

Biljni lekoviti proizvodi za ublažavanje simptoma urinarnih tegoba

Zoran Maksimović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Autor za korespondenciju, e-mail: zmaksim1@pharmacy.bg.ac.rs.
Tel. +381 63 16 43 504

Kratak sadržaj

Kod osoba oba pola su vrlo česti „simptomi donjeg urinarnog trakta” (LUTS) koji predstavljaju veliki klinički i javnozdravstveni problem zbog svog negativnog uticaja na brojne aspekte kvaliteta života. Biljni lekoviti proizvodi (BLP) imaju značajnu mogućnost primene kod lečenja akutnih nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta (IUT) i benigne prostatičke opstrukcije (BPO) kao uzroka LUTS.

Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) navodi preko 20 biljnih droga koje se koriste za izradu tradicionalnih biljnih lekova (TBL) za lečenje IUT, a spadaju u biljne uroantiseptike i biljne diuretike. U kontekstu aktuelnih naučnih saznanja, smatra se da BLP predstavljaju korisnu dopunu savremenoj farmakoterapiji nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta.

Biljni lekoviti proizvodi imaju mesto i u terapiji BPO. Prema EMA/HMPC, status biljnog leka imaju samo BLP na bazi mekog ekstrakta ploda sabal palme, dok se ostali primenjuju kao TBL u indikacionom području simptomatskog lečenja LUTS u vezi sa benignom hiperplazijom prostate. Biljni lekoviti proizvodi imaju slabije dejstvo od sintetskih lekova i nisu deo standardnih protokola za lečenje BPO. Međutim, imaju mnoge prednosti, od kojih je najznačajnija da se mogu uzimati u režimu samolečenja, uz konsultacije sa urologom, pa se mogu primeniti značajno ranije, u početnim fazama poremećaja.

Ključne reči: simptomi donjeg urinarnog trakta, infekcije urinarnog trakta, benigna prostatička opstrukcija, biljni lekoviti proizvodi, fitoterapija.

1. Uvod

U humanoj populaciji je, kod osoba oba pola, vrlo čest sindrom koji se naziva „simptomima donjeg urinarnog trakta” (Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS). Ovaj termin je uveden u praksu 1994. godine, kako bi se opisale tegobe vezane za sistem organa donjeg urinarnog trakta, koje pacijenti osećaju bez obzira na njihov uzrok (1). Skraćenica „LUTS” je u poslednje vreme postala toliko odomaćena u medicinskoj literaturi na svim jezicima, da se koristi kao izraz kojim se opisuje poremećaj kvaliteta života, učestalo mokrenje, oslabljena mogućnost zadržavanja urina i često korišćenje zdravstvene zaštite (2).

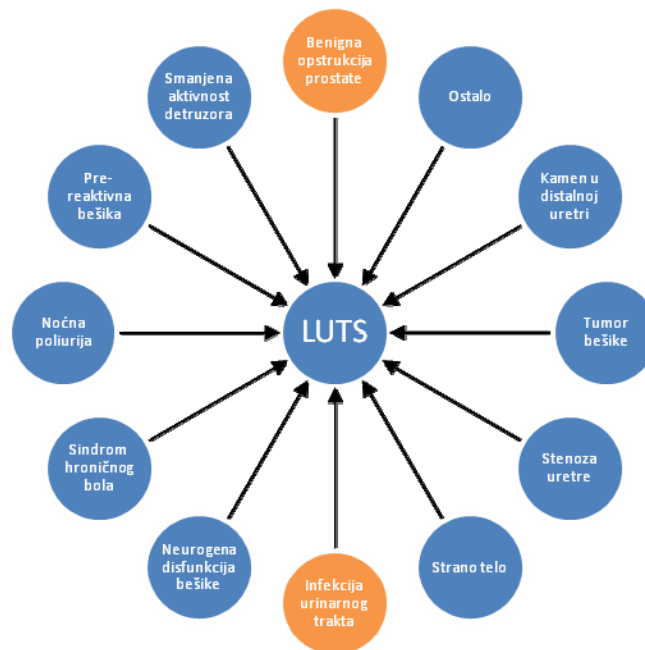
LUTS direktno utiču na brojne aspekte uobičajenih dnevnih aktivnosti i na skoro sve domene kvaliteta života. Posredno ili neposredno, utiču na povećanje troškova zdravstvenog osiguranja, odsustvovanje sa posla, smanjenu radnu sposobnost i produktivnost, seksualnu disfunkciju, poremećaj sna, anksioznost i depresiju. Ovaj sindrom ima i velike socijalne implikacije, budući da izaziva nelagodu, stid i gubitak samopouzdanja. Sve navedeno govori u prilog tome da LUTS predstavljaju veliki klinički i javnozdravstveni problem (1-3).

U LUTS se ubrajaju (2,3):

- **simptomi skladištenja** (eng. *storage symptoms*): nokturija, hitnost, povećana učestalost mokrenja, inkontinencija urina
- **simptomi pražnjenja** (eng. *voiding symptoms*): slab mlaz, mokrenje sa prekidima, čekanje na mlaz, naprezanje i
- **simptomi nakon mokrenja** (eng. *post-micturition symptoms*): osećaj nepotpunog pražnjenja bešike, kapljanje urina i sl.

LUTS se tradicionalno dovode u vezu sa opstrukcijom izlaznog dela mokraćne bešike (eng. *bladder outlet obstruction* - BOO), koju često (ali ne uvek) uzrokuje benigno uvećanje prostate (eng. *benign prostatic enlargement* - BPE) a koje je posledica benigne hiperplazije prostate (eng. *benign prostatic hyperplasia* - BPH), što je termin rezervisan za histološki nalaz kojim se oboljenje definiše.

Nasuprot prevaziđenom shvatanju da su LUTS vezani samo prostatu, danas se zna da su i druga stanja povezana sa LUTS, čime je značenje ovog termina prošireno. LUTS mogu biti izazvani i disfunkcijom bešike, strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima urinarnog trakta i okolnih tkiva, upalnim procesima, pa i ne-urološkim stanjima (Slika 1), od kojih oboljevaju i žene. Urinarna inkontinencija je, čak, višestruko češća kod žena, što važi i za infekcije urinarnog trakta. Kod muškarca, BPO je često jedini uzročnik LUTS, ali može da bude i konkomitentna patološka pojava (2,3).



Slika 1. Uzroci LUTS (prema EAU Guidelines, 2019)

Figure 1. Causes of LUTS (according to EAU Guidelines, 2019)

Biljni lekoviti proizvodi (BLP) se često primenjuju u lečenju akutnih nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta i benigne opstrukcije prostate kao uzroka LUTS, pa će prikaz važnih novih informacija o BLP u ovim indikacionim područjima predstavljati težište ovog preglednog rada.

2. Infekcije urinarnog trakta

a) Opšte napomene

Infekcije urinarnog trakta (IUT) se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antibiotika (4). IUT su heterogena grupa kliničkih sindroma i bolesti koje se međusobno razlikuju po epidemiologiji, etiologiji, lokalizaciji, težini poremećaja opšteg stanja, opštim simptomima infekcije, izraženosti lokalnih simptoma infekcije, učestalosti i sklonosti ka recidiviranju, komplikacijama, ishodu, prognozi itd. (4).

