina ter plazemsko koncentracijo oziroma izločanje kalcija, fosforja in sečne kisline.

V klinični raziskavi, ki je trajala 18 mesecev in zajela 48 bolnikov z ledvičnimi kamni, so primerjali učinkovitost javanskega čaja in natrijevega kalijevega citrata pri preprečevanju ledvičnih kamnov. Stopnja zmanjšanja velikosti ledvičnih kamnov na leto je bila za skupino, ki je dobila čaj 28,6±16,0 %, in 33,8±23,6 % za skupino, ki je dobila natrijev kalijev citrat. Med skupinama ni bilo značilnih razlik.

Evropska agencija za zdravila je v svoji monografiji o javanskem čaju odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

Breza

Pri navadni brezi (*Betula pendula* Roth.) uporabljamo predvsem liste (*Betulae folium*). Vsebujejo 1–3 % flavonolnih glikozidov, večinoma hiperozid in druge glikozide kvercetina, deloma pa tudi glikozide

miricetina in kempferola. Prisotne so tudi druge fenolne substance, kot sta 3,4-dihidroksipropiofenon-3-glukozid (0,8 %) in klorogenska kislina (0,02–0,1 %), triterpenski alkoholi in malonilni estri damaranskega tipa. Vsebuje še monoterpenske glukozide, seskviterpenske okside, rozeozide, tanine, sledove eteričnega olja in 4 % mineralnih snovi, predvsem kalija. Sveži listi vsebujejo tudi do 0,5 % askorbinske kisline.

Za pospešeno nastajanje urina so pomembni predvsem flavonidi in druge fenolne spojine v listih breze. Delovali naj bi preko inhibicije specifičnih nevropeptid-hidrolaz, ki regulirajo nastajanje urina z izločanjem natrijevih ionov. V *in vivo* poskusih se je pokazalo, da diuretično delovanje ni le posledica delovanja flavonoidov, saj je bilo delovanje izoliranih flavonoidnih frakcij v različnih raziskavah manj učinkovito. K temu delovanju pa naj bi pripomogla velika količina kalija v suhih listih.

V raziskavi, ki je zajela 1066 bolnikov (73,8 % z okužbami sečil, 14,2 % z razdražljivim mehurjem, 9,3 % z ledvičnimi kamni in 2,7 % z drugimi težavami), so ugotavljali delovanje različnih odmerkov (180–1080 mg) suhega vodnega izvlečka listov breze. 56 % bolnikov z okužbami sečil je prejelo tudi antibiotike. Po končanem zdravljenju, ki je v večini primerov trajalo 2–4 tedne, so simptomi izginili pri 80 % bolnikov z vnetjem, ki so prejeli tudi antibiotike, in pri 75 % bolnikov, ki so jih zdravili brez antibiotikov. V skupini bolnikov z razdražljivim mehurjem in skupini z ledvičnimi kamni so simptomi izginili pri 65 %. Tako zdravniki kot bolniki so delovanje ocenili kot zelo dobro (zdravniki v 39 odstotkih in bolniki v 48 odstotkih) ali dobro (52 % in 44 %). Pri 8 od 1066 pacientov, ki so prejeli 1080 mg izvlečka, so se pojavili blagi neželeni učinki.

Pilotna dvojno slepa raziskava je potekala na 15 bolnikih z vnetjem spodnjega dela sečil, ki so dobili štiri skodelice čaja iz listov breze ali placebo čaj v obdobju 20 dni. Pri preizkušani skupini je količina mikroorganizmov v urinu padla za 39 %, pri placebo skupini pa za 18 %. Po koncu raziskave so bili trije od sedmih bolnikov iz preizkušane skupine in eden od šestih iz placebo skupine brez okužbe.

Kljub obetavnim kliničnim raziskavam, je Evropska agencija za zdravila, v svoji monografiji o brezi odobrila samo »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili«.

Regrat

Regrat (vrsta *Taraxacum officinale* Weber; droga: Taraxaci herba) vsebuje nekaj značilnih spojin, to so seskviterpenski laktoni (tetrahidroridentin B, taraksakolid in taraksinska kislina) in njihovi glikozidi, triterpeni (taraksasterol) in fenolne spojine (taraksakozid), ter običajne rastlinske sterole (sitosterol, sigmasterol), flavonoide (apigenin, luteolin, kvercetin) in njihove glikozide, kumarine (skopoletin, eskuletin, umbeliferon) in fenolne kisline (kavno, kumarno, ferulno, p-hidroksibenzojsko kislino). Regrat vsebuje veliko kalija, 4,5 % ga je v zeli in 2,5 % v korenini. Pomemben je še polisaharid inulin. V cvetu je veliko karotenoidov luteina in zeaksantina.

S poskusi na podganah so dokazali, da ima izvleček listov močnejše diuretično delovanje kot izvleček korenine. Največji diuretični in saluretčni učinek so ugotovili pri 8 g suhe droge/kg telesne mase. Enak učinek je imel tudi furosemid pri 80 mg/kg telesne mase. Zaradi visoke

vsebnosti kalija regrat nadomesti z urinom izgubljeni kalij in tako nima neželenih učinkov, ki so značilni za furosemid. Nekatere druge *in vivo* raziskave, kjer so uporabljali predvsem korenino regrata, niso uspele potrditi diuretičnega učinka ali pa je bil ta zelo majhen.

