Kopriva u suvremenoj fitofarmaciji

Barilar, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:890064

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Josip Barilar

Kopriva u suvremenoj fitofarmaciji

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakognozija 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Sande Vladimir-Knežević

Najsrdačnije zahvaljujem cijenjenoj mentorici prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na prilici, velikoj motivaciji i bezuvjetnoj pomoći u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se bratu Ivanu, prijateljima Ani, Nikoli i Matiji te svima koji su me podržavali u ostvarivanju ciljeva i ambicija.

Iznad svega, hvala mojim roditeljima kojima je ovaj rad posvećen.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1 Botanički podaci o vrsti *Urtica dioica* L. (Urticaceae) 2

1.2. Fitokemijski sastav koprive 7

1.2.1. Flavonoidi i fenolne kiseline 7

1.2.2. Lignani 7

1.2.3. Eterično ulje 8

1.2.4. Masne kiseline 8

1.2.5. Karoteni 9

1.2.6. Steroli 9

1.2.7. Ostale sastavnice koprive 9

1.2.8. Sastavnice žarnih dlaka 10

1.3. Primjena kroz povijest 11

2. OBRAZLOŽENJE TEME 15

3. MATERIJALI I METODE 17

4. REZULTATI I RASPRAVA 18

4.1. Neklinička istraživanja koprive 19

4.1.1. Antioksidacijska svojstva koprive 20

4.2. Koprivin korijen u liječenju benigne hiperplazije prostate 23

4.3. Koprivin list u liječenju osteoartritisa 31

4.4. Ostala istraživanja 37

4.4.1. Kopriva u liječenju dijabetesa 37

4.4.2. Kopriva u liječenju alergijskog rinitisa 39

4.5. Doziranje pripravaka sa koprivom 41

4.6. Interakcije sa lijekovima 41

4.7. Nuspojave 42

4.8. Toksičnost 42
4.9. Fitopreparati s koprivom u hrvatskim ljekarnama 43
5. ZAKLJUČAK 44
6. LITERATURA 46
7. SAŽETAK/SUMMARY 52
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

1. UVOD

1.1 Botanički podaci o vrsti *Urtica dioica L.* (Urticaceae)

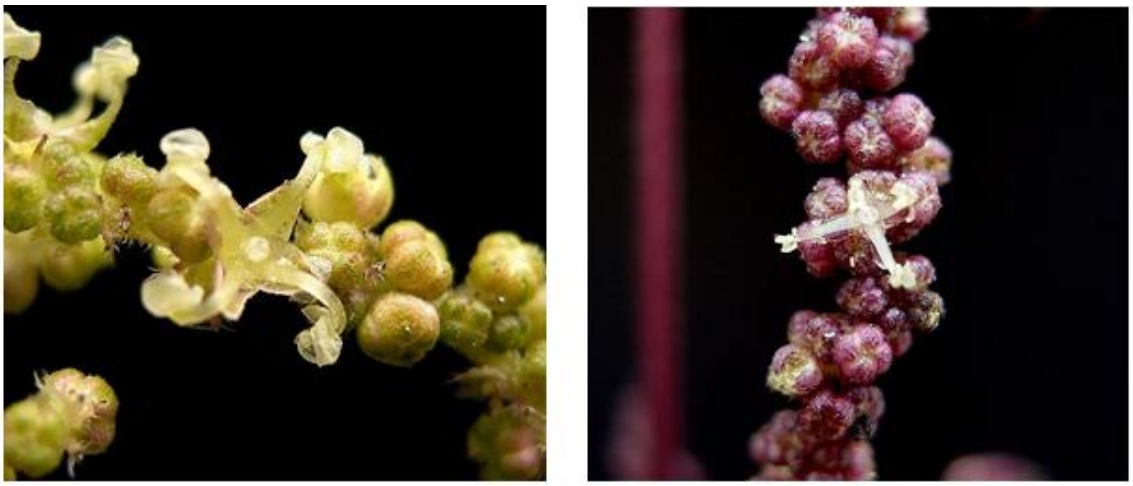
Morfološka obilježja

Kopriva (*Urtica dioica* L.) iz porodice Urticaceae je višegodišnja, dvodomna, zeljasta trajnica koja je najčešće visoka od 50 cm do 1,5 m (slika 1). Iz puzavog trajnog korjena izbijaju uspravne dlakave i četverobridaste stabljike. Stabljike su najčešće nerazgranate, zelene i ponekad ljubičaste (Schafner i sur, 2004). Stabljika je četvrobridna sa naglašenim uglovima, po nekoliko nakupina žila nalazi se u svakome uglu. Vlaknaste stanične stijenke stabljike deblje su od ostatka biljke.

Slika 1. Kopriva - *Urtica dioica* L. (Josip Barilar)

Po dva tamnozelena lista izbijaju iz jednog čvora stabljike. Listovi su nasuprotni, dlakavi, nazubljeni, šiljati i srcoliki (slika 2). Cvjetovi koprive su sitni, zelenkasti i simetrični. Oblikuju cvat koji izgleda kao resa. Sadrže 4 latice i 4 lapa koji su međusobno razdvojeni. Cvat je dulji od susjednih peteljki. Muški cvjetovi mogu biti žute boje, a ženski ljubičasti. Kopriva cvate od svibnja do rujna, a doba njene cvatnje varira od podneblja, temperature i vlage (www.gobotany.newenglandwild.org).

Slika 2. Morfološka obilježja koprive (www.wikipedia.org)



Slika 3. Koprivini muški i ženski cvjetovi (www.wikipedia.org)

Na gornjoj epidermi nalaze se jajasti ili okrugli cistoliti veličine 30-50 μm, vidljivi kao svjetlija područja. Pokrovne dlake su jednostanične, debelih stijenki i vrlo krute. Duljine su od 150-200 μm i gušće prema vrhu lista. Naličje lista može biti bez dlačica. Žljezdane dlake su duge oko 20 μm, obično sastavljene od jednostaničnog drška i dvostanične glave (slika 4). Često su brojne oko žila (Schafner i sur, 2004). Dlake žeravke (žarne dlake) imaju višestaničnu parenhimsku bazu iz koje izlazi jedna duguljasta cjevasta stanica (oko 2 mm) i glavicu koja sadrži iritansima kao zaštitiu od biljojeda. Stijenka duge stanice je jako čvrsta za razliku od male glavice koja se lako odlomi. Tada iz nje izlazi tekućina koji sadrži acetilkolin, mravlju kiselinu, 5-hidroksitriptamin i histamin te izaziva lokalnu iritaciju kože popraćenu dermatitisom i crvenim urtikama (urtikarija) (Fu i sur., 2006).

Slika 4. Pokrovne, žljezdane i žarne dlake na koprivinom listu (www.mikrosvijet.wordpress.com)

Plod je plosnat, gladak i zelenkaso-smeđ. Sadrži jednu smeđu sjemenku koja u potpunosti ispunjava plod. Eliptičnog je oblika i dugačak je oko 1-1,5 mm te širok 0,7-0,9 mm (Joshi i sur., 2014).

Slika 5. Koprivin plod (www.woodlands.co.uk)

Koprivin podanak je cilindričan i sužen te blago razgranat, žuto-smeđe boje i debljine oko 6 mm. Korijen je sivo-smeđe boje, nepravilno savijen, u promjeru oko 5 mm i šupalj. Na korijenu su vidljive duboke uzdužne brazde i brojni manji korijenčići koji izlaze iz čvorova. Ti korijenčići su glatki i vrlo čvrsti (slika 6) (Upton, 2013).

Slika 6. Koprivin korijen (/www.pharmakobotanik.eu)

Danas je poznato šest podvrsta koprive koje su navedene u tablici 1 (Bonetti i sur., 2016). Vrlo slična koprivi je mala kopriva – *Urtica urens* L., jednogodišnja biljka koja naraste do najviše 60 cm visine (slika 7). Ponekad ih je teško razlikovati zbog vrlo sličnih morfoloških obilježja (Lesinger, 2006).

Tablica 1. Podvrste koprive (*Urtica dioica* L.)

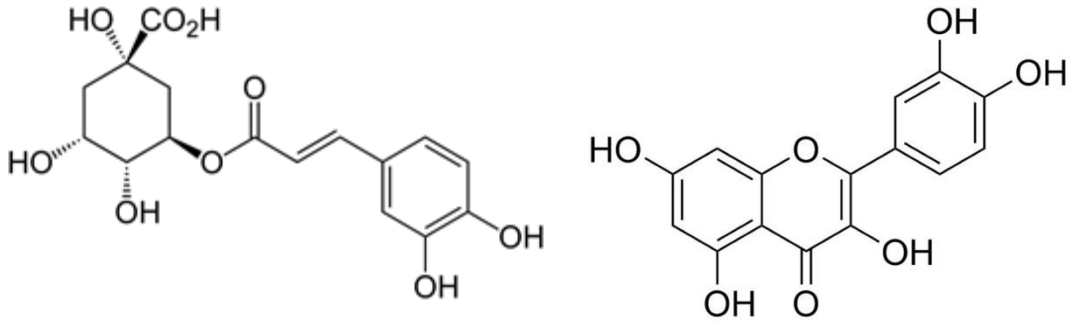
Vrsta	**Stanište**
U. dioica* subsp. *dioica	Europa, Azija, Sjeverna Afrika
U. dioica* subsp. *galeopsifolia	Europa
U. dioica* subsp. *afghanica	Jugozapadna i središnja Azija
U. dioica* subsp. *gansuensis	Istočna Azija, Kina
U.* dioica subsp. *gracilis	Sjeverna Amerika
U. dioica* subsp. *holosericea	Sjeverna Amerika

Slika 7. Velika i mala kopriva (www.wikipedia.org)

1.2. Fitokemijski sastav koprive

1.2.1. Flavonoidi i fenolne kiseline

Flavonoidi prisutni u svježim listovima i cvjetovima su uglavnom kemferol, izoramnetin i kvercetin te njiihovi 3-glikozidi. Flavonoid patuletin i njegovi glikozidi su izolirani iz listova vrste *Urtica urens* L. Prisutne fenolne kiseline uključuju kavenu, klorogensku i kaveomaličnu kiselinu (do 1,8 %). U listovima je također ustanovljena prisutnost kumarina skopoletina, čiji sadržaj u korijenu iznosi 0,001-0,01 %. Jedno je istraživanje pokazalo da klorogenska i kaveomalična kiselina čine 71,5 % ukupne količine fenola u 1,5 g uzgojenog zelenog biljnog materijala odnosno 76,5 % u 1,5 g biljnog materijala prikupljenog u prirodi (Upton, 2013). Flavonoidi pronađeni u korijenu koprive su isoramnetin, katehin, kemferol, kvercetin, miricetin, naringin i rutin. (Spina i sur., 2008).



Slika 8. Strukture klorogenske kiseline i kvercetina (www.wikipedia.org)

1.2.2. Lignani

U podzemnom dijelu koprive identificiran je *p*-hidroksi-benzaldehid te fitoestrogeni lignani. Od 1,4-butandiol-tipa lignana prisutan je sekoizolariciresinol-9-O-β-D-glukozid (0,004 %).

Drugi tip predstavlja 8-O-4'-arileter-tip lignana, a pristuni su 7'(*E*)-7-O-β-D-glukopiranozil-4,4',7,9,9'-pentahidroski-3,3'-dimethoksi-8-O-4'-lignan (0,002 %) i 7'(*E*)-4,4',7,9,9'-pentahidroksi-3,3'-dimethoksi-8-O-4'-lignan (0,001 %).

Monoepokslignani u korijenu su: neo-olivil (0,003 %), neo-olivil-4-O-β-D-glukozid (0,004 %), 9-acetil-neo-olivil (0,001 %), 9-acetil-neo-olivil-4-O-β-D-glukozid (0,006 %), 9'-acetil-neo-olivil-4-O-β-D-glukozid (0,006 %), 9,9'-bisacetil-neo-olivil (0,007 %), 9,9'-bisacetil-neo-olivil-glukozid (0,01 %). Korijen koprive sadrži veću koncentraciju lignana nego korijen vrste *Urtice urens* (HMPC, 2012).

1.2.3. Eterično ulje

Eterično ulje nadzemnih dijelova koprive sadrže estere (14,7%), slobodne alkohole (2%) i ketone (38,5%), a identificirani su kao 2-metil-2-hepten-2-on, acetofenon i etilketon. Pojavljuju se i aldehidi u manjoj mjeri. Glavne komponente eteričnog ulja koprive navedene su u tablici 2 (Joshi i sur., 2014).