Osnovni uslov za razvoj IUT je prisustvo mikroorganizama u urinarnom traktu. Međutim, prisustvo bakterija u urinu, samo po sebi, nije pouzdan znak IUT, jer je bakteriurija često asimptomatska. *Asimptomatska bakteriurija* se definiše bakterijskim rastom od $\geq 10^5$ cfu/ml čistog srednjeg mlaza urina u dva uzastopna uzorka kod žena i

jednog uzorka kod muškaraca, bez simptoma IUT (7). Asimptomatska bakteriurija je obično kolonizacija UT od strane simbiotskih bakterija. Ovo stanje se ne smatra infekcijom i ne tretira se, osim u precizno definisanim slučajevima kao što su planirano izvođenje neke urološke procedure kojom se narušava integritet mukoze, ili kod rizičnih grupa kao što su trudnice i osobe sa neregulisanim dijabetesom (7).

Ukoliko je potrebno, vrše se laboratorijske analize urina, koje započinju vizuelnim pregledom gde замуćenost, neprijatan miris, sediment i vidni tragovi krvi mogu da upute na IUT. Nalaz nitrita i/ili leukocitne esterase i povećan broj leukocita u vidnom mikroskopskom polju preparata sedimenta urina (>5) mogu da ukažu na piuriju (4,6-9).

Bakterijske IUT klasifikuju se prema sledećim kliničkim kriterijumima (8):

- **Po nastanku:** akutne, hronične.
- **Po lokalizaciji:** zahvataju donji (uretritis, cistitis, prostatitis) ili gornji urinarni trakt (pielonefritis, glomerulonefritis).
- **Po tendenciji ponavljanja:** recidivirajuće (rekurentne) ili povremene.
- **Po simptomatologiji:** simptomatske, asimptomatske.
- **Po faktoru komplikacije:** nekomplikovane ili komplikovane.

Akutne IUT prate karakteristični simptomi kao što su učestalo i bolno mokrenje i male količine urina, peckanje, osećaj neispražnjenosti bešike, suprapubični bol i slično (4,6-9).

Nekomplikovane IUT leči lekar opšte prakse, a moguće je i samolečenje. Komplikovane leči lekar - specijalista urologije. Svi oblici IUT kod muškaraca smatraju se komplikovanim. Kod žena, infekcija se smatra komplikovanom ukoliko postoji makroskopska hematurija, povišena telesna temperatura i/ili pozitivan nalaz ultrazvučnog pregleda (kamen, tumor, hidronefroza, retencija).

Ciljevi terapije IUT su usmereni na prevenciju ili saniranje sistemskih posledica infekcije, eradikaciju izazivača, prevenciju ponovne infekcije i prevenciju neželjenih efekata same terapije (pre svega, negativan uticaj na crevnu floru) (4). Kada se IUT dijagnostikuje, pristupa se terapiji antibioticima, koja relativno brzo pruža očekivane rezultate. Međutim, zbog frekventne, a često neodgovarajuće ili neracionalne upotrebe antibiotika u lečenju IUT i drugih infekcija, bakterije razvijaju mehanizme rezistencije, koji u velikoj meri smanjuju efikasnost antibiotika i ograničavaju spektar njihovog dejstva (10,11). U tim okolnostima primena BLP ima svoj puni smisao.

Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je objavio 39 monografija EU za biljne droge i preparate biljnih droga od kojih se izrađuju BLP koji se mogu koristiti u lečenju oboljenja organa urogenitalnog trakta. Od ovog broja, više od 20 su droge koje se mogu koristiti u lečenju IUT, a spadaju u **biljne uroantiseptike** i **biljne diuretike**. Od izvesnog značaja su i **profilaktička sredstva**.

b) Biljni uroantiseptici

List planike (medvedeg grožđa), *Uvae-ursi folium* (*Arctostaphylos uva-ursi* L., Ericaceae) se koristi za izradu *tradicionalnih biljnih lekova* (TBL)⁵ (12), čija je indikacija ublažavanje simptoma nekomplikovanih rekurentnih infekcija donjeg urinarnog trakta, kao što su osećaj pečenja tokom uriniranja i/ili često uriniranje kod žena, nakon što je lekar isključio postojanje ozbiljnih stanja. Prema odgovarajućoj monografiji EU (13), koristi se usitnjena biljna droga za pripremu biljnog čaja za oralnu primenu, ili drugi preparati droge u vidu tečnih ili čvrstih doziranih oblika za oralnu primenu.

Terapijsku primenu lista planike i njegovih preparata prate ozbiljna ograničenja. Primena je kontraindikovana kod osoba preosetljivih na sastojke i osoba sa oboljenjima bubrega. Upotreba kod dece, adolescenata mlađih od 18 godina i muškaraca se ne preporučuje, jer lečenje IUT u ovim kategorijama stanovništva zahteva praćenje od strane lekara. Primena tokom trudnoće i dojenja se takođe ne preporučuje, zbog nedostatka dokaza o bezbednosti primene. Ukoliko tokom primene dođe do pogoršanja simptoma ili pojave povišene temperature, disurije, spazma ili krvi u urinu, treba konsultovati lekara (13).

Primenu droge *Uvae-ursi folium* i odgovarajućih preparata ponekad prate simptomi gastrointestinalnog diskomforta (mučnina, povraćanje, bol u stomaku), koji mogu da se razviju zbog visokog sadržaja tanina kao sastojaka. Takođe, primena preparata droge *Uvae-ursi folium* može da dovede i do promene boje urina u zelenkastomrku, što je prolaznog karaktera i ne utiče na efikasnost terapije (13).

⁵Tradicionalni biljni lek je lek koji se upisuje u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova ako ispunjava sledeće uslove (12):

- 1) ima indikacije koje su karakteristične isključivo za tradicionalne biljne lekove koji su po svom sastavu i nameni predviđeni za primenu bez lekarskog nadzora radi postavljanja dijagnoze ili izdavanja recepta ili radi praćenja toka lečenja;
- 2) predviđen je isključivo za primenu u skladu s propisanom jačinom i doziranjem;
- 3) namenjen je za oralnu upotrebu, spoljnu upotrebu, odnosno inhalaciju;
- 4) istekao mu je period tradicionalne upotrebe, odnosno proteklo je najmanje 30 godina upotrebe pre datuma podnošenja zahteva za izdavanje dozvole za lek, od čega najmanje 15 godina na teritoriji Evropske unije;
- 5) postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj upotrebi leka, odnosno pokazano je da nije štetan pri propisanim uslovima primene, kao i da se mogu očekivati njegovi farmakološki efekti ili njegova efikasnost na osnovu njegove dugotrajne upotrebe i iskustva.