Listi regrata uporabljamo za povečanje izločanja urina. Na diuretični učinek regrata namiguje tudi njegovo francosko ime *pissenlit*, ki pomeni »polulati se v posteljo«.

Iz literature poznamo primere nastanka kontaktnega dermatitisa po stiku s cvetočim regratom. Z namenom ugotoviti, kako pogosto sprožijo dermatitis alergeni iz regrata, je skupina dermatologov iz Srbije v klinično raziskavo uvrstila 235 odraslih preiskovancev, od katerih jih je 43 izkazovalo atopični dermatitis, 53 jih je občasno trpelo zaradi alergijskega kontaktnega dermatitisa, 90 bolnikov je imelo nealergijske kronične kožne izpuščaje, 49 pa je bilo zdravih prostovoljcev. Po nanosu etrnega izvlečka regrata so pri 14 osebah opazili značilne znake kontaktnega dermatitisa, največ pri tistih, ki so imeli težave v obliki atopičnega dermatitisa, ena oseba pa je bila celo iz skupine zdravih prostovoljcev. Pogostost za alergijo na spojine iz rodu *Taraxacum* je bila med sicer bolj občutljivo skupino preiskovancev 4,7-odstotna, kar je manj od pričakovanega.

Goksu s sodelavci je v letu 2010 objavil medicinsko poročilo o nenadni hipoglikemiji po zaužitju večje količine etanolnega pripravka iz korenine regrata. Bolnik se je 20 minut po zaužitju onesvestil z značilnimi znaki hipoglikemične kome. Žal v poročilo niso natančno analizirali vzrokov in niso ugotovili, katera od učinkovin v pripravku bi lahko tako izrazito znižala raven krvnega sladkorja.

Zaradi zanimivih začetnih rezultatov farmakoloških raziskav se je v preteklih letih zelo povečevalo zanimanje za to rastlino, vendar žal še vedno čakamo na prve zanesljive klinične podatke o delovanju na ljudeh.

Znana je pilotna klinična raziskava, v kateri so proučevali diuretični učinek etanolnega izvlečka svežih listov regrata. 17 preizkušancem so izmerili povprečen dnevni volumen in frekvenco uriniranja v obdobju 14 dni, nato pa so preizkušanci popili le 8 mL koncentriranega etanolnega izvlečka. Po 5 urah in po 1 dnevu so izmerili pretok in volumen urina in ugotovili porast v volumnu kot tudi v frekvenci odvajanja urina, iz česar so zaključili, da regrat učinkovito deluje kot diuretik. Žal je raziskava preliminarina in manjka primerjava z ostalimi diuretičnimi učinkovinami.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o regratu odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« in »tradicionalno rabo za zmanjševanje simptomov pri lažji prebavnih težavah in prehodni izgubi apetita«.

Gladež

V drogi korenina gladeža (*Ononis radix*), ki se pridobiva iz rastline navadni gladež (*Ononis spinosa* L.) so izoflavoni trifolirizin, biokanin A, menikarpin, formononetin in njegov 7-O-glukozid (ononin). Droga vsebuje tudi flavonole (rutin, kemferol), triterpene (-onocerin), fitosterole (β -sitosterol), fenolne kisline, tanine, minerale in približno 0,02 % eteričnega olja, ki vsebuje v glavnem trans-anetol, karvon, mentol in aromatske ogljikovodeke.

Z *in vivo* poskusi na živalih so potrdili diuretično in saluretično (predvsem natriuretično) delovanje. Takšno delovanje pripisujejo predvsem kalijevim solem in flavonoidnim glikozidom. Nekateri raziskovalci so mnenja, da ima diuretično delovanje gladeža le eterično olje, kar je spodbudilo burne razprave.

Gladež uporabljamo za spiranje urinarnega trakta pri vnetjih in ledvičnih kamnih ter kot pomožno zdravljenje pri bakterijski okužbi sečil. Uporabljamo ga lahko tudi pri zastajanju vode v tkivih (edemih). Kliničnih raziskav ni.

Evropska agencija za zdravila še ne predvideva izdelave monografije o gladežu.

Brin

Jagode navadnega brina (vrsta: *Juniperus communis* L., droga: Juniperi pseudo-fructus) vsebujejo do 2 % eteričnega olja, v katerem so določili več kot 70 različnih sestavin in ima zelo spremenljivo sestavo. Največ, približno 58 % je monoterpenov: -pinena (20–45 %), sabinena (13–29 %), mircena (7–18 %), limonena (2,5–11 %), terpinen-4-ola (0,7–6 %) in β -pinena (2–3 %). Izmed seskviterpenov vsebuje največ β -kariofilena. Glavni sestavini - in β -pinen dajeta olju značilen vonj po terpentinu. Farmakopejska droga mora vsebovati najmanj 10 mL/kg eteričnega olja. Ostale snovi, ki jih najdemo v brinovitih jagodah, so še tanini, flavonoidi, diterpenske kisline, aldehidi in alkoholi, maščobni alkoholi in približno 30 % glukoze in fruktoze.

Farmakološki učinki, ki so dokumentirani, se v glavnem nanašajo na eterično olje. Večinoma gre za raziskave *in vitro*, *in situ* in *in vivo* na živalih, medtem ko o kliničnih raziskavah ni podatkov.