Tablica 2. Glavne sastavnice eteričnog ulja koprive

Sastavnice eteričnog ulja koprive	%
karvakrol	38,2
karvon	9,0
naftalen	8,9
anetol	4,7
heksahidrofarnezil aceton i geranil aceton	3,0

1.2.4. Masne kiseline

Istražena je prisutnost palmitinske (6,8 %), stearinske (1,1 %), oleinske (3,6 %), linolenske (20,2 %) i linonle kiseline (12,4 %) u listovima. Linolenska kiselina je dominantna masna kiselina listova, a plodovi su bogatiji linolnom kiselinom (Guil-Guerrero i sur., 2003). U osušenom korijenu su prisutne (10*E*,12*Z*)-9-hidroksi-10-12-oktadekadienska kiselina, (9*Z*,11*E*)-13-hidroksi-9,11-oktadekadienska kiselina te izomeri 9,10,13-trihidroksi-11-oktadekenonske i 9,12,13-trihidroksi-10-oktadekenonske kiselina. Dokazana je također prisutnost masnog alkohola 14-oktakozanola (HMPC, 2012).

1.2.5. Karoteni

Glavni karotenoid pristuan u listovima koprive je β-karoten. Vrijeme ubiranja biljnog materijala i način obrade ovisi o količini β-karotena. Od ostalih karotena, u koprivi nalazimo na hidroksi-α-karoten (0,9 %), lutoksantin (10,3 %), lutein epoksid (13,1 %) i violaksantin (14,7 %) (HMPC, 2012).

Tablica 3. Količina β-karotena prisutna u koprivi

UZORAK	β-karoten mg/100g
Svježi listovi	2,95-8
Sušeni mladi listovi	20,2
Sušeni listovi ubrani u svibnju	25-300
Sušeni listovi ubrani u rujnu	2,5

1.2.6. Steroli

Od sterola koji se nalaze u korijenu koprive, najzastupljeniji su: β-sitosterol (0,2-1 %), β-sitosterol-3-O-β-glukozid (0,032-0,2 %), (6'-O-palmitoil)-sitosterol-3-O-β-D-glukozid (0,003 %), 7β–hidroksitosterol (0,001 %), 7α-hidroksisitosterol (0,001 %), 7β-hidroksisitosterol-β-D-glukozid (0,0005 %), 7α-hidroksisitosterol-β-glukozid (0,0005 %), 24*R*-etil-5α-kolestan-3β,6α-diol(0,0015%). Potvrđena je prisutnost stigmasterola, kampesterola, stigmast-4-en-3-ona i hecogenina (HMPC, 2012).

1.2.7. Ostale sastavnice koprive

U korijenu su Identificirane dvije vrste ceramida sastavljene od sfingoidne baze 2-amino-1,3,4-trihidroksi-8-oktadekena. Dokazane je prisutnost aminokiselina: Alanin, β-alanin, arginin, asparagin, asparaginska kiselina, glutamin, glutaminska kiselina, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin, metionin, metilhistidin, fenilalanin, serin, treonin i tirozin. Monosaharidi i oligosaharidi koji se nalaze u biljci su: Fruktoza, galaktoza, glukoza, galaktinol, mioinozitol, maltoza, rafinoza, stahioza (www.who.int).

Kopriva sadrži značajnu količinu klorofila, u svježim listovima ona iznosi 0,008-0,3 % i 0,6-1 % u propisano sušenim i samljevenim listovima (Upton, 2013). Iz metanolnog ekstrakta listova koprive upješno su izolirani i identificirani 3-hidroksi-α-ionil-β-D-glukopiranozidi (Neugebauer i sur.,1995). Od vitamina, kopriva je bogata vitaminom C (20-60 mg/100 g suhog lista), B i K (0,16-0,64 mg/100 g), a sadrži i značajnu količinu željeza, kalcija, magnezija i kalija (Joshi i sur., 2014).

Tablica 4. Minerali prisutni u koprivi

Elementi/mineral	mg/100g suhog lista
Željezo	2-200
Kalcij	835-1050
Magnezij	175
Kalij	532-613

U korijenu je prisutan i lektin protein UDA (*Urtica dioica* aglutinin), a njegov sadržaj iznosi 0,05-0,6 % (HMPC, 2012). Svježa kopriva sadrži oko 1-1,2 %, a suha 4,8-8,1 % masti (Upton, 2013).

1.2.8. Sastavnice žarnih dlaka

Ranim studijama iz 1960-ih godina ustanovljeno je da svježi listovi koprive sadrže 5-hidroksitriptamin (serotonin). Histamin je ukoncentriran u žarnim dlakama svježe ubrane biljke. U listovima je također prisutan i acetilkolin, dok je aktivnost enzima kolin acetiltransferaze koji sudjeluje u produkciji acetilkolina gotovo dvostruko veća od ostalih biljaka koje sadrže acetilkolin. Dokazana je prisutnost serotonina (5 ng u žarnoj dlaki, 0,2 mg/kg svježeg lista), histamina (0,01 g u žarnoj dlaki, 30 mg/kg svježeg lista) i acetilkolina (0,1-0,2 u žarnoj dlaki, 20 mg/kg svježeg lista) (Upton, 2013). Žarne dlake vrste *Urtica urens* sadrže visoku koncentraciju leukotriena B_4 i C_4 koji djeluju kao medijatori pri nastanku karakterističnih urtikarija na koži (Czarnetzki i sur., 1990). Smrzavanje svježe ubranih listova koprive ili njenih ekstrakata je vrlo učinkovit način čuvanja aktivnih komponenti žarnih dlaka. Sušenjem listova na zraku dolazi do gubitka aktivnost histamina i acetilkolina (Upton, 2013).

1.3. Primjena koprive kroz povijest

Iako kopriva raste kao korov i smatra se dosta zapostavljenom biljnom vrstom, posjeduje razna svojstva koja se koriste u farmaciji i prehrani.

Riječ *urtica* dolazi iz latinske riječi *urere* znači peći, a riječ *dioica* znači dvodomna. Još prije 4 tisuće godina u brončanom dobu, koristile su se tkanine od koprive. U to su vrijeme u Danskoj pronađeni pokrovi za grobnice napravljeni od vlakana koprive. Uz odjeću, od koprive su se proizvodili konopi, ribarske mreže i brodska jedra. Hipokrat je u 4. st pr. Kr. hvalio koprivu kao hranu i lijek. Otto Brunfels, botaničar, pripisuje koprivi veliku ljekovitost, a Albert Durer, slavni njemački slikar, toliko je volio koprivu da ju je i naslikao u svojim djelima gdje anđeli nose koprivu k nebeskom prijestolju. Galen je u 1. stoljeću propisivao koprivu kao lijek kod gangrene, rana u ustima, krvarenja iz nosa, za liječenje astme i kao diuretik. Dioskorid je pisao o koprivi kao diuretiku i laksativu, a spominje se u to doba i kao lijek za astmu i upalu plućne maramice (HMPC, 2012).

Siromašni ljudi su koprivu često koristili u prehrani. U njemačkoj literaturi kopriva se spominje kao simbol boga munje. Prema našem narodnom vjerovanju, munja zna da kopriva peče pa neće udariti u područje obraslo koprivama („neće grom u koprive“). Stoga se kopriva stavljala kraj ognjišta za vrijeme oluje kako grom ne bi udario u kuću. Egipćani su koprivu masovno uzgajali za jelo (Lesinger, 2006). Spoznaja da kopriva peče pri dodiru iskorištena je da se u pacijenata koji su patili od artritisa ili imali paralizirane udove potakne cirkulacija i stvori osjećaj topline u zglobovima i ekstremitetima. Lišće i korijenje se tradicionalno koristilo interno za „pročišćavanje krvi“, protiv krvarenja iz nosa, kao emenagog, kod anemije, reumatizma, ekcema, svrbeža, upale bubrega, proljeva i vodene stolice (Joshi i sur., 2014).

Tijekom 18. stoljeća, kopriva se upotrebljavala kao diuretik, ali se koristila i za zaustavljanje krvarenja i liječenje kožnih osipa. Jedna od popularnijih metoda toga doba je bila protrljati tijelo svježim koprivama ako je osoba patila od reumatizma ili nedostatka fizičke snage (www.avogel.ch).

Slika 9. Njemački propagandni materijal iz Prvog svjetskog rata
(www.iwm.org.uk)

Za vrijeme Prvog svjetskog rata, sile Antante su Nijemcima nametule ekonomsku blokadu koja je uključivala i prekid opskrbe pamukom. Njemačka je tekstilna industrija počela opskrbljivati svoju vojsku uniformama i ostalom opremom napravljenim od vlakana koprive. Opema na konjima koju su Njemački vojnici koristili u ratu je također bila napravljenja od koprive (Bergfjord, 2012). Slika 9 prikazuje propagandni materijal s koprivom.

Sok dobiven od koprive se koristio kroz povijest kao prirodna boja za bojanje tkanine. Od korijena se dobivala žuta, a od stabljike zelena boja. Zanimljiv je podatak da je Churchillova vlada u Londonu naredila da se osigura preko sto tona koprive za proizvodnju vojne kamuflažne boje. Danas se u Europi kopriva koristi između ostalog za ekstrakciju klorfila koji se poslije koristi kao bojilo E 140 koje se dodaje prehrambenim proizvodima (www.ediblewildfood.com).

U češkoj narodnoj medicini kopriva je korištena kao sredstvo protiv plućnih bolesti (tuberkuloza) i nesanice te se stavljala na otekline. Francuski su liječnici svježi sok iz listova propisivali oralno protiv krvarenja u plućima, hemeroida te menstrualnih krvarenja. Biljka je

također korištena za zaustavljanje krvarenja nakon poroda, za povećanje laktacije i za promicanje rasta kose (HMPC, 2012).

Koprivu rado napadaju lisne uši, ali ona sama odlično djeluje kao prirodno sredstvo za zaštitu povrtnih biljaka od nasrtaja istih. Kopriva se smatra kvalitetnim prirodnim gnojivom. Često se koristi kao stočna hrana, a koristi se i u prehrambenoj industriji u proizvodnji sireva te u pripremanju raznih jela (www.gardenorganic.org.uk).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kopriva se kroz povijest dugo koristila zbog brojnih mogućnosti primjene u svakodnevnom životu (prehrana, tekstilna industrija, poljoprivreda) i blagotvornog djelovanja na zdravlje. Danas nadzemni dijelovi biljke služe kao dodatna terapija artritisa i reumatskih oboljenja, a pripravci korijena za simptomatsko liječenje bolesti donjeg urinarnog trakta i benigne hiperplazije prostate.

Ovaj je diplomski rad rezultat pregleda najnovije dostupne znanstvene i stručne literature koja pruža spoznaje o učinku koprivinog lista i korijena na zdravlje pacijenata s benignom hiperplazijom prostate i osteoartritisom. Kopriva posjeduje i druga ljekovita svojstva koja su spomenuta u ovome radu. Navedeni su i fitopreparati na bazi koprive prisutni u ljekarničkoj praksi.

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korištena je znanstvena i stručna literatura vezana uz koprivu. Podaci koji su navedeni odnose se na rezultate istraživanja djelovanja koprive i njenih sastavnica na zdravlje ljude te na potencijalnu primjenu biljke. Literatura koja je korištena obuhvaća bibliografske baze podataka *PubMed, ScienceDirec*t i *Cochrane*. Korišteni su i razni podaci s relevantnih mrežnih stranica www.ema.europa.eu, www.who.int. i www.online.lexi.com.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Svi dijelovi koprive (pogotovo list i korijen) sadrže bioaktivne tvari i primjenjuju se u medicini i kozmetici. Pripravci koprive se prvenstveno preporučaju za adjuvantno liječenje reumatskih stanja, infekcija donjeg mokraćnog sustava, kao nutritivni tonik te u novije vrijeme za liječenje alergija. Korijen se koristi za ublažavanje simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP). Do sada provedena *in vitro* i *in vivo* ispitivanja donekle opravdavaju tradicionalnu uporabu ove blagotvorne biljke. Iako su istražene razne formulacije s koprivom, danas se još uvijek najviše primjenjuje čaj, sok, macerat, dekokt, tekući ekstrakt i kapsulirani pripravci listova i/ili korijena osušenih smrzavanjem (Upton, 2013).