Tabela I Doziranje droge i preparata droge *Uvae-ursi folium***Table I** Posology of *Uvae-ursi folium* herbal substance and preparations

Preparat droge	Doziranje (odrasli)
Usitnjena biljna droga	PD**: 1,5-4 g na 150 ml ključale vode kao infuz ili 150 ml vode kao macerat, 2-4 x dnevno. DD**: najviše 8 g
Sprašena biljna droga	PD: 700 – 1050 mg 2 x dnevno; DD: 1,75 g
Suvi ekstrakt (DER* 3,5 – 5,5:1, etanol 60% V/V); sadrži 23,5 – 29,3% derivata hidrohina, računato kao bezvodni arbutin, određen spektrofotometrijski)	PD: odgovara 100-210 mg hidrohinskih derivata računato kao bezvodni arbutin, 2-4 puta dnevno; DD: odgovara 200–840 mg hidrohinskih derivata računato kao bezvodni arbutin.
Suvi ekstrakt (DER 2,5 – 4,5:1, voda; sadrži 20 - 28% derivata hidrohina, računato kao bezvodni arbutin, određen spektrofotometrijski).	
Tečni ekstrakt (DER 1:1, etanol 25% V/V)	PD: 1,5–4 ml do 3 x dnevno. DD: najviše 8 ml

*DER: Drug to extract ratio (odnos mase droge i ekstrakta); **PD: pojedinačna doza; DD: dnevna doza

c) Biljni diuretici

Biljne droge sa diuretičkim delovanjem obično sadrže etarska ulja, flavonoide, i/ili saponozide i povećavaju protok krvi u glomerulima, a samim tim i obim glomerularne filtracije. Droge koje sadrže etarska ulja ili saponozide, nadražuju bubrežni epitel, stimulišući tako glomerularnu filtraciju. Terapiji nekomplikovanih IUT doprinose povećanjem volumena i protoka izlučenog urina (efekat ispiranja) (14).

Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) je izdao monografije EU većeg broja droga sa diuretičkim delovanjem (Tabela 2) (15-35). Za sve njih je karakteristično da se primenjuju za izradu TBL čija je indikacija povećanje zapremine urina, radi ispiranja organa urinarnog trakta, kao pomoć i dopuna terapiji kod blažih urinarnih tegoba. Primenjuju se oralno, najčešće u obliku biljnog čaja (infuz, dekokt, macerat) ili različitih ekstrakata. Potrebno je savetovati pacijenta da, tokom uzimanja droga i preparata droga sa diuretičkim delovanjem, unosi povećane količine tečnosti.

Dužina primene droga i preparata droga sa diuretičkim delovanjem je ograničena najčešće na 2-4 nedelje, sa izuzetkom *Ononidis radix* (1 nedelja) i *Juniperi pseudo-fructus* (*Juniperi galbulus*), koja se uzima tako što se prvog dana dobro sažvaće 5 bobičastih šišarica i njihov broj povećava svaki dan za po 1, do maksimalnih 15; onda se njihov broj smanjuje za po 1, do 5 bobičastih šišarica. Dužina tretmana je 21 dan. Ako se droga *Juniperi pseudo-fructus* koristi u obliku biljnog čaja, dužina primene je kao u Tabeli II. Generalno, ukoliko se simptomi ne povuku tokom primene ili se intenziviraju, potrebno je potražiti savet lekara ili farmaceuta. (15-35).

Tabela II Biljne droge i preparati biljnih droga sa diuretičkim delovanjem**Table II** Herbal drugs and preparations with diuretic activity

Droga	Biološki izvor	Primena*	Uzrast	Referenca
<i>Agropyri repentis rhizoma</i> (Ph. Eur. <i>Graminis rhizoma</i>)	<i>Agropyron repens</i> (L.) P. Beauv., Poaceae	2-4 nedelje	≥18 godina	15
<i>Arctii radix</i>	<i>Arctium lappa</i> L., Asteraceae	2 nedelje	≥18 godina	16
<i>Betulae folium</i>	<i>Betula pendula</i> Roth; <i>B. pubescens</i> Ehrh., Betulaceae	2-4 nedelje	≥12 godina	17
<i>Equiseti herba</i>	<i>Equisetum arvense</i> L., Equisetaceae	2-4 nedelje	≥12 godina	18
<i>Fragariae folium</i>	<i>Fragaria vesca</i> L.; <i>F. moschata</i> Weston; <i>F. viridis</i> Weston; <i>F. x ananassa</i> (Weston) Duchesne ex Rozier, Rosaceae	2 nedelje	≥12 godina	19
<i>Fraxini folium</i>	<i>Fraxinus excelsior</i> L.; <i>F. angustifolia</i> Vahl, Oleaceae	2 nedelje	≥18 godina	20
<i>Juniperi pseudo-fructus/aetheroleum</i>	<i>Juniperus communis</i> L., Cupressaceae	2 nedelje	≥18 godina	21,22
<i>Levistici radix</i>	<i>Levisticum officinale</i> Koch., Apiaceae	2-4 nedelje	≥18 godina	23
<i>Mate folium</i>	<i>Ilex paraguariensis</i> St. Hilaire, Aquifoliaceae	2 nedelje	≥18 godina	24
<i>Oleae folium</i>	<i>Olea europaea</i> L., Oleaceae	2-4 nedelje	≥18 godina	25
<i>Ononidis radix</i>	<i>Ononis spinosa</i> L., Fabaceae	1 nedelja	≥12 godina	26
<i>Orthosiphonis folium</i>	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth., Lamiaceae	-	≥18 godina	27
<i>Phaseoli fructus sine semine</i>	<i>Phaseolus vulgaris</i> L., Fabaceae	2 nedelje	≥18 godina	28
<i>Pilosellae herba cum radice</i>	<i>Hieracium pilosella</i> L., Asteraceae	2 nedelje	≥18 godina	29
<i>Polygoni avicularis herba</i>	<i>Polygonum aviculare</i> L., Polygonaceae	1 nedelja	≥12 godina	30
<i>Ribis nigri folium</i>	<i>Ribes nigrum</i> L., Grossulariaceae	2 nedelje	≥18 godina	31
<i>Solidaginis virgaureae herba</i>	<i>Solidago virgaurea</i> L., Asteraceae	2-4 nedelje	≥12 godina	32
<i>Taraxaci folium/radix cum herba</i>	<i>Taraxacum officinale</i> Weber ex Wigg., Asteraceae	2 nedelje	≥12 godina	33,34
<i>Urticae folium/herba</i>	<i>Urtica dioica</i> L.; <i>U. urens</i> L., Urticaceae	2-4 nedelje	≥12 godina	35

*„Primena” se odnosi na dužinu primene. U monografijama EU, ona je dvojakom označena: eksplicitno (2-4 nedelje) i frazom „ukoliko simptomi perzistiraju duže od __ nedelje tokom primene lekovitog proizvoda, konsultovati lekara ili kvalifikovanog zdravstvenog radnika”. Za drogu *Ortosiphonis folium*, u odgovarajućoj monografiji, dužina primene nije navedena.