Diuretično delovanje so dokazali v različnih *in vivo* poskusih. Novejše raziskave pri podganah kažejo, da lahko takšno delovanje deloma pripišemo eteričnemu olju, deloma pa hidrofilnim spojinam, saj je bilo značilno diuretično delovanje opazno le pri 10-odstotnem vodnem poparku brinovitih jagod, ne pa tudi pri 0,1-odstotni vodni raztopini eteričnega olja oziroma 0,01-odstotni vodni raztopini terpinen-4-ola. Diuretično delovanje se je pojavilo šele drugi in tretji dan po vsakodnevnem peroralnem vnosu pripravkov v volumnu 5 mL/100 g telesne mase.

Pri starejših *in vivo* raziskavah so rezultati različni. Dve raziskavi nista dokazali diuretičnega delovanja, ena od teh tudi po 28-dnevnem peroralnem dajanju eteričnega olja podganam ne pokaže značilno povečane diureze. Štiri raziskave na živalih pa so diuretično delovanje potrdile. Pri eni od teh raziskav so pripisali glavni diuretični učinek po subkutanem vnosu terpinen-4-olu.

Starejši literaturni viri navajajo vpliv brinovitih jagod in njihovega eteričnega olja na draženje ledvic in nefrotoksičnost. Pregled literature kaže na precejšnjo nezanesljivost teh podatkov, ki so večinoma povezani z eteričnim oljem, kontaminiranim s terpentinovim oljem. Peroralno toksičnost s poudarkom na nefrotoksičnosti dveh različnih eteričnih olj brina dobre farmacevtske kakovosti so preizkušali na podganah 28 dni, v dveh serijah poskusov. Biokemijske, patološke in histološke preiskave niso pokazale nefrotoksičnega delovanja niti za obe eterični olji niti za izolirani terpinen-4-ol.

O kliničnih raziskavah še ni podatkov.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o brinu odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« in »tradicionalno rabo za zmanjševanje simptomov pri lažji prebavnih težavah, kot so dispepsija in flatulenca«.

Kopriva

Zel (*Urticae herba*) in list (*Urticae folium*) koprive (*Urtica dioica* L.) vsebujeta derivate kavne in klorogenske kisline, flavonoide (kemferol, izoramnetin, kvercetin) in njihove glukoze, antociane, 13-hidroksioktadekatrienojsko kislino, skopoletin, sitosterol in njegov 3-glukozid, proste aminokisline, klorofil, vodotopne silikate ter do 20 % mineralnih snovi (kalcij, magnezij, fosfor, silicij, žveplo).

V raziskavah na živalih še niso nedvoumno potrdili diuretičnega delovanja po peroralnem vnosu, pokazal pa se je diuretični, natriuretični in hipotenzivni učinek po intravenski perfuziji vodnega izvlečka nadzemnih delov koprive pri podganah.

Liste koprive uporabljamo predvsem kot adjuvans pri lajšanju simptomov artritisa, artroze in revmatskih obolenj. To delovanje podpirajo številne *in vitro*, *in vivo* in klinične raziskave. Uporabljamo pa jih tudi kot diuretik, in sicer za povečanje izločanja vode pri vnetnih obolenjih spodnjega urinarnega trakta.

Pri zdravljenju priporočamo uživanje čaja iz koprive tri- do štirikrat dnevno po eno skodelico. Čaj pripravimo tako, da prelijemo približno 3 g (4 žlice) koprive s 150 mL vrele vode ter pustimo 10–15 minut.

Preliminarna klinična raziskava je potekala dva tedna na 32 bolnikih, ki so trpeli za miokardno ali kronično vensko insuficienco. Dnevno so prejeli trikrat po 15 mL soka, stisnjene iz svežih kopriv. Med zdravljenjem so opazili povečan volumen urina. Opazili pa so tudi majhen padec telesne mase in sistoličnega pritiska.

Evropska agencija za zdravila, je v svoji monografiji o koprivi odobrila »tradicionalno rabo za povečanje količine urina kot dodatno pomoč pri terapiji manjših težav s sečili« ter nekaj drugih tradicionalnih indikacij izven področja urogenitalnega trakta.

Vednozeleni gornik

Vednozeleni gornik (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng) vsebuje v listih (*Uvae ursi folium*) hidrokinonska derivata arbutin (hidrokinon- β -glukozid; od 5 do 15 %) in metilarbutin (metilhidrokinon- β -glukozid; do 4 %) ter manjše količine prostih aglikonov, hidrokinona in metilhidrokinona. Vsebuje tudi 15–20 % čreslovin galotaninskega in katehinskega tipa, flavonoide (predvsem glikozide kvercetina, kemferola in miricetina), triterpene in iridoidne glikozide.

Različne *in vitro* raziskave so pokazale protimikrobno delovanje izvlečka vednozelenega gornika ali arbutina in njegovih metabolitov. Deloma naj bi izvleček deloval tudi preko vpliva na hidrofobnost bakterijske stene in posledično na sposobnost adhezije mikrobov na gostiteljske celice, kar je bistvenega pomena pri okužbah s po Gramu negativnimi bakterijami.