4.1. Neklinička istraživanja koprive

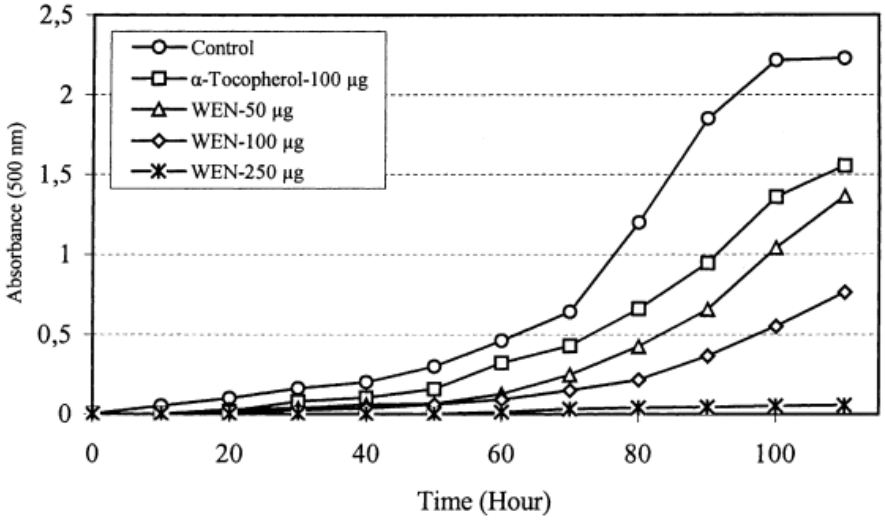
In vitro i *in vivo* studijama ispitani su razni učinci lista i korijena koprive. Antioksidativni učinci ekstrakta koprive istraženi *in vivo* na miševima pokazuju povećanu koncentraciju enzima koji sudjeluju u metabolizmu slobodnih radikala i općenito manju razinu oksidacijskog stresa. Ektrakti lista (poglavito fenoli) biljke pokazali su protuupalni učinak djelujući inhibitorno na produkciju prostaglandina nastalih djelovanjem ciklooksigenaza. Ekstrakt smanjuje otpuštanje pro-inflamatornih citokina (TNF- α i IL-1 β) u krvi, inhibira aktivaciju i sekreciju transkipcijskog faktora NF-κB u stanicama te suprimira ekspresiju matriks metaloproteinaza. Ekstrakt lista smanjuje razinu glukoze u krvi indukcijom sekrecije inzulina, a flavonoidi iz ekstrakta smanjuju agregaciju trombocita. Istražen je i inhibitoran učinak na endoproteazno djelovanje lakih lanaca botulinum toksina tipa A, a jedna studija je zabilježila i inhibiciju adenozin deaminaze u tkivu prostate što ukazuje na potencijal u liječenju raka prostate. Blagotvorni učinak korijena koprive rezultat je djelovanja prisutnih lignana, fitosterola, polisaharida i lektina UDA (Urtica dioica aglutinin). Izolirani UDA iz korijena pokazao je imunomodulacijski učinak inhibicijom ekspresije nekih T-limfocita (CD83 i CD86), a posjeduje i antiviralna i fungistatska svojstva (HMPC, 2012). Ekstrakti korijena koprive sadrže lignane koji inhibiraju djelovanje spolnih hormona, te polisaharide i lektine koji blokiraju vezanje epidermalnog faktora rasta (blokiranje metabolizma i rasta stanica) na svoje A431 receptore u stanicama tumora. Povećani kapacitet vezanja globulina koji veže spolne hormone (SHBG) uzrokuje hiperplaziju prostate, a pripravci od korijena koprive mogu smanjiti njegov kapacitet vezanja. Miševi tretirani ekstraktom korijena pokazali su smanjenu aktivnost 5α-reduktaze i aromataze. Visoka koncentracija prostaglandina i leukotriena također doprinosi razvoju BPH. Terapija može uzrokovati inhibiciju metabolizma

eikozanoida na način da inhibira djelovanje enzima fosfolipaze, prostaglandin sintetaze i/ili lipooksigenaze. Korijen koprive pokazuje i protuupalni učinak djeovanjem fenolnih kiselina i inhibiciju proteolitičkih enzima koji su uključeni u mehanizam nastanka upalnog procesa urogenitalnog trakta. Ektrstrakt korijena je djelovao inhibitorno na aktivnost leukocitne elastaze i reducirao produkciju enzima kojeg luče polimorfonuklearni granulociti tijekom upalnog odgovora. Metanolni ekstrakt korijena je pokazao da inhibira staničnu proliferaciju *in vitro* (HMPC, 2012; www.who.int).

4.1.1. Antioksidacijska svojstva koprive

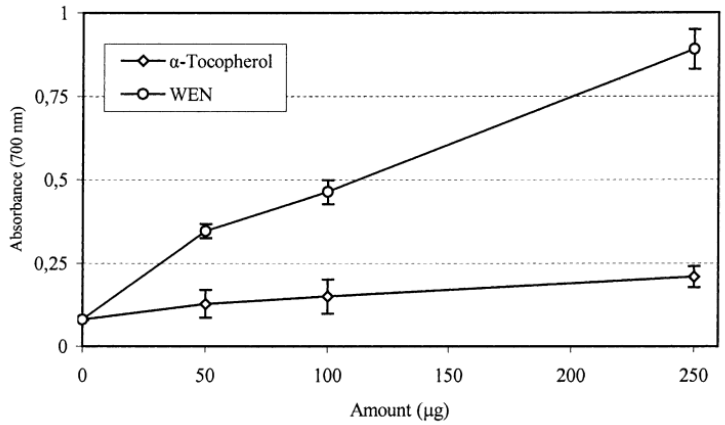
Slobodni radikali su usko povezani s patogenezom nastanka raznih bolesti poput karcinoma, dijabetesa, kardiovaskularnih, autoimunih i neurodegenerativnih bolesti. Sudjeluju i u procesu starenja. Antioksidansi su tvari koje hvataju i uklanjaju reaktivne kisikove spojeve (slobodni radikali) i na taj način sprječavaju njihovo štetno djelovanje na organizam (Ratnam i sur., 2006).

Gülçin i sur. proveli su ispitivanje djelovanja vodenog ekstrakta koprivinih listova na peroksidaciju linolenske kiseline primjenom tiocijanatne metode. Vodeni ekstrakt je pokazao antioksidacijsku aktivnost u svim ispitivanim koncentracijama postižući bolji učinak od referentnog α-tokoferola (slika 9) (Gülçin i sur., 2004).



Slika 9. Antioksidativna aktivnost različitih koncentracija vodenog ekstrakta listova vrste *Urtica dioica L.* (WEN), α-tokoferola i linolenske kiseline

Isti su znanstvenici ispitali sposobnost redukcije iona željeza(III) vodenih ekstrakata listova koprive u usporedbi s α-tokoferolom, referentnim antioksidansom. Vodeni ekstrakt lista koprive pokazao je značajno manju sposobnost redukcije iona željeza(III) or referentnog α-tokoferola (Gülçin i sur., 2004).



Slika 10. Sposobnost redukcije iona željeza(III) za vodeni ekstrakt listova vrste *Urtica dioica L.*i α-tokoferol

Körpe i sur. (2012) su istražili antiradikalnu aktivnost metanolnih ekstrakata koprive ispitivanjem sposobnosti hvatanja slobodnog DPPH radikala, u usporedbi s butiliranim hidroksitoluenom (BHT), L-askorbinskom kiselinom i α-tokoferolom kao referentnim antioksidansima. Najbolji učinak pokazao je α-tokoferol, (IC_{50} = 5,3 µg/mL), L-askorbinska kiselina je djelovala nešto slabije (IC_{50} = 5,9 µg/mL). Metanolni ekstrakt lista i korijena koprive pokazao je sposobnost hvatanja slobodnih DPPH radikala, iako pri puno višim vrijednostima (IC_{50} = 76,3 µg/mL, IC_{50} = 84,8 µg/mL).

Tablica 5. IC_{50} vrijednosti testiranih uzoraka određenih $DPPH^{\bullet}$ metodom

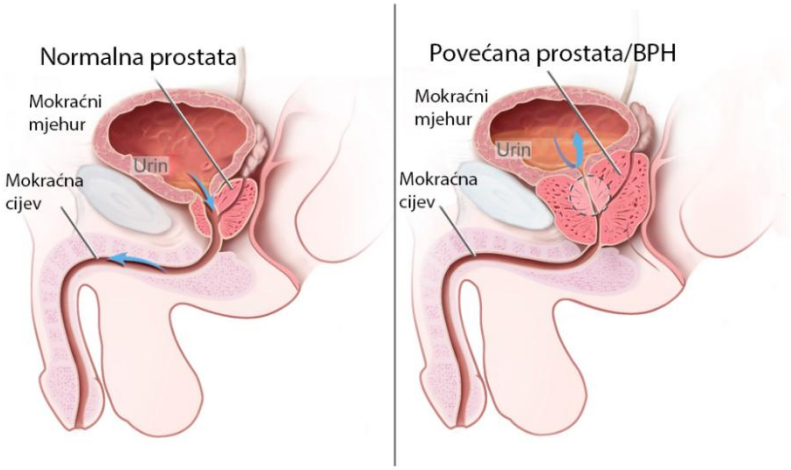
UZORAK	**IC_{50} (µg/mL) ± SD**
List koprive	76,3 ± 0,00
Korijen koprive	84,8 ± 0,00
L-askorbinska kiselina	5,9 ± 0,30
BHT	12,6 ± 0,50
α-tokoferol	5,3 ± 0,50

Özen i Korkmaz (2003) su istražili antioksidativni učinak vodeno-etanolnog ekstrakta koprive djelujući na različite enzime koji sudjeluju u detoksifikaciji organizma. Tijekom 14 dana, švicarskim albino miševima, starima 8-9 tjedana, oralno su dane dvije različite doze vodeno-etanolnog ekstrakta lista koprive (50 i 100 mg/kg). Poznati antioksidans butilirani hidroksianisol (BHA) je služio kao kontrola. Pripremljene su frakcije jetre, pluća i bubrega kako bi se ustvrdio učinak ekstrakta na enzime I. i II. faze metabolizma. Enzimi citokrom b_5, NADH-citokorom b_5 reduktaza, glutation S-transferaza, glutation peroksidaza, glutation reduktaza, superoksid dismutaza i katalaza su pokazali znatno povećanje svoje aktivnosti primjenom obje ispitivane doze. Jedinke tretirane butiliranim hidroksianisolom (BHA) pokazale su značajan porast aktvnosti istih enzima. Miševi tretirani ekstraktom koprive su pokazali manju aktivnost enzima citokrom P450, laktat dehidrogenaze i NADPH-citokrom P450 reduktaze kao i oni tretirani butiliranim hidroksianisolom. Ekstrakt se pokazao učinkovitim pri indukciji glutation-S-transferaze, superoksid dismutaze i katalaze u plućima pri obje primjenjene doze.

4.2. Koprivin korijen u liječenju benigne hiperplazije prostate

Prema ESCOP-u droga Koprivin korijen sadrži cijeli, rezan ili samljeven u prašak podanka i korijena vrste *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L. i njihove smjese. Korijen koprive je prema ESCOPU indiciran u poremećajima s mokrenjem, posebice u muškaraca s benignom hiperplazijom prostate (BPH) faze I. i II. prema Alkenu i faze II. i III. definirane prema Vahlensiecku. Primjenjuje se kod dizurije, polaksiurije, nokturije i retencije urina (ESCOP, 2003).

Benigna hiperplazija prostate (BPH), često nazvana hipertrofija prostate, je bolest karakterizirana replikacijom žljezdanih i/ili stromalnih elemenata prostate te posljedično njenim rastom. Osim uvećanja prostate one može uzrokovati smetnje mokrenja donjeg dijela mokraćnog sustava. Rast i proliferacija prostate ovisni su o dobi i utjecaju spolnih hormona, poglavito dihidrotestosterona (DHT). Povećana prostata stvara pritisak na mokraćnu cijev, što onemogućava normalan protok mokraće, uz pojavu simptoma, pri čemu smetnje pri mokrenju postaju učestalije i teže. Neki od znakova hiperplazije prostate su: naprezanje prilikom mokrenja, odgođeni početak mokrenja, isprekidan mlaz, dugotrajno mokrenje, nedovoljno pražnjenje, potpuna nemogućnost mokrenja, učestalo mokrenje, višekratno noćno mokrenje, hitni nagon za mokrenjem. Benigna hiperplazija je povećanje prostate dobroćudne naravi, koje je zastupljeno kod više od 50 posto muškaraca starih do 60 godina, odnosno 95 posto starijih od 80 godina. Ukupno u svijetu oko 30 milijuna muškaraca pati od simptoma povezanih sa BPH (HMPC, 2012).



Slika 10. Benigna hiperplazija prostate

(www.wikipedia.org)

ESCOP definira tri faze benigne hiperplazije prostate prema Alkenu i četiri faze prema Vahlensiecku (tablice 6 i 7) (ESCOP, 2003). Terapija se odabire na osnovi smetnji koje pacijent ima i rezultata dijagnostičke obrade. Prvi korak u liječenju predstavljaju određene promjene u ponašanju i prehrani. Kod pacijenata s blagim smetnjama preporučuje se aktivno praćenje razvoja bolesti. U ostalih pacijenata započinje se terapijom lijekovima. Liječenje je moguće korištenjem preparata koji djeluju na različite receptore i enzime: blokatori alfa adrenergičkih receptora, inhibitori 5-α-reduktaze, antagonisti muskarinskih receptora, analog vazopresina (dezmopresin), agonisti beta-3 adrenergičkih receptora, inhibitori 5-fosfodiesteraze, fitoterapija i kombinirana terapija. U slučaju izostanka rezultata medikamentozne terapije ili prisutnosti komplikacija sa BPH, preporučuje se kirurško liječenje. Procjenjuje se da je danas polovica lijekova i prirodnih pripravaka koji se koriste za ublažavanje simptoma donjeg mokraćnog sustava biljnog porijekla (HMPC, 2012; Markić i sur., 2017).