Primena droga i preparata droga sa diuretičkim delovanjem, kontraindikovana je generalno kod preosetljivosti na biljne sastojke i stanja kod kojih je preporučen smanjeni unos tečnosti (teška bubrežna ili srčana bolest) (15-35). Primena korena sa herbom i lista maslačka (*Taraxaci radix cum herba/folium*) je kontraindikovana dodatno i kod preosetljivosti na maslačak ili druge vrste familije Asteraceae, opstrukcije žučnih puteva, akutne upale žučne kese ili žučnih puteva, bilo koje druge bolesti hepatobilijarnog sistema, kao i u slučaju aktivnog peptičkog ulkusa.

Pored opštih kontraindikacija (preosetljivost, stanja kod kojih je preporučen smanjeni unos tečnosti), primena *Mate folium* je kontraindikovana i kod gastričkog i duodenalnog ulkusa, kardiovaskularnih bolesti (hipertenzija i aritmija) i hipertireoidizma (15-35). Osobe na terapiji inhibitorima MAO treba da uzimaju preparate droge *Mate folium* sa oprezom. Kao droga koja sadrži kofein, *Mate folium* može da smanji sedativno delovanje i poveća neželjena delovanja simpatomimetičkih lekova, pa se istovremena primena sa ovim lekovima ne preporučuje (24).

Kod ostalih droga i preparata droga sa diuretičkim delovanjem, nisu opisane interakcije sa lekovima (15-35).

d) *Species diureticae* - diuretički čaj

Diuretički čaj je čajna mešavina koja se primenjuje za povećanje količine izlučenog urina, radi postizanja efekta ispiranja urinarnog trakta kod blažih urinarnih tegoba (Slika 2) (36).

Formuliše se tako da broj biljnih droga u finalnom proizvodu bude najviše 4. Za pojedine kombinacije droga postoji dokaz o tradicionalnosti primene i one su adekvatno označene (Slika 2). Mogu se koristiti i druge kombinacije droga iz popisa, iako nema formalnog dokaza o tradicionalnosti njihove primene, u smislu perioda primene na teritoriji EU (prim. aut.). Dodatne biljne droge, tj. droge van liste mogućih sastojaka diuretičkog čaja, mogu imati samo ulogu ekscipijensa, pri čemu njihov broj, količina i uloga moraju biti opravdani (36).

Na Slici 2, krajnji desni red tabele ukazuje na uobičajenu količinu pojedine biljne droge u kombinaciji. Droge se kombinuju u količinama koje obezbeđuju efikasnost. Zbir količina biljnih droga je 100%, pri čemu količina ekscipijensa ne ulazi u proračun (36).

	Betulae folium	Equiseti herba	Graminis rhizoma	Juniperi galbulus	Levistici radix	Mate folium	Ononidis radix	Orthosiphonis folium	Phaseoli fructus	Polygoni avicul. herba	Solidaginis virg. herba	Urticae herba / folium	Uvae ursi folium	Udeo u kombinaciji (bez ekscipijenas)
Betulae folium		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10–57%
Equiseti herba	+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	10–61%
Graminis rhizoma	+	+		+			+	+					+	10–25%
Juniperi galbulus	+	+	+		+		+	+			+			10–50%
Levistici radix	+	+		+			+							20–33%
Mate folium	+	+						+	+				+	10%
Ononidis radix	+	+	+	+	+			+		+		+	+	10–50%
Orthosiphonis folium	+	+	+	+		+	+		+		+		+	10–50%
Phaseoli fructus	+	+				+		+					+	10–20%
Polygoni avic. herba	+						+					+	+	12%
Solidaginis virg. herba	+	+		+				+					+	18–29%
Urticae herba/folium	+	+					+			+			+	11–22%
Uvae ursi folium	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+		20–50%

Znak + ukazuje na tradicionalnost primene određene kombinacije

Slika 2. Diuretiki čaj (36)

Figure 2. Diuretic herbal tea combinations (36)

Diuretiki čaj se primenjuje kao infuz, prelivanjem 1,5–2 g čajne mešavine sa 150 ml ključale vode i uzima 3–4 puta dnevno (36).

Primena kombinacija koje sadrže (među ostalim aktivnim sastojcima) *Juniperi galbulus* (*Juniperi pseudo-fructus*), *Levistici radix*, *Mate folium*, *Orthosiphonis folium*, *Phaseoli fructus sine semine* ili *Uvae-ursi folium* se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina. Ostale kombinacije se ne preporučuju osobama mlađim od 12 godina. Ukoliko simptomi IUT potraju duže od 2 nedelje od početka uzimanja, treba potražiti savet lekara (36).

Primena bilo koje formulacije diuretičkog čaja je kontraindikovana kod preosetljivosti na aktivne sastojke i stanja kod kojih se preporučuje smanjen unos tečnosti (npr. teška srčana ili bubrežna bolest). Kombinacije koje sadrže *Betulae folium* dodatno su kontraindikovane kod preosetljivosti na polen breze. Kombinacije koje sadrže *Levistici radix* dodatno su kontraindikovane kod preosetljivosti na druge biljke iz familije *Apiaceae*, ili na anetol (36).

Ukoliko se, tokom primene simptomi pogoršaju, ili se jave povišena temperatura, disurija, spazam ili krv u urinu, potražiti pomoć lekara (36).

Tokom trudnoće i dojenja, primena diuretičkog čaja se ne preporučuje, jer bezbednosni profil primene nije ustanovljen, a kombinacije koje sadrže *Uvae-ursi folium* treba izbegavati (36). Ukoliko postoje, neželjena delovanja su opisana u pojedinačnim monografijama biljnih droga. (36).

e) Profilaktička sredstva

Plod američke brusnice, *Vaccinii macrocarponi fructus* (*Vaccinium macrocarpon* Ait., Ericaceae) se koristi odvajkada u svakodnevnom životu naroda severa Evrope (Skandinavija, sever Velike Britanije), Kanade i SAD: od ploda se pripremaju sirupi, ekstrakti, sok, marmelada ili razni namazi (37). U poslednje vreme su proizvodi na bazi soka ploda američke brusnice vrlo dostupni i na tržištu farmaceutskih proizvoda u Srbiji, isključivo kao dijetetski proizvodi - dodaci ishrani.

Plod američke brusnice sadrži polifenole kao što su flavonoidi (pretežno derivati kvercetina i miricetina), antocijanini, katehini, proantocijanidini (PAC različitog stepena polimerizacije i prostornog rasporeda oligomera, od kojih su najvažniji tzv. PAC-A derivati), šećere (glukoza, fruktoza), polisaharide, vitamine (askorbinska kiselina), organske kiseline (hina, jabučna, šikiminska, limunska i salicilna), iridoide, triterpenske kiseline (ursolna kiselina i njeni derivati). (37-39).

Do sada nije ustanovljen definitivan mehanizam na kojem se temelji aktivnost preparata ploda brusnice u smislu prevencije rekurentnih IUT. Pretpostavlja se da PAC-A derivati ometaju adheziju patogenih sojeva bakterija na sluzokožu organa urinarnog trakta, što ih sprečava da se pričvrste i formiraju kolonije. Pokazano je, međutim, da PAC nisu u stanju da odvoje bakterije od epitelnih ćelija UT kada se jednom vežu za njih (38-40). Pored toga, pokazan je uticaj sastojaka soka američke brusnice na flagelaciju i motilitet *Escherichia coli*, kao i uticaj na smanjenje sposobnosti različitih Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija da formiraju bio-film (39).