Arbutin po zaužitju v prebavnem traktu hidrolizira na glukozo in aglikon hidrokinon. Hidrokinon se absorbira in nato v jetrih konjugira v glukuronid ali sulfat. Metabolita se izločata skozi ledvice. Če je urin

dovolj alkalen (pH > 7), razpadeta spontano in sprostita hidrokinon, ki ima neposredno protimikrobno delovanje.

Vednozeleni gornik uporabljamo za zdravljenje okužb spodnjega urinskega trakta (cistitisa), ko zdravljenje z antibiotiki ni potrebno.

Dovoljen dnevni odmerek vednozelenega gornika predstavlja štirikrat dnevno po 3 g droge, pripravljene kot čaj v 150 mL vode, oziroma 400–840 mg hidrokinona, preračunano kot brezvodni arbutin.

Pri pripravi vročega čaja in pri nekaterih načinih ekstrakcije pride do ekstrakcije taninov, ki lahko povzročijo prebavne motnje. Pri hladni maceraciji pa je količina izločenih taninov precej manjša, zato bolj priporočamov takšen način priprave.

Zdravljenje s pripravki gornika naj ne bi trajalo več kot dva tedna. Pri dolgotrajni izpostavljenosti pride do mutagenega in kancerogenega delovanja, kot so pokazale laboratorijske raziskave in podatki iz industrijske izpostavljenosti sinteznemu hidrokinonu.

Za tanin, ki so ga izolirali iz listov gornika in poimenovali korilagin, se je pokazalo, da *in vitro* potencira aktivnost betalaktamskih antibiotikov pri bakteriji *Staphylococcus aureus*, rezistentni na meticilin. To podpira koncept uporabe celotnega izvlečka rastline in ne samo izoliranega arbutina in je dokaz, da je za optimalne učinke odgovorno sinergistično delovanje posameznih spojin.

Neželeni učinki se pojavijo redko, predvsem pri bolnikih z občutljivim želodcem, in sicer kot težave gastrointestinalnega trakta, slabost in bruhanje, zelo redko tudi kot preobčutljivostne reakcije na koži.

Hidrokinon, aglikon arbutina, deluje mutageno, ne pa tudi arbutin. Nekateri raziskovalci zato menijo, da bi lahko glikozidazna aktivnost, ki je značilna za nekatere bakterije, povzročila sproščanje hidrokinona v neposredni bližini sluznice debelega črevesa in predstavlja določeno tveganje. Te domneve niso klinično dokazane in so malo verjetne, saj se hidrokinon zelo hitro metabolizira v jetrih in izloči iz telesa.

Kljub dolgoletni uspešni rabi, zaradi pomanjkanja ustreznih kontroliranih raziskav, kot splošni varnostni ukrep, uporabe vednozelenega gornika ne priporočamo nosečnicam, doječim materam in otrokom, mlajšim od dvanajst let. Prav tako ne priporočamo jemanja v kombinaciji s pripravki, ki povzročijo nakisanje urina, saj s tem zmanjšamo protimikrobno delovanje.

Med jemanjem pripravkov iz vednozelenega gornika je priporočljivo zmanjšati vnos hrane živalskega izvora ali zaužiti eno žličko natrijevega bikarbonata dvakrat na dan, da dosežemo večjo alkalnost urina. V raziskavi na ljudeh se je pokazalo, da alkalnost urina ni nujno potrebna, saj lahko pride tudi do bakterijske dekonjugacije metabolitov v hidrokinon, in sicer preko encima v bakterijski citoplazmi.

Na 16 zdravih prostovoljcih so opazovali izločanje metabolitov arbutina v urinu po zaužitju enega odmerka suhega izvlečka listov v obliki kapsul ali vodne raztopine. Bistvene razlike med načinoma zaužitja izvlečka niso opazili. Metaboliti, ki so se pojavili v urinu, so bili hidrokinon, hidrokinon glukuronid in hidrokinon sulfat.

V kasnejši preliminarni farmakokinetični raziskavi na 3 prostovoljcih so ugotavljali časovno odvisno izločanje metabolitov arbutina po zaužitju vodnega izvlečka listov gornika. V prvih 4 urah se je izločilo več kot polovica zaužitega odmerka, večinoma v obliki glukuronida in sulfata.

Po 24 urah pa se je izločilo že več kot 75 %. Pri dveh prostovoljcih je bilo izločanje hidrokinona zanemarljivo, pri enem pa je predstavljal 5,6 % od celotnega zaužitega odmerka arbutina. Ti rezultati kažejo, da pri izločanju skozi ledvice ne gre pričakovati toksikološko kritične koncentracije hidrokinona.

Dvojno slepo klinično raziskavo so izvedli na 57 ženskah s ponavljajočim cistitisom. Ena skupina je en mesec jemala placebo, druga pa izvleček vednozelenega gornika, standardiziran na nespecificirano vsebnost arbutina in metilarbutina. Ženske, ki so jemale izvleček gornika v naslednjem letu, niso poročale o pojavljanju cistitisa, v primerjavi s 23 % žensk iz placebo skupine. Neželeni učinki se niso pojavili. Posebnost te klinične raziskave je, da gre za ugotavljanje učinkovitosti gornika pri preprečevanju urinskih okužb in ne za zdravljenje okužb, kot izhaja iz njegove tradicionalne rabe. Tudi nemška Komisija E ga je odobrila le za zdravljenje okužb spodnjega urinskega trakta in ne kot preventivno sredstvo.