Tablica 6. Faze BPH prema Alkenu

FAZA	SIMPTOMI
I.	Dizurija, noćno mokrenje, smanjen mlaz, nema retencije urina
II.	Kao i faza I. uz retenciju urina, početna dekompenzacija muskulature mjehura
III.	Potpuni izostanak mokrenja ili pun mjehur urina

Tablica 7. Faze BPH prema Vahlensiecku

FAZA	SIMPTOMI
I.	Nema problema sa mokrenjem, Q_{max} > 15 ml/s, nema retencije urina
II.	Naizmjenični problemi sa mokrenjem, Q_{max} između 10 ml/s i 15 ml/s, minimalna retencija urina (do 50ml)
III.	Permanentni problemi sa mokrenjem, Q_{max} < 10 ml/s, retencija urina veća od 50ml
IV.	Stalni učestali problemi sa mokrenjem, Q_{max} < 10 ml/s, retencija urina > 100 ml, blokrian gornji urinarni trakt

Procjena kvalitete života

IPSS (*International Prostate Symptom Score*) je internacionalni standardni upitnik kojeg ispunjavaju pacijenti koji boluju od BPH (slika 11). Rezultati su prikazani kao sustav bodovanja od 0-35 gdje su simptomi BPH interpretirani kao blagi (0-7), srednji (8-19) i jaki (20-35). Upitnik se sastoji od osam pitanja, a 8. pitanje IPSS-a direktno se odnosi na kvalitetu života pacijenata. Ovaj standardizirani upitnik mjeri do kojeg stupnja pacijent može tolerirati prisutne simptome.

International Prostate Symptom Score (I-PSS)

Patient Name: _____ **Date of birth:** _____ **Date completed** _____

In the past month:	Not at all	Less than 1 in 5 times	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
1. Incomplete emptying How often have you had the sensation of not emptying your bladder?	0	1	2	3	4	5	
2. Frequency How often have you had to urinate less than every two hours?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermittency How often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgency How often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
5. Weak stream How often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
6. Straining How often have you had to strain to start urination?	0	1	2	3	4	5	
	None	**1 Time**	**2 Times**	**3 Times**	**4 Times**	**5 Times**	
7. Nocturia How many times did you typically get up at night to urinate?	0	1	2	3	4	5	
Total I-PSS score							

Score 1–7: *Mild* 8–19: *Moderate* 20–35: *Severe*

Quality of life due to urinary symptoms	Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**

Slika 11. IPSS upitnik

(http://prostatearteryembolization.org)

Uz upitnik, objektivna mjera procjene kvalitete života uključuje mjerenje maksimalne brzine protoka mokraće (Q_{max}). Neki urolozi smatraju da taj broj ne smije biti manji od 15 ml/s iako su određene studije pokazale da je ta mjera i manja kod pacijenata starijih od 80 godina (oko 9 mL/s). Volumen mokraće koji zaostane nakon pražnjenja (rezidualni volumen) je dobar indikator kako bi se procjenio stupanj obstrukcije i rizik od oštećenja bubrega. Svaki urolog će prije propisivanja terapije pacijentu sa BPH izvršiti digitorektalni pregled (DRE) i izmjeriti PSA (prostata specifični antigen). U slučaju poremećaja tkiva prostate, PSA će biti detektiran u krvotoku. Poznavanjem PSA i volumena prostate liječnik može procjeniti nužnost kirurškog zahvata i razvoj akutne retencije urina (HMPC, 2012).

Klinička istraživanja

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji na 72 pacijenta koji su bolovali od BPH faze I., testirana je doza od 600 mg ekstrakta korijena koprive. Pacijenti koji su bili podijeljeni u 2 skupine, primali su 2 puta dnevno po jednu kapsulu od 600 mg ekstrakta korijena. Skupina koja je uzimala ekstrakt je nakon 6-8 tjedana pokazala značajan napredak u prosječnoj i maksimalnoj brzini protoka mokraće (14 % i 12 %). Rezultat je bio vidljiv i u smanjenom vremenu mokrenja (13 %) i manjem rezidualnom volumenu (40 %). Skupina koja je primala placebo, pokazala je gotovo neprimjetne razlike u prosječnoj brzini protoka(2 %) i Q_{max} (8 %). Nije bilo značajne razlike između dvije skupine pacijenata u subjektivnoj procjeni simptoma (Dathe & Schmid, 1987; HMPC, 2012).

Dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija provedena na 246 pacijenata imala je cilj istražiti učinak lijeka Bazoton®-uno rezultate IPSS upitnika i maksimalnu brzinu protoka mokrace Q_{max}. Bazoton®-uno sadrži 459 mg suhog ekstrakta koprivina korijena. Nakon primjene ekstrakta u razdoblju od godine dana, primijećena je značajna razlika između akutne primjene doza od 459 mg i placeba. IPSS vrijednosti su se smanjile sa 18,7 ± 0,3 na 13,0 ± 0,5. Vrijednost Q_{max} se povećala za 3,0 ± 0,4 mL/s iako je sličan učinak opažen i u skupini koja je primala placebo (porast Q_{max} za 2,9 ± 0,4 ml/s). Broj urinarnih infekcija se smanjio kod skupine koja je primjenjivala lijek. (Schneider & Rübben, 2004,; HMPC, 2012).

Dugoročna studija koju je proveo Safarinejad tijekom 18 mjeseci imala je cilj istražiti djelovanje ekstrakta korijena koprive na pacijente koji su patili od BPH. U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, komparativnoj studiji sudjelovalo je 620 pacijenata od kojih je 305 primalo dozu od 120 mg tekućeg ekstrakta koprivina korijena tri puta dnevno. Preostalih 315

pacijenata primali su placebo. Svi pacijenti su evaluirani koristeći podatke ispunjenog IPSS upitnika i prateći Q_{max}, rezidualni volumen nakon praznjenja, serumski prostata specifični antigen (PSA), razinu testosterona te veličinu same prostate. Nakon 6 mjeseci, 81% (232) pacijenata koji su koristili ekstrakt prijavilo je poboljšanje simptoma povezanih sa BPH. Vrijednosti IPSS i Q_{max} su se značajno promijenile u pacijenata koji nisu primali placebo. IPSS vrijednost se smanjila sa 19,8 na 11,8, dok se u pacijenata koji su primali placebo nije promijenila ni za 2 boda. Q_{max} je porastao za 8,2 mL/s, a rezidualni volumen se smanjio sa 73 mL na 36 mL. U skupini koja je primala placebo, nije došlo do značajne promjene rezidualnog volumena, kao ni razine serumskog PSA i testosterona. Transrektalnom ultrasonografijom je detektirana blaga redukcija veličine prostate u pacijenata koji su primali ekstrakt koprive. Nakon šest mjeseci istraživanja, autori su otkrili pacijentima tko je primao placebo dozu. Obje skupine pacijenata su nastavile koristiti ekstrakt korijena koprive u razdoblju od 18 mjeseci. Od 305 pacijenata koji su bili podvrgnuti testiranju, samo njih 52 je odlučilo odustati od istraživanja nakon što je otkriveno da je druga skupina primala placebo. Dio njih je prijavio nedostatak učinka lijeka (22), 16 pacijenata nije htjelo nastaviti istraživanje zbog dugoročnog ispitivanja, a 14 pacijenata koji su bolovali od BPH je prijavilo da im se stanje dovoljno popravilo. Od 315 pacijenata koji su primali placebo tijkom šest mjeseci, njih 236 (75 %) je odabralo fitoterapiju korijenom koprive u idućih 18 mjeseci. Čim su započeli terapiju ekstraktom korijena koprive, prijavili su poboljšanje stanja na isti način kao i oni pacijenti koji su od početka koristili lijek. Ukupno je 558 (90 %) ispitanika sudjelovalo u ispitivanju do samoga kraja. Autori su naveli da su pacijenti imali smanjene simptome benigne hiperplazije prostate pri dugom korištenu ekstrakta korijena koprive (Safarinejad, 2005; HMPC, 2012).

Tablica 8. Prikaz sažetka rezultata istraživanja koje je proveo Safarinejad (HMPC, 2012a)

Evaluation criteria	**Baseline mean±SD**	**6. month mean±SD**	**At 18-month follow-up**	
			Urtica treatment continued mean ± SD	Urtica treatment discontinued mean ± SD
IPSS				
Urtica dioica (305)	19.8±4.9	**11.8±4***	11.1±4.8 (n=253)	19.1±4.2 (n=52)
Placebo (n=315)	19.2±4.6	17.7±3.1	12.1±3.8 (n=236)	19.4±3.9 (n=79)
Q_{max} (ml/s)				
Urtica dioica	10.7±2.4	**18.9±4.7****	16.2±3.2	11±3
Placebo	10.8±2.8	14.2±3.7	18.2±3.4	10.2±3.3
PVR (ml)				
Urtica dioica	73±32.6	**36±25.5*****	37±28.2	70±28
Placebo	74±29.6	71±24.4	38±25.5	77±22
Prostate volume (cc)				
Urtica dioica	40.1±6.8	36.3±4.2	36.1±7.2	39.5±6
Placebo	40.8±6.2	40.6±5.1	40.6±4.1	42.4±5.2

IPSS=International Prostate Symptoms score, Q_{max}= Maximum urinary flow rate, PVR= Postvoid residual urine volume SD= standard deviation

*P= <0.002 vs. placebo, **P= <0.05 vs. placebo, *** P=< 0.001 v placebo

U randomiziranoj, placebo kotroliranoj studiji na 67 pacijenta koji su bolovali od BPH ekstrakt korijena koprive uzrokovao je značajno poboljšanje simptoma. Pacijenti su primali dozu od 600 mg ekstrakta tijekom 4-6 tjedana. Zabilježeno je povećanje prosječne brzine protoka mokraće od 14 %. Rezidualni volumen se smanjio za 40-53 % (Dathe i sur., 1987; ESCOP, 2003).

U još jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji na 100 pacijenta sa BPH, istražen je učinak koprive na simptome bolesti tijekom perioda od 8 tjedana. Svi pacijenti bili su stari od 40-80 godina, a podijeljeni su bili u 2 grupe. Jedna skupina primala je 2 puta dnevno po 2 kapsule od 300 mg ekstrakta koprive, dok je druga uzimala placebo. Informacije o uspješnosti terapije su bile prikazane preko IPPS i AUA (*American Urological Association*) upitnika, a pacijenti su morali prijaviti i sve nuspojave. Nakon dva mjeseca, skupina koja je primala koprivu, prijavila je značajno bolje rezultate od placebo skupine. AUA vrijednosti su se u skupini koja je primala lijek smanjile sa 26,511 na 2,118, dok su u placebo skupini iznosile 27,854 prije i 27,853 na kraju istraživanja. Autori su zaključili da je znatno bolji učinak na simptome BPH bio u skupini koja je primala lijek. Nisu prijavljene nikakve nuspojave (Ghorbanibirgani i sur.; 2013).

Pacijenti s BPH faze I. i II. sudjelovali su u dvostruko slijepom kontroliranom istraživanju čiji je cilj bio ispitati djelovanje ekstrakta korijena koprive na razinu SHBG i pratiti volumen izlučene mokraće. Dozu od 600 mg ekstrakta primalo je 25 pacijenata u tijekom 9 tjedana. Preostalih 25 pacijenata primalo je placebo. Autori su zabilježili porast volumena izlučenog urina od 44 % i smanjenu razinu SHBG u serumu (Vontobel i sur., 1985; ESCOP 2003).

Provedena je otvorena multicentrična studija na 5492 pacijetna s BPH, a ispitan je učinak ekstrakta korijena koprive od 1200 mg tijekom 30 dana i doze od 600 mg u razdoblju 2-3 mjeseca. Svi bolesnici su pripadali u prve 3 faze BPH prema Vahlensiecku. Njih 2194 je patilo od BPH faze I., 2928 od stadija II., a 370 faze III. Cilj studije je bilo istražiti objektivne i subjektivne simptome pacijenata nakon terapije uz pomoć vrijednosne skale. Maksimalni terapijski učinak ocjenjen je s tri boda. U skupini mlađoj od 50 godina, noćno mokrenje i dnevna frekvencija mokrenja bili su ocjenjeni sa 2,5 boda. Prosječna ocjena od 1,7 boda dana je pacijentima između 50-59 godina za parametar učestalosti dnevnog mokrenja i 1 bod za nokturiju. Sudionici od 60-69 godina starosti su dobili ocjenu od 1,5 boda za frekvenciju dnevnog mokrenja te jednaku ocjenu za nokturiju. Aritmetička sredina prosječne brzine toka mokraće je porasla za 3,2 ml/s u prvoj starosnoj grupi pacijenata, 2,5 mL/s u drugoj i 2,4 mL/s u trećoj. Sudionici istraživanja stariji od 70 godina pokazali su rast prosječne brzine mokrenja za 2,6 mL/s. Autori su iz dobivenih rezultata zaključili da je učinkovitost terapije korijenom koprive bila značajna u pacijenata od 50 do 69 godina faze I. i II. BPH. Uspješnost terapije se smanjila s povećanjem starosti pacijenta i višom fazom bolesti. Studiju su prekinula 84 ispitanika zbog gastričnih smetnji, proljeva i vrtoglavice (Tosch und Müßiggang; 1983, EMA,2012).