Sličnu aktivnost sok američke brusnice ispoljava i na *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis* (40).

Sve u svemu, postoji izvestan nivo dokaza da proizvodi na bazi soka američke brusnice mogu da budu efikasni u smanjenju incidence IUT (41). Međutim, ispostavlja se da efektivnost u prevenciji IUT može da se očekuje samo kod žena u reproduktivnom razdoblju života, ali je i ona vrlo mala. Rezultati kliničkih studija izvedenih do 2009. godine nisu omogućili donošenje zaključka o efikasnosti u prevenciji IUT kod starijih osoba oba pola ili osoba sa neuropatskom bešikom (41). Pored toga, uočen je veliki broj odustajanja od učešća u studijama, što ukazuje na to da sok američke brusnice nije prihvatljiv za primenu tokom dužeg vremenskog perioda (verovatno zbog kiselog i oporog ukusa, prim. aut.). Naposljetku, nema jasnih pokazatelja ni o tome koja količina i koncentracija soka američke brusnice treba da se konzumira, kao i ni koliko bi trebalo da traje primena (41).

Poslednjih godina, značajno je povećan broj velikih kliničkih studija koje su bile posvećene ispitivanju efikasnosti i bezbednosti različitih preparata ploda američke brusnice, najčešće soka, ali i čvrstih doziranih oblika, što je dovelo do reevaluacije prethodno iznetih zaključaka u Cochrane Database of Systematic Reviews (42). Trenutno, korpus dokaza ukazuje na to da primena proizvoda na bazi ploda američke brusnice (sok ili čvrsti dozirani oblici) u prevenciji IUT, u poređenju sa placeboom ili antibioticima, ne obezbeđuje značajnu korist u većini populacionih grupa. Izvesnu prednost pri upotrebi imaju čvrsti dozirani oblici u odnosu na sok, zbog bolje komplijanse. Preovladava stav da će buduće kliničke studije biti opravdane samo ako se nastave u pravcu ispitivanja efikasnosti čvrstih doziranih oblika na bazi standardizovanih preparata ploda američke brusnice u subpopulaciji žena sa rekurentnim IUT. Preporučena dnevna doza PAC ploda američke brusnice za dalja istraživanja je najmanje 36 mg dnevno, ili adekvatna količina bilo kog drugog preparata ploda američke brusnice kojom može da se obezbedi preporučena doza PAC (42).

3. Benigna hiperplazija prostate i prostatička opstrukcija

a) Opšte napomene

Naziv benigna hiperplazija prostate (BHP) koristi se za opisivanje dobroćudnog rasta epitelnih, mišićnih i vezivnih ćelija prostate. BHP se danas ne smatra oboljenjem, već histološkim nalazom koji je u osnovi dobroćudnog povećanja prostate usled kojeg se razvija prostatička opstrukcija (BPO) kao vid opstrukcije izlaznog dela mokraćne bešike (2,3,43,44).

Histološke promene u prostati povećavaju se starenjem i mogu se uočiti kod približno 40% muškaraca u 6. deceniji života i kod 90% muškaraca u 9. deceniji života (2,3). Sprovedena su brojna ispitivanja raznih demografskih i drugih faktora, koji bi se mogli okarakterisati kao uzročnici ovih histoloških promena ili predisponirajući faktori za nastanak BHP. Kao najznačajniji faktori uticaja identifikovani su, za sada (2,3):

- godine starosti
- porodična istorija bolesti (genetska sklonost se nasleđuje kao autozomno dominantno svojstvo)
- gojaznost i povišen BMI, kao i metabolički sindrom (biohemijski i fiziološki poremećaji koji su u vezi sa razvojem kardiovaskularne bolesti i dijabetesa tip 2)
- ostali promenljivi životni faktori (smanjena fizička aktivnost, povećan unos crvenog mesa i masti, alkoholizam, konzumiranje cigareta itd.).

Zašto se BHP razvija, još uvek nije razjašnjeno. Jedna od najšire prihvaćenih hipoteza je endokrinološka, koja naglašava ulogu cirkulatornih androgena među kojima je najznačajniji testikularni testosteron (2,3,43).

b) Osnovne terapijske pretpostavke

Razvoj BPO je dugotrajan proces, tokom kojeg mogu nastati brojne komplikacije. One se mogu razviti vrlo brzo, a može proći i mnogo godina do njihovog ispoljavanja. Mogu biti lake, a nekada veoma teške - čak smrtonosne, zbog sepse ili uremije. Glavne komplikacije su: retencija urina, urinarna infekcija, hematurija, bubrežna insuficijencija, kalkuloza, divertikuloza i opstruktivni refluks urina. Zato se BPO mora lečiti (2,3).

Osnovni simptomi i znaci BPO su teškoće pri započinjanju uriniranja, slab i umanjen mlaz urina, isprekidan mlaz pri kraju uriniranja, poliurija i nokturija, nemogućnost da se do kraja isprazni bešika, urgentna potreba za uriniranjem, često bez ikakvog upozorenja i nemogućnost zaustavljanja toka urina u toku uriniranja (2,3,45).

Kako bi se isključila mogućnost postojanja karcinoma prostate, nefritisa, infekcije urinarnog trakta i drugih nefrouroloških oboljenja, često je potrebno uputiti pacijenta lekaru - specijalisti urologije. Simptomi i znaci koji svakako zahtevaju upućivanje lekaru su: zamućen urin, krv u urinu ili urin neprijatnog mirisa, bol u donjem abdomenu, mučnina i povraćanje, telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, drhtavica i jeza, iznenadna nemogućnost uriniranja, oticanje bešike koje može da se napipa rukama (45).

Terapija BPO je, zbog nejasne etiologije i patogeneze, isključivo simptomatskog karaktera. Šta će se preduzeti, zavisi od težine kliničke slike oboljenja, što određuje lekar - specijalista urologije.

Muškarce s blagim do umerenim simptomima treba pažljivo pratiti (tzv. „watchful waiting”) ili lečiti konzervativno, najčešće savetima o promeni životnih navika (smanjenje uzimanja tečnosti u večernjim satima, kofeina, alkohola i veštačkih zaslađivača), vežbama za jačanje muskulature dna karlice, vežbama disanja i načina skretanja pažnje usled iritantnih simptoma i potrebe za toaletom i sl. (2,3,45).

Ako su konzervativne mere neuspešne, indikovana je farmakoterapija ili fitoterapija. U farmakoterapiji se primenjuju *α 1-adrenergički blokatori* (doksazosin, silodosin, tamsulosin i terazosin), *inhibitori 5 α -reduktaze* (dutasterid i finasterid), *antagonisti muskarinskih receptora* (darifenacin, fesoterodin, oksibutin, propiverin, solifenacin, tolterodin, tropsijum-hlorid), *inhibitori 5-fosfodiesteraze* (tadalafil), *β 3-agonisti* (mirabegron), *kombinovana terapija* (α 1-adrenergički blokatori + inhibitori 5 α -reduktaze; α 1-adrenergički blokatori + antagonisti muskarinskih receptora), uz nastavak sprovođenja higijensko-dijetetskog režima (2,3,44,45).