Kljub obetavnim kliničnim raziskavam, je Evropska agencija za zdravila, v svojem osnutku monografije o gorniku odobrila samo »tradicionalno rabo za zdravljenje zgojenih znakov blage okužbe urinarnega trakta, kot je pekoč občutek med uriniranjem in/ali pogosto uriniranje«.

Ameriška brusnica

Plodovi ameriške brusnice (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) vsebujejo antocianidine (cianidin in peonidin), proantocianidine (tanine), flavonole (miricetin in kvercetin) in organske kisline (kina, citronsko in askorbinsko kislino).

Sok ameriške brusnice in pripravke iz posušenih plodov uporabljamo za preprečevanje ponavljajočih se okužb sečil. Iz zrelih plodov pripravljamo osvežilne napitke, sladice in marmelado.

Pri nekaterih bolnikih se odvisno od zaužite količine pojavi blago odvajalno delovanje. Rezultati zgodnejših raziskav kažejo, da bi lahko dolgotrajno uživanje soka ameriške brusnice povečalo tveganje za nastanek ledvičnih kamnov pri ljudeh, ki so nagnjeni k temu. Nasprotno so v dvojno slepi navzkrižni klinični raziskavi iz leta 2003, ki so jo izvedli na 20 zdravih prostovoljcih, so zaključili, da se zaradi zmanjšane izločanja oksalatov in fosfatov ter povečanega izločanja citratov tveganje za nastanek kamnov zmanjša. V letu 2005 so objavili raziskavo, ki je zajemala 12 zdravih prostovoljcev in 12 bolnikov z ledvičnimi kamni kalcijevega oksalata. Med obema skupinama ni bilo značilnih razlik v odzivu na sok ameriške brusnice. Raziskovalci so zato zaključili, da naj bi povečeval tveganje za nastanek oksalatnih kamnov in zniževal tveganje za nastanek uratnih in fosfatnih kamnov.

Sok ameriške brusnice je netoksičen in varen tudi za uporabo med nosečnostjo in dojenjem.

Anekdotična poročila govorijo, da naj bi sok ameriške brusnice povečal antikoagulacijsko delovanje varfarina, najverjetneje preko inhibicije citokroma P450 2C9, ki je odgovoren za njegov metabolizem. *Z in vitro* in *in vivo* raziskavami pa so dokazali, da ne spremeni aktivnosti tega encima, zato je interakcija z varfarinom zelo malo verjetna. Sok ameriške brusnice pri ljudeh tudi ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina, ki je substrat za citokrom P450 3A in glikoprotein P.

Prvo klinično raziskavo, ki je ocenjevala učinek ameriške brusnice na urinski trakt, so objavili že leta 1966. Papas in sodelavci so ugotavljali delovanje soka ameriške brusnice pri 60 bolnikih z bakteriurijo, ki so 3 tedne dobivali 480 mL soka dnevno. Pozitivno delovanje se je pokazalo pri 35 % bolnikov, pri dodatnih 20 % pa je bilo uživanje soka delno koristno. Pri večini bolnikov se je po zaključku zdravljenja bakteriurija ponovila.

Tej raziskavi je sledilo precejšnje število drugih, v katerih so ocenjevali različne izdelke iz plodov ameriške brusnice. Vse so ugotavljale delovanje v smislu preprečevanja urinskih okužb. V nekaterih je bil glavni preiskovani dejavnik okužba urinskega trakta, v drugih pa bakteriurija. Raziskave so izvedli tudi na različnih populacijah bolnikov (spolno aktivnih odraslih ženskah, starejših ali pediatričnih bolnikih, bolniki z različnimi bolezenskimi stanji).

Kontiokari, Stothers in Walker s sodelavci so objavili randomizirane klinične raziskave, ki so vključevale odrasle ženske. V odprti randomizirani kontrolirani raziskavi Kontiokarija je sodelovalo 150 žensk, ki so jih razdelili na tri skupine. Prva skupina je dobila 50 mL soka, ki je vseboval 7,5 g koncentrata ameriške in 1,7 g koncentrata evropske brusnice (*Vaccinium vitis-idaea*). Druga skupina je dobila 100 mL napitka z laktobacilom, tretja skupina pa ni dobila ničesar. Po 6 mesecih zdravljenja se je pri 16 % iz prve, 39 % iz druge in 36 % žensk iz tretje skupine pojavila več kot ena okužba sečil. To pomeni za 20 % manjše tveganje za nastanek okužbe pri skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Raziskavo so morali zaradi prekinjene proizvodnje soka po 6 mesecih sicer predčasno zaključiti, a je bil odstotek žensk s ponovitvijo bolezni po 12 mesecih še vedno precej nižji v skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Takšen učinek podpira hipotezo, da z rednim jemanjem soka selekcioniramo bakterije z manjšo sposobnostjo adhezije.

Stothers je izvedel randomizirano s placebom kontrolirano dvojno slepo raziskavo, v kateri je sodelovalo 150 žensk s ponavljajočimi se okužbami sečil. Prva skupina je dobivala placebo sok in placebo tablete, druga skupina sok ameriške brusnice (250 mL čistega soka trikrat dnevno) in placebo tablete in tretja skupina placebo sok in tablete iz koncentriranega izvlečka ameriške brusnice trikrat dnevno. Med enoletnim zdravljenjem je 32 % bolnic iz prve placebo skupine doživelo več kot eno okužbo sečil. Pri drugi skupini je bilo to le pri 20 % bolnic in v tretji skupini pri 18 % bolnic. Tveganja se je zmanjšalo za 12–14 %.