Klein-Bischoff i suradnici su proveli otvorenu multicentričnu studiju tijekom 24 tjedna na 100 pacijenata koji su prijavili probleme sa donjim urinarnim traktom. Pacijenti su primali dva puta dnevno po 2 kapsule od 240 mg ekstrakta korijena koprive. Nakon 24 tjedna, IPSS vrijednost se značajno smanjila sa 19,5 ± 4,8 na 13,0 ± 5,0. Vrijednosti prosječne brzine toka mokraće i Q_{max} znatno su porasle uz istovremeno smanjenje vremena pražnjenja i vremena potrebnog kako bi se postigao Q_{max}. Svi objektivni i subjektivni parametri istraživanja pokazali su napredak. Zaključeno je da je korišteni ekstrakt siguran za primjenu i da se dobro podnosi u pacijenata koji pate od problema donjeg urinarnog trakta (Klein-Bischoff i sur., 2007; HMPC, 2012).

U otvorenoj multicentričnoj studiji je sudjelovalo 1319 pacijenata koji su patili od BPH ili prostatitisa. Svim pacijentima je dnevno davana doza od 378-756 mg ekstrakta

korijena tijekom 6 mjeseci. Čak je 79,9 % pacijenata prijavilo poboljšanje kvalitete života, njih 14,6 % je navelo da nije bilo promjene, a 2,7 % bolesnika je smatralo da im se stanje pogoršalo. Udio pacijenata koji su prijavili smanjenje učestalosti noćnog mokrenja je iznosio 60,3 %, a 76,9 % je prijavilo poboljšanje simptoma dizurije. U 56,9 % slučaja je došlo do smanjenja rezidualnog volumena. Prosječna brzina toka se povećala kod 71,6 % pacijenata s prosječnim porastom od 4 mL/s. Volumen pražnjena se povećao za 26 mL, a prosječno vrijeme pražnjenja smanjilo za 5 sekundi. Ultrazvukom je ustanovljeno da se volumen prostate smanjio s 45 ± 18 cm^3 na 41 ± 18 cm^3. Liječnici koji su sudjelovali u istraživanju (njih 72,2%) naveli su da smatraju kako je ishod liječenja dobar ili vrlo dobar. Samo 1% pacijenata je prijavilo nuspojave u pogledu gastrointestinalnih smetnji (Kaldewey, 1995; HMPC, 2012).

Tri velike multicentrične studije koje su uključivale 14033 pacijenata sa BPH imale su cilj ocijeniti efikasnost metanolnog ekstrakta korijena koprive. U jednoj je studiji od šest mjeseci zabilježen pad u nokturiji i poliuriji od 91 %, a u drugoj studiji od 10 tjedana, smanjena je učestalost noćnog mokrenja za 50 %. U trećoj studiji od 20 tjedana je zabilježen veliki porast brzine toka mokraće i signifikantno manji rezidualni volumen (www.who.int).

4.3. Koprivin list u liječenju osteoartritisa

Prema monografiji u ESCOPU, droga Koprivin list sadrži osušene listove i nadzemne dijelove vrsta *Urtica dioica* L. i/ili *Urtica urens* L. sakupljene tijekom cvatnje. Svježi biljni materijal se također primjenjuje. List je indiciran kao adjuvans u siptomatskoj terapiji artritisa, artroze i reumatskih oboljenja. Koristi se i kao diruetik, za povećanje renalne eliminacije vode u upalnim procesim doljnjeg urinarnog trakta. Informacije o kliničkoj primjeni lista koprive kao diuretika su ograničene (ESCOP, 2003; Wichtl, 2004).

Osteoartritis, degenerativna bolest zglobova, degenerativni artritis ili jednostavno artroza je kronična bolest zglobova koju karakterizira propadanje zglobne hrskavice i okolne kosti. Bolest može zahvatiti sve sinovijalne zglobove. Patološke promjene mogu biti fokalne ili generalizirane, a često slabo koreliraju sa kliničkim simptomima i znakovima. Najčesći simptomi su bol u zglobovima za vrijeme ili poslije kretanja, oticanje i ukočenost zglobova, koštane izbočine na sredini ili na kraju zglobova prstiju ili baze palca te gubitak fleksibilnosti zahvaćenih zglobova. Tipično su zahvaćena područja prstiju gdje koštani čvorovi mogu povećati zglobove stvarajući kvrgave oblike (češće pogađa žene), kralježnice kod koje sporo izlizivanje diskova između kralježaka uzrokuje bol u leđima i vratu, te kukovi, koljena i stopala (zglobovi koji djeluju kao uporišta tjelesne težine). Asimptomatski osteoartritis dijagnosticiran radiološki smatra se prekursorom simptomatske bolesti. Muškarci i žene su gotovo jednako zahvaćeni, ali se bolest javlja nešto ranije u muškaraca (HMPC, 2012). Iako su godine rizični čimbenik, studije su pokazale da osteoartritis nije neizbježan dio starenja. Pretilost može dovesti do osteoartritisa u koljenima. Ljudi sa sportskim ozljedama i ozljedama nastalih zbog tjelesne aktivnosti na poslu imaju povećan rizik od razvoja bolesti. Genetika također ima ulogu u razvoju osteoartritisa, pogotovo u rukama. Neki ljudi mogu biti rođeni već sa defektnom hrskavicom. Osteoartritis u području koljena i kukova je jedan od vodećih uzroka problema sa kretanjem u starije populacije. Ciljevi liječenja su povećati opseg krenji, pojačati snagu te smanjiti osjećaj boli. U terapiji se koriste protuupalni lijekovi (ibuprofen, acetilsalicilna kiselina) i nastoje se zaštititi zglobovi korištenjem štapa, štaka ili hodalice. Kada metode nekirurškog liječenja nisu imale učinka, ortoped će se odlučiti za operaciju. Uobičajene mjere uključuju razne programe vježbanja te redukciju tjelesne mase pretilih osoba. Kirurške procedure uključuju: artroskopsku toaletu zahvaćenog zgloba, kirurško ispravljanje angularnih deformiteta zglobova, ugrađivanje umjetnog zgloba (endoproteza), spajanje krajeva kostiju u zglobu kako bi se blokiralo kretanje zgloba i na taj način smanjila

bol. Većina oblika artritisa se ne može danas izliječiti. Za vijeme dok znanstvena istraživanja pokušavaju ispitati uzroke glavnih tipova artritisa, ortopedi i drugi liječnici razvijaju učinkovite načine liječenja tako da u većini slučajeva osobe koje pate od osteoartritisa mogu nastaviti sa svakodnevnim životom (www.plivazdravlje.hr).

Klinička istraživanja

Otvorena multicentrična studija provedena na 152 pacijenta koji su patili od raznih artritičnih i reumatskih oboljenja imala je cilj ispitati djelovanje Rheuma-Hek kapsula. Tijekom tri tjedna pacijenti su primjenjivali dnevnu dozu lijeka od 335 mg. Prije početka studije, 121 pacijent je prethodno koristilo nesteroidne protuupalne lijekove, poglavito diklofenak. Njih 106 je tijekom studije koristilo samo NSAID kao monoterapiju, dok je 19 pacijenata uzimalo Rheuma-Hek, uz parelelnu upotrebu NSAID. Samo je 12 pacijenata uzimalo isključivo kapsule biljnpg lijeka. Zadnja navedena skupina bolesnika je prijavila slabiji učinak terapije od skupine koja je koristila kombiniranu terapiju. Razina boli je opisana preko jednodimenzionalne ljestvice, vizualno-analogne skale (VAS). Od pacijenta se traži da na 10 centimetara dugoj skali označe mjesto koje odgovara jačini njegove boli, nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očita VAS zbroj. Pritom korespondirajuća oznaka 0 označava da nema boli, a 10 najjaču bol. Ako je VAS zbroj 0-3, smatra se da jačina boli ne zahtijeva analgetsku terapiju. VAS je pokazao poboljšanje stanja u 70% pacijenata koji su koristili kombiniranu terapiju. Pacijenti koji su primjenjivali samo ekstrakt koprive u kapsulama, prijavili su smanjenje osjećaja boli za 43%. Autori navode da je monoterapija s Rheuma-Hek kapsulama učinkovita samo za manje reumatske tegobe. Iako je samo 17% liječnika smatralo da je monoterapija s NSAID dobra ili vrlo dobra, čak njih 78% navodi da je kombinirana terapija NSAID + Rheuma-Hek vrlo dobra. Tolerancija na kombiniranu terapiju je bila kvalificirana kao dobra ili vrlo dobra u 95% pacijenata i mišljenja liječnika. Samo je jedan pacijent prekinuo terapiju zbog alergijske reakcije. Autori su zaključili da je adjuvantna terapija ekstraktom lista koprive važna za redukciju doze NSAID u pacijenata s reumom i artritisom (Ramm i Hansen, 1995; HMPC, 2012).

Hansen je u još jednoj otvorenoj multicentričnoj studiji na 219 bolesnika koji su patili od degenerativnih ili upalnih poremećaja zglobova ispitao djelovanje ekstrakta koprivina lista na osjećaj boli. Tijekom tri tjeda, pacijenti su dobivali dva puta dnevno po 670 mg vodeno-etanolnog ekstrakta lista koprive (ekvivalent 9,648 g sušenog lista dnevno). Neki pacijenti su koristili i NSAID. Osjećaj boli prema VAS skali se smanjio za barem jednu trećinu u 70%

ispitane populacije. U pacijenata koji su patili od degenerativnog oblika bolesti, bol se smanjila za 50 %. Autor je zaključio da su pacijenti koji su uzimali samo ekstrakt koprive smatrali terapiju gotovo jednako uspješnom kao i oni koji su paralelno koristili i analgetike (Hansen, 1996; HMPC, 2012).

Godinu dana kasnije, isti je ekstrakt testiran u otvorenoj multicentričnoj studiji na 8955 pacijenata koji su patili od osteoartritisa ili reumatoidnog artritisa. Ekstrakt je dan pacijentima dva puta dnevno po 2 kapsule od 335 mg. Skoro pola pacijenta je prethodno koristilo NSAID, a 7,7% njih je išlo na fizioterapiju. Sudionici su podijeljeni u tri skupine: Rheuma-Hek monoterapija, Rheuma-Hek + NSAID kombinirana terapija i Rheuma-Hek + fizioterapija. Istraživanje je evaluiralo kako se mijenjao intenzitet boli u mirovanju i pokretu. U početku studije, skupina koja je koristila kombiniranu terapiju prijavila je veću bol za vrijeme pokreta i mirovanja od ostalih skupina. Rezultati su pokazali da je 64% svih pacijenata izjavilo da bi mogli smanjiti dozu protuupalnih lijekova, njih 37,8% na kombiniranoj terapiji je smatralo da bi mogli reducirati dozu NSAID za 50 % u prosjeku, a 26,2% iz iste skupine je izjavilo da bi moglo potpuno prestati sa NSAID terapijom. Bol za vrijeme mirovanja se u prosjeku kod svih pacijenata smanjila za 55%, a bol za vrijeme kretanja za 45%. Čak je 82,5 % bolesnika smatralo da im se stanje popravilo, a samo je 1,2 % ispitanika prijavilo nuspojave, uglavnom gastrointestinalne smetnje i alergijske reakcije (Ramm i Hansen, 1997; HMPC, 2012).

Još je jedna otvorena randomizirana studija istražila učinak kuhanog pirea od listova koprive na serumsku razinu C reaktivnog proteina (CRP), poznatog upalnog markera koji se nalazi u krvnom serumu. CRP ima visoku osjetljivost i malu specifičnost, a u zdravih osoba je prisutan u vrlo niskim koncentracijama. Pire od koprive je sadržavao 95,5% vode te 20 mg kavenomalične kiseline. Ukupno je 19 pacijenata tijekom 14 dana svakodnevno konzumiralo 50 g zapakiranog pirea, uz paralelno korištenje doze od 50 mg diklofenaka. Preostalih 17 pacijenata primjenjivalo je dnevno dvije doze od 100 mg diklofenaka. Obje su skupine dobivale gastroprotektiv, analog prostaglandina, misoprostol. Razina CRP u serumu se smanjila za oko 70% u obje skupine. Pacijenti su verbalno ocijenili fizičku sposobnst i subjektivni osjećaj boli, dok su liječnici pratili ukočenost zahvaćenih područja. Ukupno poboljšanje, bez značajnih razlika u obje grupe ispitanika, je procijenjeno od 52-77% (Chrubasik i sur., 1997; ESCOP, 2003).