Biljni lekoviti proizvodi nisu deo standardne terapije BHP, mada se često primenjuju. Ne utiču na veličinu prostate i progresiju bolesti, ali dovode do poboljšanja nekih simptoma. Mogu da budu od koristi kod pacijenata sa blagim do umerenim simptomima (2,43-45).

Pacijenti sa teškim simptomima, u slučaju neuspeha konzervativnih mera, fitoterapije i farmakoterapije, leče se hirurški (2,3).

c) Biljni lekovi za primenu kod BPO/BHP

Prema monografijama EU, biljni lekovi se koriste u indikacionom području simptomatskog lečenja BPO i sadrže **meki ekstrakt ploda sabal palme**, *Sabalus serrulatae fructus* (DER 7-11:1; rastvarač za ekstrakciju heksan; sadrži 92% slobodnih ili esterifikovanih masnih kiselina i 2% nesaponifikovanih supstanci).

Koristi se u dozi od 320 mg jednom dnevno, ili 160 mg 2 puta dnevno (46).

d) Tradicionalni biljni lekovi za primenu kod BPO/BHP

Prema monografijama EU, TBL se primenjuju u indikacionom području simptomatskog lečenja simptoma donjeg urinarnog trakta u vezi sa BHP, nakon što je lekar isključio postojanje ozbiljnih stanja. Za izradu TBL koriste se:

- **Meki ekstrakt ploda sabal palme**, *Sabalus serrulatae fructus* (DER 7,5-14,3:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 90-96% m/m): koristi se u dozi od 320 mg jednom dnevno (46).
- **Seme bundeve**, *Cucurbitae peponis semen*, **usitnjeno ili in toto**: koristi se u dozi od 2,5 – 7,5 g dva puta dnevno (47).
- **Meki ekstrakt semena bundeve** (DER 15-25:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 92% m/m): koristi se u dozi od 500 mg dva puta dnevno (47).
- **Suvi ekstrakt semena bundeve** (15-30:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 60% V/V): koristi se u dozi od 105 mg tri puta dnevno ili 152 mg dva puta dnevno (47).
- **Masno ulje semena bundeve**: koristi se u dozi od 1 – 1,2 g tri puta dnevno (47).
- **Meki ekstrakt kore afričke šljive**, *Pruni africanae cortex* (DER 114-222:1; rastvarač za ekstrakciju hloroform): koristi se u dozi od 50 mg dva puta dnevno (48).
- **Usitnjen koren koprive**, *Urticae radix*: koristi se u pojedinačnoj dozi od 1,5 g za pripremu dekokta, 3-4 puta dnevno (49).
- **Suvi ekstrakt korena koprive** (DER 7,1-14,3:1; rastvarač za ekstrakciju metanol 20% V/V): koristi se u pojedinačnoj dozi od 160 mg, tri puta dnevno ili 460 mg jednom dnevno (49).
- **Suvi ekstrakt korena koprive** (DER 6,7-8,3:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 20% V/V): koristi se u pojedinačnoj dozi od 240 mg, tri puta dnevno (49).
- **Suvi ekstrakt korena koprive** (DER 12-16:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 70% V/V): koristi se u pojedinačnoj dozi od 150-190 mg, dva puta dnevno (49).

- **Tečni ekstrakt korena koprive** (DER 1:1; rastvarač za ekstrakciju etanol 30% V/V): primenjuje se u dnevnoj dozi od najviše 5 ml, podeljeno u 3-4 pojedinačne doze (49).
- **Usitnjena herba vrbovice**, *Epilobii herba*: koristi se u pojedinačnoj dozi od 1,5-2 g droge za pripremu infuza, dva puta dnevno (50).

e) Ostali biljni lekoviti proizvodi za primenu kod BHP

Prema Vodiču Evropskog udruženja urologa (2019), u lečenju ne-neurogenog LUTS muškaraca koriste se: seme bundeve, krtola vrste *Hypoxis rooperi* T.Moore (sin. *Hypoxis hemerocallidea* Fisch.Mey. & Avé-Lall.), kora afričke šljive, polen raži (*Secale cereale*), plod sabal palme i koren koprive (3).

Naposletku, Komisija E pri Ministarstvu zdravlja Savezne Republike Nemačke je 1994. godine odobrila upotrebu preparata *Extractum pollinis siccum* (suvi ekstrakt polena) čija je aktivna komponenta ekstrakt polena raži (*Secale cereale*, Poaceae; 92 %), popinog praseta (*Phleum pratense*, Poaceae; 5 %) i kukuruza (*Zea mays*, Poaceae; 3 %), načinjenog smesom acetona i vode (51).

f) Mehanizam delovanja biljnih lekovitih proizvoda za primenu kod BPO/BHP

Aktivne komponente i mehanizmi delovanja svih navedenih droga i preparata droga još uvek nisu u potpunosti identifikovani, ali se pretpostavlja da su fitosteroli (Δ^5 -steroli: β -sitosterol, β -sitosteril-3-O-glukozid i Δ^7 -steroli), lektini i neke masne kiseline odgovorne za uočene efekte (3,43).

Δ^5 - i Δ^7 -Steroli imaju izraženu strukturnu sličnost sa testosteronom i dihidrotestosteronom (DHT) i moguće je da se zbog toga uključuju u metabolizam testosterona, ili nadmeću sa DHT prilikom vezivanja za androgene receptore u citoplazmi ćelija prostate, što dovodi do poboljšanja urodinamičkih parametara usled sniženja koncentracije intraprostatičkog DHT (43).

Pored fitosterola, određeni uticaj imaju i drugi sastojci pomenutih biljnih droga i preparata droga: linolna kiselina utiče na metabolizam arahidonske kiseline do prostaglandina, koji učestvuju u regulaciji tonusa detrusora i sfinktera mokraćne bešike, dok karotenoidi deluju kao neutralizatori slobodnih radikala (43). *In vitro*, biljni ekstrakti mogu da ispolje i druga delovanja, kao što su sniženje nivoa SHBG (Sexual Hormone Binding Globulin) u plazmi, inhibicija enzima aromataze i 5α -reduktaze, supresija proliferacije ćelija prostate stimulisane faktorom rasta, inhibicija α -adrenoceptora, muskarinskih holinoceptora, vaniloidnih receptora, kalcijumskih kanala na krvnim sudovima, itd. (3). *In vivo* efekti ovih sastojaka su nesigurni, a precizni mehanizmi delovanja biljnih ekstrakata do daljeg ostaju nejasni (3).

g) Kontraindikacije i neželjena delovanja biljnih lekovitih proizvoda za primenu kod BPO/BHP

Jedina opisana kontraindikacija za sve biljne i tradicionalne biljne lekove za primenu kod BPO/BHP je preosetljivost na sastojke (46-50).