Manjša raziskava, ki jo je opravil Walker dodatno podpira predhodne rezultate. V tej dvojno slepi navzkrižni raziskavi je sprva sodelovalo 19 žensk, zaključilo pa jo je le 10. Vse so imele ponavljajoče se okužbe sečil. 3 mesece so dobivale kapsule iz ameriške brusnice ali placebo. Po treh mesecih sta se skupini zamenjali. Izmed 21 okužb sečil, ki so se pojavile v tem času, se jih je pojavilo 15 v placebo skupini in 6 v skupini, ki je dobivala ameriško brusnico.

Omenjen tri raziskave kažejo, da je ameriška brusnica učinkovita pri preprečevanju okužb sečil pri ženskah s ponavljajočimi se okužbami.

Dve raziskavi sta določali učinkovitost ameriške brusnice pri starejših ženskah, vendar v nasprotju s prejšnjimi so učinek merili z določenjem bakteriurije.

Avorn in sodelavci so izvedli veliko randomizirano dvojno slepo raziskavo, ki je zajela 153 starejših žensk brez simptomov. Dobivale so 300 mL soka ameriške brusnice ali placebo. Urinske vzorce so jemali na začetku in v enomesečnih intervalih 6 mesecev. Ugotavljali so prisotnost bakterij in levkocitov. Ob začetku raziskave so bili bakterije in levkociti prisotni v urinu 20 % žensk iz obeh skupin. Od drugega meseca naprej je bila razlika med obema skupinama značilna v prid skupini, ki je dobivala sok ameriške brusnice. Verjetnost za pojav levkocitov in bakterij v urinu je bila po 6 mesecih v preizkušani skupini za 42 % manjša kot v placebo skupini. Asimptomatske bakteriurije ni potrebno vedno zdraviti z antibiotiki. Kljub temu je bilo v placebo skupini 16 primerov zdravljenja z antibiotiki, v preizkušani skupini pa le 6. Avtorji so zaključili, da lahko napitki iz ameriške brusnice zmanjšajo pogostost bakteriurije in prisotnost levkocitov v urinu pri starejših ženskah.

Tudi raziskava, ki sta jo izvedla Haverkorn in Mahdigers je pokazala zmerno preventivno vlogo soka brusnice pri starejših pacientih (moških in ženskah).

Naslednja raziskava, izvedena na Danskem, ni bila randomizirana, prav tako pa je vključevala starejše bolnike. Pokazala je, da sok ameriške brusnice ni nič bolj učinkovit pri preprečevanju okužb sečil kot sok drugih gozdnih sadežev. Ker lahko tudi drugi sadeži vsebujejo procianidine, je izbor kontrole v tej raziskavi zelo vprašljiv.

V dveh raziskavah so ugotavljali učinkovitost ameriške brusnice pri pediatričnih bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo tveganje za okužbe sečil. Nobena ni pokazala koristnega delovanja brusnice na zmanjšanje okužb ali bakteriurije. V navzkrižni s placebom kontrolirani dvojno slepi raziskavi, ki so jo izvedli Schlager in sodelavci, je sodelovalo 15 otrok z nevrogenim mehurjem, ki so jih občasno kateterizirali. Po 3 mesecih jemanja 300 mL soka ameriške brusnice na dan se pogostost pojavljanja okužb ni spremenila niti v preizkušani niti v placebo skupini. Pogostost bakteriurije pa je bila v obeh skupinah 75-odstotna. Foda in sodelavci so izvedli raziskavo na podobni populaciji bolnikov, le 21 bolnikov pa jo je dokončalo. Ameriška brusnica ni imela učinka niti na pogostost okužb niti na bakteriurijo.

Koristnost ameriške brusnice so preizkusili tudi na odraslih bolnikih z nevrogenim mehurjem zaradi poškodbe hrbtnjače. Waits in sodelavci so naredili randomizirano dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo, v kateri je sodelovalo 22 bolnikov v placebo skupini in 28 bolnikov v preizkušani skupini. Slednji so dobivali 2 g koncentriranega soka ameriške brusnice v kapsulah na dan šest mesecev. Urinske analize so naredili ob začetku raziskave in nato vsak mesec. Linsenmeyer s sodelavci je izvedel navzkrižno dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo na 21 bolnikih s podobnim bolezenskim stanjem. Naključno izbrana skupina je dobivala placebo ali 400 mg brusnice v obliki tablet trikrat na dan štiri tedne. Po tednu premora sta se skupini zamenjali. Rezultati obeh raziskav so bili enaki. Ameriška brusnica ni imela nobenega vpliva na zmanjšanje bakteriurije, število levkocitov in pogostost okužb.