Dugoročna efikasnost i tolerancija na ekstrakt lista koprive, istražena je tijekom otvorene post-marketing-surveillance studije. Ispitivanju od 365 dana pristupilo je 819 pacijenata koji su dnevno koristili 2 puta po 2 kapsule lijeka Rheuma-Hek. Njih 101 prekidali

su terapiju jednom ili dva puta godišnje kroz period od 4 tjedna. Isključvo kapsule lijeka je koristilo 224 pacijenta, dok su preostali primjenjivali Rheuma-Hek zajedno sa analgeticima. Sa NSAID je bilo tretirano 58% sudionika 3 tjedna prije same studije. Efikasnost Rheuma-Hek kapsula je određena koristeći specifični upitnik. Pacijenti su odgovarali na 5 pitanja vezanih za bol u zglobovima. Tijekom kontinuirane terapije sa lijekom, bol u pacijenata se kroz godinu prosječno smanjila za 73,5%. Ukočenost zgobova se smanjila za 63,2%, a pacijenti su prijavili i povećanje funkcije samog zgloba za 63,5%. Rezultati istraživanja su pokazali da je stupanj napretka bio najveći tijekom prva 3 mjeseca, a zatim se efikasnost počela postepeno smanjivati. Slične rezultate su pokazali i pacijenti koji su prekidali terapiju tijekom godine. Čak je 90% liječnika i 88% bolesnika navelo da je uspješnost terapije bila dobra ili vrlo dobra. Nuspojave je prijavilo samo 2,7% pacijenata (alergija i gastrointestinalne smetnje). In vitro studijama na krvi zdravih pojedinaca je ranije dokazano da Rheuma-Hek (ekstrakt IDS 23) smanjuje produkciju dva proupalna citokina, tumorskog nekrotizirajućeg faktora α (TNF-α) i interleukina-1β (IL-1β) (Obertreis i sur., 1996). S obzirom da oba citokina imaju važnu ulogu u patogenezi artroze, autori tvrde da su se primjenom Rheuma-Hek kapsula smanjili prisutni simptomi, ali čak i usporio proces napretka bolesti. Navedeno je da lijek može pokazati i protektivan učinak na hrskavicu (Wolf, 1998, EMA 2012).

Wolf je zajedno sa suradnicima izveo opservacijsku studiju kliničke efikasnosti ekstrakta lista koprive na 20 pacijenata koji su bolovali od bolne artroze. Pacijenti su uzimali 3 puta dnevno po 1 kapsulu 145 mg suhog ekstrakta lista koprive Hox alpha® u periodu od 3 mjeseca. Razina boli se mjerila koristeći skalu od 0-5. Rezultati su pokazali da se bol kod svih pacijenata u prosjeku smanjila za 42%. Funkcija zglobova je ispitana pomoću WOMAX upitinika, a sudionici su prijavili poboljšanje od 32%. Ukočenost u pacijenata je reducirana za 35% (Wolf i sur., 2001; EMA 2012).

Jedna je studija istražila učinak svježih listova koprive na 18 pacijenata koji su primjenjivali listove na koži, u području bolnih zglobova ili mišića. Svim pacijentima je diagnosticiran osteoartritis. U razgovoru sa liječnikom, nakon primjene biljke na kožu, 15 pacijenata je tvrdilo da je samostalna terapija koprivom smanjila osjećaj boli pri svakoj aplikaciji. Autor navodi da je 17 od 18 pacijenata već nakon prve primjene koprive osjetilo poboljšanje te da oni smatraju da im još niti jedna druga terapija nije pomogla kao kopriva. U manje od 24 sata nakon prve primjene, 11 pacijenata je prijavilo manju bol u zglobovima. Osim 3 slučaja blagog osipa na mjestu primjene, nisu prijavljene nikakve nuspojave (Randall i sur., 1999; EMA 2012).

U kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji koja je bila provedena na 27 pacijenata s osteoartritičnom boli u bazi palca i/ili kažiprsta, pacijenti su u razdoblju od jednog tjedna na dnevnoj bazi tretirali bolna područja svježe ubranim listovima koprive. Trljanjem i pritiskanjem lista svježe ubrane biljke masirali su bolna područja tijekom 30 sekundi. Kako bi se provjerila valjanost istrazivanja, pet tjedana nakon prvotne terapije na isti način korištena je mrtva bijela kopriva (*Lamuim album*) čiji je cilj bio uzrokovati placebo efekt na ispitanicima. Nakon 12-tjednog istraživanja, pokazalo se kako su listovi koprive značajno učinkovitiji od bijele mrtve koprive kako na vizualno analognoj skali (boli), tako i na Standfordovom upitniku za procjenu bolesnikova stanja. Nakon tjedan dana primjene analgetika i protuupalnih lijekova došlo je do blagog pada djelovanja listova koprive, dok je u placebo skupini promjena bila neznačajna. Značajne nuspojave nisu zabilježene niti prijavljene. Lokalizirani osip i blagi svrbež nije predstavljao problem za 23 pacijenta. Dvoje pacijenata je iskustvo opisalo neugodnim, ali ne i uznemirujućim. Jedan je pacijent imao konstantan osip na podlakticama tijekom istraživanja, no s tim osipom je i započeo ispitivanje te autori navode da osip nije nužno bio vezan uz korištenje listova koprive. Nadalje, kod jednog je ispitanika na ruci primijećen osip uzrokovan listovima koprive, ali isti je istraživanje prekinuo, jer je pacijent zbog posla morao koristiti debele rukavice. Rezultat ovog istraživanja je pokazao analgetsku učinkovitost i redukciju simptoma lokalnim korištenjem listova koprive nakon samo terapije od tjedan dana. Pacijentima nije bio dan podatak kako se listovima koprive pokušava dokazati njen analgetski učinak. Također, čini se kako niti sami pacijenti nisu došli do zaključka kako listovi koprive imaju analgetsku učinkovitost. Uzorak je bio malen, ali kontrolna skupina koja je nastala placebo terapijom daje rezultatima ovog istraživanja veći značaj (Randall i sur., 2000; EMA, 2012).

U istraživanju na 23 pacijenta kojima je radiološki potvrđen osteoartritis ispitan je učinak kreme od koprive. Svi su pacijenti primjenjivali kremu s 13,33% ekstrakta lista koprive, dva puta dnevno tijekom dva tjedna. U studiji se koristio WOMAC (*Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index*) upitnik. Nakon 2 tjedna terapije, autori su zaključili da krema od koprive djeluje blagotvorno na osobe sa osteoartritisom na dva načina: smanjuje osjećaj boli i modificira bolest. Većina je pacijenata nastavila koristiti kremu i nakon istraživanja. Samo su dva pacijenta prijavila nuspojave koje su opisali kao trnce u području primjene (Rayburn i sur., 2009).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, ispitan je učinak Phytalgic® kapsula na bol u zglobovima u pacijenata koji boluju od osteoartritisa koljena ili kuka, a koriste NSAID ili druge analgetike svakodnevno. Kapsule sadrže riblje ulje, vitamin E

i ekstrakt lista koprive. Tijekom 3 mjeseca, pacijenti s osteoartritisom (n = 81) koristili su svakodnevno Phytalgic® kapsule. Za procjenu boli, korišten je WOMAC upitnik. Cilj istraživanja je bio izmjeriti koliko se reducirala potrošnja NSAID ili drugih analgetika u pacijenata zahvaćenih sa osteoartritisom. Nakon tri mjeseca, potrošnja NSAID i ostalih analgetika je pala za 40 %. Autori su zaključili da je Phytalgic® kao dodatak prehrani uspio smanjiti korištenje lijekova protiv boli u pacijenata s osteoartritisom u području koljena i kuka (Jacquet i sur., 2009).

4.4. Ostala istraživanja

4.4.1. Kopriva u liječenju dijabetesa

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je kronična bolest povezana s poremećajem u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Uzrok ove bolesti je nedostatak ili neučinkovitost inzulina. Čimbenici koji sudjeluju u nastanku bolesti su: nasljedna sklonost bolesti, autoimuni procesi, virusne infekcije, toksično djelovanje nekih lijekova i kemijskih spojeva. Jedan od glavnih uzroka bolesti je svakako neadekvatna prehrana često povezana s prekomjernom tjelesnom masom. Kod šećerne bolesti tipa 1 postupno propadaju beta stanice gušterače koje proizvode inzulin sve do potpunog nedostatka inzulina. Šećerna bolest tipa 2 je najčešći oblik šećerne bolesti, a javlja se u 90 % slučajeva. Većina oboljelih od tipa 2 proizvodi promijenjene ili normalne količine inzulina. Uslijed poremećaja u stanicama jetre i mišića, inzulin se normalno veže za receptore stanice, ali glukoza ne može ući u stanicu (www.plivazdravlje.hr). Bolest povećava oksidacijski stres u stanicama, što dovodi do dodatnih komplikacija i bolesti. Procjenjuje se da u svijetu 415 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina živi s dijabetesom. Polovica oboljelih osoba uopće nema postavljenu dijagnozu bolesti i ne prima liječenje. Dijabetes je kronična, i nažalost, još uvijek neizlječiva bolest koja djeluje na cijeli organizam. Svaka druga osoba koja umre od ove bolesti, mlađa je od 60 godina (www.zadi.hr).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji na 50 žena s dijabetesom tipa 2 ispitan je učinak vodeno-alkoholnog ekstrakta koprive. Tijekom 8 tjedana, 25 pacijentica primalo je 5 mL ekstrakta tri puta dnevno nakon svakog obroka. Preostalih 25 ispitanika koristilo je placebo. Prije i poslije terapije mjerili su se sljedeći parametri: test glukoze uz gladovanje (FGT), razina triglicerida, serumska glutaminsko-oksaloacetska transaminaza (SGOT), serumska glutamat-piruvat transaminaza (SGPT), HDL, LDL, superoksid dismutaza (SOD) i NO. Nakon 8 tjedana, rezultati su pokazali smanjene vrijednosti FGT, SGPT (marker oksidacijskog stresa) i razine triglicerida. Dobiveni rezultati ukazali su i na povišene vrijednosti dobrog kolesterola HDL, dušičnog oksida (marker koji pokazuje dobru komunikaciju između stanica i povećanu dilataciju krvnih žila, što posljedično može voditi do nižeg krvnog tlaka) i superoksid dismutaze (enzim koji reducira oksidacijski stres). Placebo skupina je imala samo povišene trigliceride. Autori su zaključili da kopriva značajno smanjuje rizične čimbenike kardiovaskularnih bolesti i oksidacijski stres u žena s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa placebom (Amiri i sur., 2016).

U kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji na 50 muškaraca i žena s dijabetesom tipa 2 ispitan je učinak vodeno-alkoholnog ekstrakat lista koprive na inzulinsku osjetljivost i proupalne indikatore bolesti (IL-6, TNF-α, C reaktivni protein, test glukoze uz gladovanje). Studija je trajala 8 tjedana. Pacijenti su podijeljeni u skupine ovisno o dobi, spolu i duljini bolesti te nakon toga randomizirano podijeljeni u kontrolnu skupinu i onu koja je primala pravi lijek. Ekstrakt od 100 mg/kg tjelesne mase su dobivali tri puta dnevno. Autori navode da su se nakon 8 tjedana razine IL-6 i CRP značajno smanjile u usporedbi s placebom (Namazi i sur., 2011).

Namazi i sur. su godinu kasnije proveli randomiziranu, dvostruko slijepu studiju na pacijentima s dijebetesom tipa 2. Istražio se učinak vodeno-alkoholnog ekstrakta koprive na oksidacijski stres tijekom 8 tjedana. Ukupno je 50 pacijenata sudjelovalo u studiji (27 muškaraca i 23 žene). Svi pacijenti su primali svakodnevno 100 mg/kg ekstrakta koprive. Nakon 8 tjedana, ukupni antioksidacijski kapacitet (TAC) i superoksid dismutaza su pokazali značajan porast. Studija je uspješno pokazala da ekstrakt koprive može povećati TAC i SOD u pacijenat s dijabetesom tipa 2, bez promjena u razini malonaldehida i glutation peroksidaze (Namazi i sur., 2012).

U još jednoj kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji na 46 pacijenata, istražen je učinak ekstrakta lista koprive na test glukoze uz gladovanje, koncentraciju glukoze u krvi nakon obroka, glikozilirani hemoglobin HbA1c, kreatinin, te enzime jetre SGOT i SGPT. Pacijenti su koristili jednu kapsulu od 500 mg ekstrakta lista koprive svakih 8 sati kroz period od 3 mjeseca u kombinaciji sa konvecionalnim oralnim antihiperglikemicima. U placebo grupi je bio jednak broj ispitanika. Na kraju istraživanja, u usporedbi sa placebom, ekstrakt je pokazao da značajno smanjuje razine glukoze uz gladovanje, postprandijalne glukoze i glikoziliranog hemoglobina HbA1c bez ikakvih značajnih učinaka na ostale mjerene parametre (Kianbakht i sur., 2013).