Neželjena delovanja biljnih lekovitih proizvoda su, po pravilu, retka i blaga (46-50). Kod biljnog leka na bazi lipofilnog ekstrakta ploda sabal palme, moguć je razvoj gastrointestinalnih (abdominalni bol, nauzeja), hepatobilijarnih (retko povećanje transaminaza ili γ -glutamil-transferaza) i endokrinih poremećaja (reverzibilna ginekomastija). Takođe, moguća je pojava promena na koži (osip) i potkožnim tkivima i glavobolja (46).

Primenu tradicionalnog biljnog leka na bazi etanolnog ekstrakta ploda sabal palme mogu da prate gastrointestinalni poremećaji (abdominalni bol – naročito ako se uzme na prazan stomak, nauzeja, povraćanje, dijareja), alergija i glavobolja (46).

Tradicionalni biljni lekovi na bazi semena bundeve, retko, mogu da izazovu gastrointestinalne smetnje (47).

Primenu TBL na bazi kore afričke šljive mogu da prate simptomi digestivnih poremećaja (mučnina, konstipacija ili dijareja) (48).

Biljni lekoviti proizvodi na bazi korena koprive, retko, mogu da izazovu gastrointestinalne smetnje (mučnina, gorušica, osećaj punoće, nadimanje ili dijareja) ili kožne alergijske simptome kao što su svrab, osip, koprivnjača (49).

Za herbu vrbovice nema opisanih neželjenih delovanja (50).

h) Terapijski značaj biljnih lekovitih proizvoda za primenu kod BPO/BHP

Biljni lekoviti proizvodi imaju slabije dejstvo od sintetskih, i nisu deo standardnih protokola za lečenje BPO/BHP. Međutim, činjenica je da ni sintetski lekovi ne omogućavaju kauzalnu terapiju, što daje određenu svrhu primeni BLP (43,51).

Kao problem kod primene BLP, Evropsko udruženje urologa ističe činjenicu da ekstrakti istih droga koje proizvode različiti proizvođači - ne moraju nužno da ispoljavaju iste biološke i kliničke efekte, iz čega sledi da se efekti uočeni kod primene preparata jednog proizvođača ne mogu jednostavno ekstrapolirati na druge (3). Pored toga, različite proizvodne šarže istog proizvođača mogu da sadrže različite koncentracije aktivnih sastojaka (3). Nedavni revijalni prikaz uticaja različitih tehnika ekstrakcije na hemijski sastav i biološku aktivnost ekstrakata ploda sabal palme, pokazao je da rezultati različitih kliničkih studija ne mogu da se porede ako nije korišćena ista validirana ekstrakciona tehnika za proizvodnju ekstrakata i ako sadržaj aktivne supstance nije podudaran u ispitivanim slučajevima, jer farmakokinetički parametri različitih preparata mogu da variraju u značajnoj meri (3).

Meta-analizom, kojom je obuhvaćeno 32 kliničke studije trajanja 4-72 nedelje, u kojima je učestvovalo 5666 muškaraca, nije utvrđena značajna razlika između preparata ploda *Serenoa repens* i placeba u smislu promene ishoda studije - smanjenja skora simptoma (3). Dvema dodatnim meta-analizama, koje su bile usmerene na heksanski ekstrakt ploda *S. repens* a za koji se smatra da ima povoljnije karakteristike u smislu koncentracije i vrste terapijski značajnih sastojaka, pokazan je pozitivan uticaj na nokturiju i neke urodinamičke parametre u odnosu na placebo, sličan efektu tamsulosina i inhibitora 5 α -reduktaze na ublažavanje LUTS (3). Meta-analiza podataka kliničkih ispitivanja preparata na bazi kore *Pygeum africanum* i polena *Secale cereale* ukazuje na to da su muškarci koji su dobijali ispitivane ekstrakte prijavljivali poboljšanje simptoma dvostruko češće nego oni koji su primali placebo. Međutim, ove analize nisu dopunjavane novim podacima više od 15 godina, a kvalitet dokaza je ograničen malim brojem učesnika, kratkim vremenom praćenja, korišćenjem različitih doza i preparata pomenutih droga i ocenjivanjem ishoda lečenja nestandardnim postupcima (3). Zbog svega navedenog, a pre svega heterogenosti BLP i metodoloških ograničenja objavljenih kliničkih studija i meta-analiza, savremeni vodiči dobre kliničke prakse ne preporučuju ovu vrstu terapije (2,3).

Ipak, BLP za primenu kod BPO imaju i neke prednosti. Za razliku od sintetskih lekova, BLP se mogu uzimati u režimu samolečenja, uz konsultacije sa urologom, tako da se BLP mogu primeniti ranije, u početnim fazama terapije (prim. aut.). Pored toga, BLP se dobro podnose i imaju malo neželjenih delovanja koja su, po pravilu, blaga i na nivou placeba (3). BLP ne dovode do smanjenja volumena ejakulata, smanjenja libida i pojave impotencije ili ortostatske hipotenzije, zamora i glavobolje kao čestih sporednih efekata koji prate primenu nekih lekova (43,51). Na kraju, BLP ne utiču na nivo PSA (*Prostate Specific Antigen*) u plazmi, jednog od markera koji se koristi u dijagnostici karcinoma prostate (51).

4. Zaključak

Pored konvencionalnih lekova, BLP se takođe koriste za ublažavanje simptoma urinarnih tegoba. Njihova bezbednost i efikasnost najčešće se zasnivaju na osnovu iskustava stečenih dugogodišnjom primenom u tradicionalnoj medicini i rezultata prekliničkih istraživanja. Klinički potvrđene efekte i status biljnog leka, prema monografijama EU koje je do sada objavio EMA/HMPC, ima samo meki ekstrakt ploda sabal palme načinjen heksanom. Svi ostali BLP, koji se koriste kao uroantiseptici, diuretici i za primenu kod BPO imaju status TBL. Plod američke brusnice, kao profilaktičko sredstvo, za sada se koristi samo kao sastojak hrane ili dijetetski proizvod - dodatak ishrani.

Zbog niskog nivoa prijavljenih neželjenih efekata, BLP ostaju korisna dopuna savremenoj farmakoterapiji nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta i benigne prostatičke opstrukcije.

Literatura

1. Wennberg AL. Lower urinary tract symptoms in women – aspects on epidemiology and treatment [dissertation]. [Göteborg, Sweden]: University of Gothenburg, The Sahlgrenska Academy, Institute of Clinical Sciences, Department of Urology; 2009. 83 p.
2. Babić UM. Procena efekata operativnog lečenja benignog uvećanja prostate na simptome donjeg urinarnog trakta i kvalitet života [dissertation]. [Beograd, Srbija]: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2017. 142 p.
3. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, Rieken M, Speakman MJ, Tikkinen KAO, Karavitakis M, Kyriazis I, Malde S, Sakalis V, Umbach R. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
4. Škerk V, Dujnić Špoljarević T. Infekcije mokraćnog sustava. MEDICUS 2012; 21(1): 23-27.
5. Zulić S, Tvica J. Infekcija urinarnog trakta u djece. Pedijatrija danas 2007; 3(2):164-176
6. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi Infekcije urinarnog trakta. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd, 2004.
7. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F, Mezei T, Pilatz A, Pradere B, Veeratterapillay R. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2019.
8. Stoisavljević-Šatara S, Tepić R, Žigić M. Bolesti mokraćno-polnog sistema. Upale urinarnog sistema kod odraslih. Klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske.
9. http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Publikacije/Pages/Zdravstvena_zastita.aspx
10. Đukanović Lj. Rekurentne infekcije mokraćnih puteva: antimikrobna i imunoaktivna profilaksa. Biomedicinska istraživanja 2015; 6(2):146-156.
11. Pešić S, Grbović L, Nikolić V. Primena antimikrobnih lekova u terapiji infekcija u ginekologiji i akušerstvu. Acta Medica Medianae 2008; 47:56-64.
12. Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2018.
13. Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova. Službeni glasnik RS br. 100/2011 od 29.12.2011.
14. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., *folium*. EMA/HMPC/750269/2016. London: 30 January 2018.