Jepson je naredil pregled vseh kliničnih raziskav, ki so jih do leta 2003 objavili v zbirki Cochrane in ugotavljajo učinkovitost brusnice pri preprečevanju okužb urinskega trakta in ustrezajo kriterijem zbirke Cochrane. Te raziskave so opisane med zgornjimi. Avtorji so zaključili, da obstajajo dobri dokazi, ki kažejo, da sok ameriške brusnice pri

ženskah prepreči okužbe sečil. Njegove učinkovitosti pri drugih skupinah, kot so otroci, starejše ženske in moški, pa še niso razjasnili. Veliko število sodelujočih, ki ne zaključijo kliničnih preizkušanj, kaže, da bi bil sok ameriške brusnice lahko nesprejemljiv za daljše obdobje jemanja. Iz raziskav tudi ni jasno, kakšna sta optimalna količina in način jemanja (sok ali tablete). Kasnejše raziskave, ki v tem pregledu niso vključene, zajemajo delo McMurda in sodelavcev.

Na 376 starejših hospitaliziranih bolnikih so v randomizirani dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi želeli določiti vpliv uživanja soka ameriške brusnice na zmanjšanje pogostosti okužb sečil. Glavni izid je bil čas do prve okužbe. Od skupno 21 okužb se jih je 14 pojavilo v placebo skupini (pri 189 bolnikih) in 7 v preizkušani skupini (pri 187 bolnikih). Kljub temu, da je raziskava vključila do sedaj največje število bolnikov, se je izkazalo, da je število okužb sečil pri obeh skupinah veliko manjše od pričakovanega, zato se postavlja nekaj dvomov o kakovosti raziskave.

Iz vseh na kratko opisanih raziskav lahko zaključimo, da so plodovi ameriške brusnice koristni pri preprečevanju okužb sečil predvsem pri ženskah. Za ostale skupine njihova učinkovitost še ni nedvoumno dokazana.

Veliko raziskav je ugotavljalo antiadhezivno delovanje plodov ameriške brusnice. Naj omenimo dve klinični raziskavi, ki sta ugotavljali vpliv na adhezijo v sečilih. DiMartino s sodelavci je v dvojno slepi randomizirani s placebom kontrolirani navzkrižni raziskavi ugotavljal zmanjšanje *in vitro* adhezije bakterije *Escherichia coli* na epitelijske celice mehurja. V raziskavi je sodelovalo 20 zdravih prostovoljcev (moških in žensk), ki so dobivali placebo in po šestdnevem premoru sok brusnice (250 ali 750 mL). V njihovih vzorcih urina so nato gojili šest uropatogenih sevov *Escherichia coli* (s pilusi tipa 1), predhodno izoliranih iz urina bolnikov z okužbami sečil, in *in vitro* preizkušali njihovo sposobnost adhezije na celično linijo mehurja T-24. Opazili so od odmerka odvisno zmanjšanje sposobnosti adhezije bakterij. Zmanjšanje adhezije ni bilo odvisno od prisotnosti gena za pilus P ali rezistence na antibiotike.

Cilj druge raziskave je bil primerjati antiadhezivne sposobnosti proantocianidinov iz soka brusnice in proantocianidinov iz grozdnega soka, jabolčnega soka, zelenega čaja in temne čokolade. Izolirani proantocianidini iz brusnice so izkazovali *in vitro* antiadhezivno aktivnost pri koncentraciji 60 µg/mL, proantocianidini iz grozdja pa šele pri 1200 µg/mL; ostali pripravki niso imeli nobene aktivnosti. V urinu preiskovancev so zasledili antiadhezivno delovanje le po zaužitju soka ameriške brusnice. Proantocianidini iz ameriške brusnice verjetno pospešijo antiadhezivno delovanje tako *in vitro* kot *in vivo* v urinskem traktu.

Testi rasti bakterij v urinu ljudi, ki so jemali sok ameriške brusnice in ljudi, ki so dobili placebo, so pokazali tudi, da urin po uživanju ameriške brusnice nima bakteričnega delovanja.

V randomizirani kontrolirani klinični raziskavi so ugotovili, da šesttedenska uporaba ustne vode z ameriško brusnico zmanjša število *Streptococcus mutans* kot tudi celokupno število bakterij v slini v primerjavi s placebom. V isti raziskavi so ugotovili, da določene komponente brusnice *in vitro* zavirajo adhezijo *Streptococcus sobrinus* na hidroksiapatit, prevlečen s slino, kar kaže, da je antiadhezivno delovanje tisto, ki tudi *in vivo* zmanjša število bakterij.

Pregled širokega spektra kliničnih preizkušanj, izvedenih z ameriško brusnico, kaže, da ima zaradi preprečevanja adhezije bakterij na sluznico koristno vlogo pri preprečevanju okužb sečil pri nekaterih populacijah. Močni dokazi so predvsem pri populaciji spolno aktivnih mladih žensk s ponavljajočimi se okužbami. Pri starejših bolnikih uživanje soka ameriške brusnice zmanjša pojavljanje bakteriurije. Pri ostalih skupinah bolnikov, ki imajo zaradi svojega zdravstvenega stanja visoko tveganje za nastanek okužb (na primer bolniki z nevrogenim mehurjem, urostomijo, bolniki po radiacijskem zdravljenju prostate), klinične raziskave niso dokazale koristnega delovanja. Veliko omenjenih raziskav ima tudi kar nekaj pomanjklivosti: nekatere niso randomizirane, nekatere niso slepe, nekatere imajo majhno število vključenih bolnikov, nekatere so zelo kratkotrajne in pri nekaterih veliko ljudi ne dokonča raziskave. Najbolj nekonsistentna pa je vrsta uporabljenih izdelkov iz plodov ameriške brusnice: 100-odstotni sok, komercialno dostopen sok, razredčen z vodo in različnimi dodatki (na primer s sladkorjem), kapsule ali tablete. Koncentracija, režim odmerjanja in trajanje jemanja se prav tako močno razlikujejo. Poudariti moramo, da so za prave zaključke potrebne nadaljnje, ustrezno načrtovane raziskave.