Jedno novije istraživanje je ispitalo učinak aerobnih vježbi uz paralelnu konzumaciju ekstrakta koprive na C reaktivni protein u neaktivnih žena sa dijabetesom tipa 2. U studiji su sudjelovale 42 žene u prosjeku od 57 godina starosti koje su bile podijeljene u 4 grupe: Kontrolna grupa, placebo skupina, grupa koja je prakticirala aerobne vježbe sa placebom i aerobne vježbe sa konzumacijom ekstrakta koprive. Program vježbanja od 8 tjedana uključivao je 3 serije trčanja tjedno na pokretnoj traci po 30-55 minuta. U prvom tjednu su vježbe bile slabijeg intenzita, a s vremenom su postajale zahtjevnije. Skupina koja je primala ekstrakt koprive, uzimala ga je u obliku dodatka prehrani u dozi od 6 ml podijeljene na 3 dijela, po 2 ml iza svakog obroka. Uzorci krvi su uzeti prije prvog vježbanja i 48 sati nakon

zadnjeg. Rezultati su pokazali da se razina C reaktivnog proteina signifikantno smanjila u skupini koja je vježbala i koristila koprivu. U ostalim grupama nije bilo značajne razlike od početno izmjerenih vrijednosti. Autori tvrde da konzumacija ekstrakta koprive uz redovito prakticiranje aerobnih vježbi, može smanjiti upalni proces u pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (Mohammadina i Hassani, 2017).

4.4.2. Kopriva u liječenju alergijskog rinitisa

Alergijski rinitis je definiran kao simptomatski poremećaj nosne sluznice koji se javlja nakon kontakta s alergenima iz okoliša pri čemu nastaje upalna reakcija. Bolest je najčešće sezonskog karaktera (sezonski alergijski rinitis ili peludna hunjavica), a u drugima se može javljati u bilo koje doba godine (nesezonski alergijski rinitis). Alergijski rinitis je karakteriziran svrbežom, kihanjem, rinorejom, nazalnom kongestijom i ponekad konjunktivitisom. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kožnih testova. Bolest se liječi kombinacijom antihistaminika, dekongestiva, nazalnih kortikosteroida, i kod teških, otpornih slučajeva, desenzibilizacijom (www.plivazdravlje.hr). Fenoli koji su prisutni u koprivi, inhibiraju upalne putove koji uzrokuju sezonske alergije. Ekstrakt koprive djeluje antagonistički na H1 receptore histamina i inhibira stvaranje triptaze kao produkta degranulacije mastocita. Triptaza je medijator alergijske upale i oslobađa se tijekom anafilaktičke reakcije uz vršnu koncentraciju nakon 1-2 sata i povratak na početnu koncentraciju nakon 6 sati. Ekstrakt koprive također inhibira stvaranje prostaglandina preko inhibicije cikloksigenaze (COX) 1 i 2, a djeluje inhibitorno i na prostaglandin D2 sintazu (HPGDS) (Roschek i sur., 2009).

U randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju, ispitan je učinak koprive na 98 pacijenata s alergijskim rinitisom. Pola pacijenata primalo je dva puta dnevno dozu od 300 mg listova koprive osušenih smrzavanjem, a ostali su primali obojenu laktozu kao placebo. Pacijenti su tijekom studije od mjesec dana morali prijaviti subjektivno mišljenje o svom stanju koristeći već pripremljeni upitnik. Ukupno je 69 pacijenata završilo istraživanje, a 7 je prijavilo naglo smanjenje simptoma alergijskog rinitisa. Dva pacijenta koja su koristila koprivu prijavili su pogoršanje postojećeg stanja i simptoma alergije. Autor je zaključio da nije bilo značajne razlike između onih koji su koristili koprivu i placebo. Uspoređujući podatke dobivene upitnikom, učinak koprive je bio samo malo djelotvorniji od placeba (Mittman, 1990).

U novijem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju, ispitala se efikasnost ekstrakta korijena koprive u liječenju alergijskog rinitisa. Kliničko istraživanje je uključivalo 74 pacijenta koji su imali znakove i simptome alergijskog rinitisa i dali su pozitivnu reakciju na kožni prick test hipersenzibiliteta. Pacijenti su slučajnim odabirom podijeljeni u 2 skupine. Tijekom mjesec dana prva skupina je koristila Urtidin® kapsule od 150 mg ekstrakta korijena, a druga placebo. Prije početka studije, zabilježene su vrijednosti eozinofila u nazalnom razmazu, serumskog IgE, IL-4, IL-5 i interferona-γ. U evaluaciji rezultata korišten je SNOT-22 test (Sino- Nasal Outcome Test 22). Ukupno je 40 pacijenata završilo studiju. Rezultati istraživanja su pokazali značajan napredak u pogledu kliničkih simptoma alergijskog rinitisa u obje skupine. Pacijenti koji su koristili Urtidin® imali su signifikantno manji broj eozinofila u nazalnom razmazu. Razine IgE, IL-4 i IL-5 u skupini koja je koristila lijek se nisu značajno promijenile, ali je postojala razlika u razini interferona-γ između dvije skupine ispitanika. Iako studija pokazuje pozitivne učinke koprive u terapiji simptoma alergijskog rinitisa, sličan učinak je pokazao i placebo. Autori tvrde da je potrebno napraviti druga istraživanja na istu temu koje će uključivati veći broj ispitanika i dulji period studije (Bakhshaee i sur, 2017).

4.5. Doziranje pripravaka s koprivom

EMA navodi doze korijena koprive kod pacijenata s BPH. Oralno se primjenjuje doza od 1,5 g korijena kao dekokt 3-4 puta dnevno te 450-750 mg suhog ekstrakta korijena 2-3 puta dnevno (HMPC, 2012). ESCOP navodi dnevne doze od 4-6 g korijena pripremljenog kao infuz, 300-600 mg ili 378-756 mg suhog ekstrakta te 4,5-7,5 i 15 mL tekućeg ekstrakta za terapiju BPH pacijenata faze I. i II. po Alkenu i faze II. i III. Prema Vahlensiecku (ESCOP, 2003).

Za koprivin list, ESCOP i EMA navode doze za internu i eksternu upotrebu. Kod odraslih, interno se primjenjuje dnevna količina od 8-12 g vodeno-alkoholnog ekstrakta lista podijeljeno u 2-3 doze, 3-5 g lijeka kao infuz tri puta dnevno te 15 mL svježe prešanog soka do tri puta dnevno. Commission E spominje doze za internu upotrebu od 2 do 5 g kao dekokt tri puta dnevno, svježe prešani sok 5-10 mL tri puta dnevno, 2-5 ml tekućeg ekstrakta tri puta dnevno te suhi ekstrakt 0,5-1,25 g tri puta dnevno. Eksterno se koriste svježi listovi koji se stavljaju na kožu u područje boli po 30 sekundi jednom dnevno. Commission E spominje i korištenje lista koprive kao kataplazme (Blumenthal, 1998; ESCOP, 2003; HMPC, 2012).

4.6. Interakcije sa lijekovima

Istraživanje koje je proveo Özen sa suradnicima je pokazalo da ekstrakt koprivina lista može djelovati inhibitorno na enizime citokrom P450 (Özen i sur., 2013). Jedno je istraživanje pokazalo da može djelovati sinergistički s diureticima i hipotenzivima. Pretjerana primjena koprive može dovesti do interakcije s antidijabeticimna, lijekovima za visoki ili niski krvni tlak, a može i potencirati dijelovanje lijekova koji djeluju kao depresori CNS. Ostale interakcije nisu zabilježene (HMPC, 2012).

4.7. Nuspojave

Nuspojave koje su prijavljene u ranije navedenim studijama, iako rijetke, uključuju alergijsku reakciju, osip na koži, žgaravicu, osjećaj sitosti i dijareja. Nakon konzumacije čaja od listova koprive, jedna je studija zabilježila slučaj ginkeomastije u jednog muškarca i galaktoreje u jedne žene (Williamson i sur., 2015). Commission E ne spominje ni jednu nuspojavu korištenjem pripravaka korijena ili lista koprive (Blumenthal, 1998). Pripravci od korijena koprive se generalno dobro podnose. U više studija o učinku korijena koprive na BPH, ispitano je preko 16000 pacijenata. Pojava nuspojava je bila manja od 5 % i to kao blage smetnje u želucu. Iako je preko 10000 pacijenata sudjelovalo u 5 različitih kliničkih studija o djelovanju lista koprive na osteoartritis, nuspojave je prijavilo samo 1,2-2,7 % ispitanika. Uglavnom su uključivale gastrointestinalne smetnje ili alergijske reakcije. U jednoj su studiji tri pacijenta prijavila slučaj meteorizma (ESCOP, 2003; Lexicomp Online, 2015).

4.8. Toksičnost

ESCOP navodi letalnu dozu vodenog ekstrakta koprive ispitane na miševima i ona je iznosila LD_{50} = 3,625 g/kg tjelesne mase (ESCOP, 2003). Jedno istraživanje je pokazalo da je etanolni ekstrakt lista koprive primjenjen na laboratorijskim štakorima i miševima nisko toksičan u dozama manjim od 2 g suhog lista po kg tjelesne mase. WHO spominje da je LD_{50} vodenog ekstrakta korijena nakon intravenozne aplikacije štakorima iznosila LD_{50} = 1,721 g/kg tjelesne mase, a oralna primjena ekstrakta korijena je bila podnošljiva do 1,310 g/kg tjelesne mase (www.who.int).

Kopriva je biljka koja se sa sigurnošću može koristiti. Javiti se mogu kontaktne alergije u osoba koje su alergične na ubode koprivom. Ingestija preparata koji sadrže korijen koprive može uzrokovati blage probleme i boleve u gastrointestinalnom traktu. Ustanovljeno je da istovremeno korištenje preparata koprive i diuretika povećava rizik od dehidracije i hipokalijemije (Jamison, 2003). Lexicomp navodi da su studije mutagenosti i karcinogenosti tekućeg ekstrakta koprive bile negativne. Trudnicama i dojiljama se ne preporuča korištenje preparata od koprive iako nema podataka koji bi upućivali na genotoksičnost i reproduktivnu toksičnost (Lexicomp Online, 2015).

4.9. Fitoreparati s koprivom u hrvatskim ljekarnama

Danas u ljekarnama možemo pronaći razne preparate od koprive koji su prisutni kao dodaci prehrani. Pampatea iz Koprivnice proizvodi čaj od lista i korijena koprive te čajne mješavine. Jadran galenski laboratorij u inventaru ima čaj koji sadrži koprivu, prigodno nazvan čaj za muškarce. Čajeve od lista i korijena koprive koji pomažu zdravlju prostate proizvode i Darvitalis, Biofarm, Suban i Naturavita. Etanolne ili vodene tinkture koje se preporučaju kod upale prostate i početnog stadija uvećane prostate proizvodi Suban, Tinktura, Dietpharm, Ekoherbalia i Soria-natural, a često sadrže i vrbovicu (*Epilobium pariflorum L.*), ružmarin (*Rosmarinus officinalis L.*) i majčinu dušicu (*Thymus serpyllum L.*). Vitapharma u prodaji ima tekući dodatak prehrani sa sladilom i koprivom. Neki proizvođači dodatake prehrani s koprivom imaju u obliku kapsula. Od najpoznatijih, u ljekarnama možemo pronaći kapsule s listovima koprive od tvrtke Natural Wealth i Koprovit forte od Dietpharma. Uroprostal kapsule od Diethparma, Prostamin tablete od kompanije Pharmacy Laboratories i UroVITA od Eurovite, primjeri su dodataka prehrani koji sadrže vitamine D, C i E. Biofarm proizvodi kapsule koje uz koprivu sadrže i jabučni ocat. U Uroprostal kapsulsma od Dietpharma se, uz ekstrakt korijena koprive, nalazi ekstrakt rajčice i ekstrakt plodova sabal palme (*Sabal palmetto*). Kapsule For Men od Yves Ponroy se preporučaju za jačanje spolne moći muškaraca, a uz ektrakte drugih biljaka, sadrže i koprivu. Urosal Lady tablete od Belupa su registrirane kao dodatak prehrani, a uz ekstrakt korijena koprive, sadrže ekstrakt lista medvjetke (*Arctostaphylos uva-ursi)* i ekstrakt zeleni zlatnice (Solidago virgaurea). Ekoherbalia proizvodi Laringo plus med koji sadrži med i tinkturu koprive, komorača (*Foeniculum vulgare*), jaglaca (*Primula vulgaris*) i bazge (*Sambucus nigra*) u kombinaciji s propolisom. Dietpharm na tržištu ima Floradix Kindervital, tonik s vitaminima, kalcijem i ekstraktom koprive i drugih blagotvornih biljaka koji se preporučuje djeci od 1 do 4 godine. Od ostalih preparata koji sadrže koprivu, u našim ljekarnama prisutni su razni šamponi, kreme, losioni i masti.