15. Bone K, Mills S. Principles and Practice of Phytotherapy. Second edition. Edinburgh: Churchill-Livingstone Elsevier; 2013.
16. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Agropyron repens* (L.) P. Beauv., *rhizoma*. EMA/HMPC/563408/2010. London: 22 November 2011.
17. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Arctium lappa* L., *radix*. EMA/HMPC/246763/2009 Corr.1. London: 16 September 2010.
18. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Betula pendula* Roth and/or *Betula pubescens* Ehrh. as well as hybrids of both species, *folium*. EMA/HMPC/573241/2014. London: 24 November 2014.
19. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Equisetum arvense* L., *herba*. EMA/HMPC/278091/2015. London: 2 February 2016.
20. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Fragaria vesca* L., *Fragaria moschata* Weston, *Fragaria viridis* Weston and *Fragaria x ananassa* (Weston) Duchesne ex Rozier, *folium*. EMA/HMPC/432278/2015. London: 20 November 2018.
21. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, *folium*. EMA/HMPC/239271/2011. London: 27 March 2012.
22. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., *aetheroleum*. EMA/HMPC/12402/2010. London: 25 November 2010.
23. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., *pseudo-fructus*. EMA/HMPC/441929/2008. London: 12 November 2009.
24. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Levisticum officinale* Koch, *radix*. EMA/HMPC/524621/2011. London: 20 November 2012.
25. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Ilex paraguariensis* St. Hilaire, *folium*. EMA/HMPC/580539/2008. London: 6 May 2010.
26. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Olea europaea* L., *folium*. EMA/HMPC/359238/2016. London: 31 January 2017.
27. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Ononis spinosa* L., *radix*. EMA/HMPC/138317/2013. London: 25 March 2014.
28. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Orthosiphon stamineus* Benth., *folium*. EMA/HMPC/281496/2009. London: 11 March 2010.
29. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Phaseolus vulgaris* L., *fructus sine semine*. EMA/HMPC/317319/2012. London: 12 November 2013.
30. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Hieracium pilosella* L., *herba cum radice*. EMA/HMPC/680374/2013. London: 5 May 2015.
31. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Polygonum aviculare* L., *herba*. EMA/HMPC/143658/2015. London: 5 April 2016.
32. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Ribes nigrum* L., *folium*. EMA/HMPC/745353/2016. London: 19 September 2017.
33. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., *folium*. EMA/HMPC/579636/2008. London: 12 November 2009.

34. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., *radix cum herba*. EMA/HMPC/212895/2008. London: 12 November 2009.
35. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Urtica dioica* L.; *Urtica urens* L., *folium*. EMA/HMPC/508015/2007. London: 14 January 2010.
36. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Urtica dioica* L.; *Urtica urens* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/170261/2006. London: 4 September 2008.
37. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Species diureticae*. EMA/HMPC/224755/2016. London: 28 March 2017.
38. Turner A. The pharmacognosy of cranberries (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) as a urologic dietary supplement. [Chicago (IL)]: University of Illinois at Chicago; 2006. 137 p.
39. Neto CC, Vinson JA. Cranberry. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92762/>
40. CHMP scientific opinion to DG Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs, Unit GROW D.4. „Health Technology & Cosmetics” on the principal mode of action of proanthocyanidins intended to be used for prevention and treatment of urinary tract infections. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/427414/2016. London: 22 July 2016.
41. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15(1):e80-e86.
42. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4.
43. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5
44. Maksimović Z. Primena biljnih lekova kod benigne hiperplazije prostate. *Arhiv za farmaciju* 2009; 59(5): 488-499.
45. Džamić Z, Nikić P, Kajmaković B, Milojević B, Radovanović M. Hiperplazija prostate (BPH) N40. Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Republički fond za zdravstveno osiguranje, Beograd, 2014.
46. Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju. Smernice za farmaceute: „Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji benigne hiperplazije prostate”.
47. <http://www.ph.bg.ac.rs/files/Razno/2017/Smernice%20za%20farmaceute/26%20Benigna%20hiperplazija%20prostate.pdf>
48. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, *fructus*. EMA/HMPC/280079/2013. London: 24 November 2015.
49. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Cucurbita pepo* L., *semen*. EMA/HMPC/136024/2010. London: 20 November 2012.
50. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm., *cortex*. EMA/HMPC/680626/2013. London: 12 July 2016.

51. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, *radix*. EMA/HMPC/461160/2008. London: 24 September 2012.
52. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Epilobium angustifolium* L. and/or *Epilobium parviflorum* Schreb., *herba*. EMA/HMPC/712511/2014. London: 24 November 2015.
53. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. 4th English edition. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag; 2001.

Herbal medicinal products for relieving symptoms of urinary disorders

Zoran Maksimović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Corresponding author: e-mail: zmaksim1@pharmacy.bg.ac.rs. Tel. +381 63 16 43 504

Summary

In both sexes, „lower urinary tract symptoms” (LUTS) are a very common syndrome that present a major clinical and public health problem due to its negative impact on numerous quality of life aspects. Herbal medicinal products (HMPs) holds an important place in the therapy of acute uncomplicated urinary tract infections (UTIs) and benign prostatic obstruction (BPH) as frequent causes of LUTS.

Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency (EMA/HMPC) lists more than 20 herbal drugs used for production of traditional herbal medicinal products (THMPs) for the treatment of UTIs, classified as urinary antiseptics and diuretics. In the context of actual scientific data, HMPs are considered as a useful adjunct to contemporary pharmacotherapy of uncomplicated UTIs.

HMPs have a place in the therapy of BPO, too. According to EMA/HMPC, only one herbal medicinal product with soft hexane extract of saw palmetto fruit has the status of a herbal medicine, while the others are used as TMPs for the relief of LUTS related to benign prostatic hyperplasia. HMPs are less potent than synthetic medicines, and still are not included in standard BPO treatment protocols. However, their use have some great advantages: they can be taken through self-medication, in consultation with the urologist and, therefore, applied significantly earlier than synthetic medicines in initial stages of the disorder.

Key words: lower urinary tract symptoms, urinary tract infections,
benign prostatic obstruction, herbal medicinal products, phytotherapy.