Literatura

1. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *J Chemother*. 2009 Jun;21(3):243-52.
2. Agrawal OP, Bharadwaj S, Mathur R. Antifertility effects of fruits of *Juniperus communis*. *Planta Med* 1980; Suppl: 98–101.
3. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271 (10): 751–754.
4. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phytother Res* 1999; 13: 222–225.
5. Blaut M, Braune A, Wunderlich S, Sauer P, Schneider H, Glatt H. Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem Toxicol* 2006; 44 (11): 1940–1947.
6. Cervenka L, Peskova I, Foltynova E, Pejchalova M, Brozkova I, Vytrasova J. Inhibitory effects of some spice and herb extracts against *Arcobacter butzleri*, *A. cryaerophilus*, and *A. skirrowii*. *Curr Microbiol* 2006; 53 (5): 435–439.
7. Crews WD Jr, Harrison DW, Griffin ML, Addison K, Yount AM, Giovenco MA, Hazell J. A double-blinded, placebo-controlled, randomized trial of the neuropsychologic efficacy of cranberry juice in a sample of cognitively intact older adults: pilot study findings. *J Altern Complement Med* 2005; 11 (2): 305–309.
8. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006; 24 (1): 21–27.
9. Filipowicz N, Kaminski M, Kurlenda J, Asztemborska M, Ochocka JR. Antibacterial and antifungal activity of juniper berry oil and its selected components. *Phytother Res* 2003; 17: 227–231.
10. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995; 2 (1): 98–102.
11. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174 (2): 590–594.
12. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES, Luo Y, Harmatz JS, Zinny MA. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (1): 125–133.

13. Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (3): 255–262.
14. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; 66 (18): 2281–2291.
15. Janku I, Hava M, Motl O. Diuretic substance from juniper (*Juniperus communis* L.) *Experientia* 1957; 13: 255–256.
16. Kontiokari T, Salo J, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children—a placebo-controlled randomized trial. *Clin Nutr* 2005; 24 (6): 1065–1072.
17. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322 (7302): 1571.
18. Kreydiyyeh SI, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *J Ethnopharmacol* 2002; 79: 353–357.
19. Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA, Millis SR. Evaluation of cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord injury. A prospective, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Spinal Cord Med* 2004; 27 (1): 29–34.
20. MacPhee RA, Hummelen R, Bisanz JE, Miller WL, Reid G. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(18):2985-95.
21. Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M, Suzuki H, Ohashi K, Shibuya H. Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 1083–1088.
22. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005; 34 (3): 256–261.
23. Olah NK, Radu L, Mogosan C, Hanganu D, Gocan S. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (*Lamiaceae*) hydroalcoholic extracts. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 33: 117–123.
24. Papas PN, Brusca CA, Ceresia GC. Cranberry juice in the treatment of urinary tract infections. *Southwest Med* 1966; 47 (1): 17–20.
25. Pepeljnjak S, Kosalec I, Kalodera Z, Blazevic N. Antimicrobial activity of juniper berry essential oil (*Juniperus communis* L., Cupressaceae). *Acta Pharm* 2005; 55: 417–422.
26. Premgamone A, Sriboonlue P, Disatapornjaroen W, Maskasem S, Sinsupan N, Apinives C. A long-term study on the efficacy of a herbal plant, *Orthosiphon grandiflorus*, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 654–660.
27. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005; 71 (2): 147–152.
28. Rhiouani H, Settaf A, Lyoussi B, Cherrah Y, Laccaille-Dubois MA, Hassar M. Effects of saponins from *Herniaria glabra* on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Therapie* 1999; 54: 735–739.
29. Schilcher H, Leuschner F. The potential nephrotoxic effects of essential juniper oil *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 855–858.
30. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, von Niecieck A, Wittig J, Krahmer N, Glockl I, Veit M. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uva-ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (8) : 920–927.
31. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9 (3): 1558–1562.
32. Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Brouham M, Ziyat A. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 95–100.
33. Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001; 57 (1): 26–29.
34. Tong H, Heong S, Chang S. Effect of ingesting cranberry juice on bacterial growth in urine. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (15): 1417–1419.
35. Turner A, Chen SN, Joike MK, Pendland SL, Pauli GF, Farnsworth NR. Inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* by cranberry juice: a new antiadherence assay. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (23): 8940–8947.
36. Wang X, Sun H, Fan Y, Li L, Makino T, Kano Y. Analysis and bioactive evaluation of the compounds absorbed into blood after oral administration of the extracts of *Vaccinium vitis-idaea* in rat. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (6): 1106–1108.
37. Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M, Sharon N, Ofek I. A high molecular mass cranberry constituent reduces mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 232 (1): 89–92.
38. Yilmaz BS, Ozbek H, Citoglu GS, Ugras S, Bayram I, Erdogan E. Analgesic and hepatotoxic effects of *Ononis spinosa* L. *Phytother Res* 2006; 20: 500–553.
39. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005; 10 (2): 139–145.