5. ZAKLJUČCI

Terapijski potencijal koprive ustanovljen je nekliničkim studijama kojima su dokazana antioksidacijska, protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Na temelju provedenih kliničkih istraživanja, kopriva se danas koristi za ublažavanje simptoma benigne hiperplazije prostate (BPH) i osteoartritisa, a služi i kod dijabetesa.

Dokazano je da koprivin korijen u pacijenata uzrokuje povećanje brzine prosječnog protoka mokraće i maksimalne brzine protoka mokraće. U većine pacijenata koji su bolovali od BPH, došlo je do značajnog smanjenja rezidualnog volumena, nokturije i poliurije.

Koprivin list se pokazao učinkovit u terapiji osteoartritisa i boli povezanom s reumom. Ekstrakt koprivinog lista uzrokovao je smanjen osjećaj boli i ukočenosti u zahvaćenom području, a djelovao je i protuupalno smanjujući razinu C reaktivnog proteina i IL-6.

Primjena koprive u osoba s dijabetesom dovodi do povišenih vrijednosti HDL, NO i superoksid dismutaze. Ekstrakt koprivina lista smanjuje razine glukoze uz gladovanje i postprandijalne glukoze. Novija istraživanja ukazuju na potencijal koprive u liječenju alergijskog rinitisa smanjujući broj eozinofila u nazalnom razmazu.

Potrebno je provesti daljnje kliničke studije koje će pružiti više znanstvenih dokaza o blagotvornom učinku koprive na ljudsko zdravlje i omogućiti njenu racionalnu primjenu u ljekarničkoj praksi.

6. LITERATURA

Alhmedi A, Haubruge E, Bodson B, Francis F. Aphidophagous guilds on nettle (*Urtica dioica*) strips close to fields of green pea, rape and wheat. *Insect Sci*, 2007, 14, 419-424.

Alergijski rinitis, 2013, https://www.plivazdravlje.hr, pristupljeno 17.9.2018.

Amiri Behzadi A, Kalalian-Moghaddam H, Ahmadi A. Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: A double blind, randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed*, 2016, 6, 686-695.

Bakhshaee M, Mohammad Pour AH, Esmaeili M, Jabbari Azad F, Alipour Talesh G, Salehi M, Noorollahian Mohajer M. efficacy of supportive therapy of allergic rhinitis by stinging nettle *(Urtica dioica)* root extract: a randomized, double-blind, placebo- controlled, clinical trial. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16, 112-118.

Bergfjord C, Mannering U, Frei K. M, Gleba M, Scharff A, Skals I. Nettle as a distinct Bronze Age textile plant. *Scient Rep*, 2012, 2, 664.

Blumenthal M, Busse WR, Klein J, Rister R, Hall T, Riggins C, Gruenwald J, Goldberg A. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council, 1998, str. 367-375.

Bonetti G, Tadeshci P, Meca G, Bertelli D, Manes J, Brandolini V, Maietti A. In vitro bioaccessibility, transepithelial transport and antioxidant activity of Urtica dioica L. phenolic compounds in nettle based food products. *Food Funct*, 2016, 7, 4222-4230.

Common nettle, 2007., www.gardenorganic.org.uk; pristupljeno 7.7.2018.

Czarnetzki B, Thiele T, Rosenbach T. Immunoreactive Leukotrienes in nettle plants *(Urtica urens). Int Arch Allergy Immunol*, 1990, 91, 43-46.

Sarah E. Edwards SE, da Costa Rocha I, Williamson E, Heinrich M. Phytopharmacy. An evidence-based guide to herbal medicinal products. John Wiley & Sons, 2015, str. 450-455.

ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP monographs. ESCOP-Thieme, 2003, str. 528-532.

Fu H, Chen S, Chen Ruei, Ding W, Kuo-Hurang L, Huang R. Identification of oxalic acid and tartaric acid as major persistent pain-inducing toxins in the stinging hairs of the nettle. *Ann Bot-London*, 2006, 98, 57-65.

Ghorbanibirgani A, Khalili A, Zamani L. The Efficacy of Stinging Nettle (Urtica Dioica) in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A randomized double-blind study in 100 patients. *Iran Red Crescent Me*, 2013, 15, 9-10.

Guil-Guerrero J, Rebolloso-Fuentes M, Torija Isasa M. Fatty acids and carotenoids from Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.). *J Food Compos Anal*, 2003, 111-119.

Gülçin I, Küfrevioglu Ö, Oktay M, Büyükokuroglu M. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol*, 2004, 90, 205-215.

Hansen C. Brennesselblätter-extrakt wirksam bie arthroseschmerzen. aktuelle ergebnisse einer multizentrischen anwendungsbeobachtung mit rheuma-hek. Der Allgemeinarzt, 1996, str. 654-657.

HMPC (Commitee on herbal medicinal products). Assesment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens L.*, their hybrids or their mixtures, radix. European Medicines Agency. London, 2012.

HMPC (Commitee on herbal medicinal products). Assesment report on *Urtica dioica* L., Urtica urens L., folium. European Medicines Agency. London, 2012.

Jacquet A, Girodet P, Pariente A, Forest K, Mallet L, Moore N. Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Res Ther*, 2009, doi:10.1186/ar2891.

Jamison J. Clinical guide to nutrition & dietary supplements in disease management, London, Churchill Livingstone, 2003, str. 665-667.

Joshi B, Mukhija M, Kalia A. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *Int Jour of Green Pharmacy*, 2014, 16, 201-207.

Jinous A, Razieh M. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L., *J Med Plants Res*, 2012, 46, 5714-5719.

Kianbakht S, Khalighi-Sigaroodi F, Dabaghian F. Improved glycemic control in patients with advanced type 2 diabetes mellitus taking Urtica dioica leaf extract: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Lab*, 2013, 59, 1071-1076.

Körpe D, İşerİ Ö, Sahin F, Cabi E, Haberal M. High-antibacterial activity of Urtica spp. seed extracts on food and plant pathogenic bacteria. *Int Jour of Food Sci and Nutrition*, 2012, 64, 355-362.

Lesinger I. Kućna biljna ljekarna, Rijeka, Biblioteka ljekovito bilje i zdravlje, 2006, str. 231-233.

LexicompOnline, 2015, http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/3750274, pristupljeno 16.9.2018.

Markić D, Kaštelan Ž, El-Saleh A, Španjol J. Benigna hiperplazija prostate- medikamentozno liječenje. *Med Flumin*, 2017, 53, 273-284.

Mittman P. Randomized, double-blind study of freeze-dried Urtica dioicain the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med*, 1990, 56, 44-47.

Mohammadnia Z, Hassani A. Effects of eight weeks aerobic excercise with consumption of nettle extract on hs-CRP in inactive middle-aged women with type II diabetes. *J Semnan Univ Med Sci*, 2017, 19, 56-63.

Namazi N, Esfanjani A, Heshmati J, Bahrami A. The effect of hydro alcoholic Nettle (Urtica dioica) extracts on insulin sensitivity and some inflammatory indicators in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind control trial. *Pak J Biol Sci*, 2011, 14, 775-779.

Namazi N, Tarighat A, Bahrami A. The effect of hydro alcoholic nettle (Urtica dioica) extract on oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15, 98-102.

Neugebauer W, Winterhalter P, Schrier P. 3-hydroxy-alpha-ionyl-beta-d-glucopyranosides from stinging nettles (*Urtica dioica* L.). *Nat Prod Lett* 1995, 6, 177–180.

Osteoartritis, 2018, https://www.plivazdravlje.hr, pristupljeno 31.8.2018.

Özen T, Korkmaz H. peroxidation in mice. *Phytomedicine*, 2003, 10, 405-415.

Ratnam D, Ankola D, Bhardwaj V, Sahana D, Ravi Kumar M. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*, 2006, 113, 189-207.

Rayburn K, Fleischbein E, Song J, Allen B, Kundert M, Leiter C, Bush T. Singing nettle cream for osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*, 2009, 15, 60-61.

Roschek B, Fink RC, McMichael M, Alberte RS. Nettle extract (Urtica dioica) affects key receptors and enzymes associated with allergic rhinitis. *Phytoter Res*, 2009, 7, 920-926.

Schafner W, Häfelfinger B, Ernst B. Ljekovito bilje kompendij. Rijeka, Leo-commerce, 2004, str. 282-283.

Spina M, Cuccioloni M, Sparapani L, Acciarr, S, Eleuteri A, Fioretti E, Angeletti M. Comparative evaluation of flavanoid content in assessing quality of wild and cultivated vegetables for human consuption. *J Sci Food Agr*, 2008, 88, 294-304.

Stinging nettle, 2011., http://www.ediblewildfood.com, pristupljeno 12.7.2018.

Tip 2 - dijabetes, 2013, http://www.zadi.hr, pristupljeno 11.9.2018.

Upton R. Stinging nettles leaf (Urtica dioica L.): Extraordinary vegetable medicine. *J Herb Med*, 2013, str. 9-38.

Urtica dioica Greater nettle, 2016., www.avogel.ch, pristupljeno 14.7.2018.

Urtica dioica Stinging nettle, 2011., www. gobotany.newenglandwild.org, pristupljeno 11.7.2018.

WHO (World Health Organization). WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 4, Radix urticae. World Health Organization, Geneva, 2009, str. 407-423.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Kopriva (*Urtica dioica* L.) stoljećima se koristila u kao lijek, prehrambeni proizvod, a pristuna je i u tekstilnoj industriji. Provedena znanstvena istraživanja ukazuju na koprivin terapijski potencijal koji se pripisuje njenom antioksidacijskom, protuupalnom i

imunomodulacijskom učinku. Primjenjuje se u terapiji i suzbijanju simptoma benigne hiperplazije prostate, osteoartritisa, dijabetesa i alergijskog rinitisa. S obzirom da su kliničke studije o koprivi dosta ograničene, i dalje se istražuje njeno djelovanje na zdravlje čovjeka. Danas se preparati od koprive mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama kao dodatak prehrani, a najčešće dolaze u obliku čaja, kapsula, tinktura, šampona za kosu, krema, losiona i masti.

Stinging nettle (*Urtica dioica* L.) is used for several ceturies as a medicine, food and in the textile industry. Research on nettle showed its therapeutic potential in term of antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory activities. Nettle is used in therapy of benign prostate hyperplasia, osteoarthritis, diabetes and allergic rhinitis. Clinical trials on nettle are limited and more research is being done in that regard. Nettle as a food supplement is found in pharmacies and special dispensaries as tea, capsules, tincture, hair shampoo, cream, lotion and ointment.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakognoziju
Trg Marka Marulića 20, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Kopriva u suvremenoj fitofarmaciji

Josip Barilar

SAŽETAK

Kopriva (*Urtica dioica* L.) stoljećima se koristila u kao lijek, prehrambeni proizvod, a pristuna je i u tekstilnoj industriji. Provedena znanstvena istraživanja ukazuju na koprivin terapijski potencijal koji se pripisuje njenom antioksidacijskom, protuupalnom i imunomodulacijskom učinku. Primjenjuje se u terapiji i suzbijanju simptoma benigne hiperplazije prostate, osteoartritisa, dijabetesa i alergijskog rinitisa. S obzirom da su kliničke studije o koprivi dosta ograničene, i dalje se istražuje njeno djelovanje na zdravlje čovjeka. Danas se preparati od koprive mogu naći u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama kao dodatak prehrani, a najčešće dolaze u obliku čaja, kapsula, tinktura, šampona za kosu, krema, losiona i masti.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 56 stranica, 11 slika, 8 tablica i 45 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kopriva, *Urtica dioica*, benigna hiperplazija prostate, osteoartritis, dijabetes, alergijski rinitis

Mentor: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redovita profesoirica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Marija Kindl, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach Rojecky, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacognosy
Trg Marka Marulića 20, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Nettle in modern phytopharmacy

Josip Barilar

SUMMARY

Stinging nettle (*Urtica dioica* L.) is used for several ceturies as a medicine, food and in the textile industry. Research on nettle showed its therapeutic potential in term of antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory activities. Nettle is used in therapy of benign prostate hyperplasia, osteoarthritis, diabetes and allergic rhinitis. Clinical trials on nettle are limited and more research is being done in that regard. Nettle as a food supplement is found in pharmacies and special dispensaries as tea, capsules, tincture, hair shampoo, cream, lotion and ointment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 56 pages, 11 figures, 8 tables and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Nettle, *Urtica dioica*, benign prostate hyperplasia, osteoarthritis, diabetes, allergic rhinitis

Mentor: **Sanda Vladimir-Knežević**, **Ph.D.** */Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sanda Vladimir-Knežević**, **Ph.D.** */Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Kindl, **Ph.D.** */Assistant,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, **Ph.D.** */Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.