



Uva ursina

Arctostaphylos uva-ursi

Nome botanico

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. (*Ericaceae*)

Parti usate

Foglie.

Componenti principali

Glucosidi idrochinonici: arbutina, metilarbutina. Triterpeni (acido ursolico e oleanico, uvaolo, lupeolo). Flavonoidi. Tannini. Acidi organici.

Attività farmacologica

Azione antisetica e antiinfiammatoria delle vie urinarie.

Impiego clinico

Infiammazione e infezione delle vie urinarie. Cistiti e uretriti.

Controindicazioni

È controindicato per le persone che soffrono di disturbi renali. L'Uva ursina è controindicata in gravidanza, allattamento e in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Nessuna nota.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

I preparati di Uva ursina possono conferire alle urine una leggera colorazione bruno-verde e a causa dell'elevato contenuto in tannini, dosi elevate di preparati a base di Uva ursina possono provocare irritazione gastrica.

Note Bibliografiche

Composizione

I componenti principali dell'Uva ursina sono rappresentati da glucosidi idrochinonici, principalmente arbutina (in genere presente in percentuale variabile compresa tra 5-15%) e metilarbutina (<4%), insieme a piccole quantità di idrochinone libero¹. Inoltre la droga contiene derivati triterpenici, come l'acido ursolico e oleanico, l'uvaolo ed il lupeolo; flavonoidi, principalmente glucosidi della quercetina, isoquercitrina ed iperina; gallo-tannini², tannini catechici e gallato di arbutina; acido gallico, galloilarbutina; acidi organici.

Farmacocinetica

L'arbutina, il principale costituente dell'Uva ursina foglie, viene assorbita rapidamente dopo somministrazione orale della sostanza pura o del tè a base di foglie di Uva ursina o di preparati equivalenti. L'escrezione urinaria di metaboliti fenolici avviene nell'arco di poche ore, con una concentrazione massima durante le prime 6 ore e circa il 70% è stato ritrovato nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e solfidrico³.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività farmacologiche e terapeutiche descritte per l'Uva ursina sono:

Medicina popolare. Nella medicina popolare e tradizionale l'Uva ursina è utilizzata da oltre 1000 anni per l'azione astringente dell'acido tannico e per l'azione antisettica delle vie urinarie grazie al

¹ Sticher O, Soldati F, Lehmann D. High-performance liquid chromatographic separation and quantitative determination of arbutin, methylarbutin, hydroquinone and hydroquinone-monomethylether in *Arctostaphylos*, *Bergenia*, *Calluna* and *Vaccinium* species (author's transl). *Planta Medica* 1979; 35: 253-61.

² Wahner C, Schonert J, Friedrich H. Knowledge of the tannin contained in leaves of the bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* L). *Pharmazie* 1974; 29: 616-7.

³ "Bearberry leaves and preparations made from them are traditionally used for urinary tract infections. The urinary excretion of arbutin metabolites was examined in a randomized crossover design in 16 healthy volunteers after the application of a single oral dose of bearberry leaves dry extract (BLDE). There were two groups of application using either film-coated tablets (FCT) or aqueous solution (AS). The urine sample analysis was performed by a validated HPLC coolarray method (hydroquinone) and a validated capillary electrophoresis method (hydroquinone-glucuronide, hydroquinone-sulfate). The total amounts of hydroquinone equivalents excreted in the urine from BLDE were similar in both groups. With FCT, 64.8% of the arbutin dose administered was excreted; with AS, 66.7% was excreted ($p = 0.61$). The maximum mean urinary concentration of hydroquinone equivalents was a little higher and peaked earlier in the AS group versus the FCT group, although this did not reach statistical significance (Cur max = 1.6893 micromol/ml vs. 1.1250 micromol/ml, $p = 0.13$; tmax (t midpoint) = 3.60 h vs. 4.40 h, $p = 0.38$). The relative bioavailability of FCT compared to AS was 103.3% for total hydroquinone equivalents. There was substantial intersubject variability. No significant differences between the two groups were found in the metabolite patterns detected (hydroquinone, hydroquinone-glucuronide, and hydroquinone-sulfate)." (Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, von Niecieck A, Wittig J, Krähmer N, Glöckl I, Veit M. Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uva-ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *J Clin Pharmacol.* 2002 Aug; 42(8):920-7.)

contenuto dell'arbutina e della metilarbutina, e trova indicazione nel trattamento di diverse affezioni infiammatorie delle vie urinarie (cistopieliti, cistiti catarrali e muco purulente, uretriti, fermentazioni ammoniacali delle urine)⁴. La tradizione popolare italiana inoltre attribuisce all'Uva ursina anche un'azione benefica sui catarrhi della cistifellea⁵.

Attività antisetica e antiinfiammatoria delle vie urinarie. Le foglie di Uva ursina sono note ed utilizzate per la loro attività disinfettante urinaria⁶. L'azione antibatterica è principalmente legata all'idrochinone (HQ). Questo composto origina a seguito dell'idrolisi dell'arbutina e della metilarbutina, e viene coniugato nel fegato a glucuronide e solfato, successivamente liberato di nuovo nelle urine dove svolge la sua azione antisetica. Studi condotti al fine di definire il metabolismo dell'arbutina nell'organismo umano hanno dimostrato che a seguito della somministrazione orale di arbutina in un volontario sano, solo una piccola parte di HQ libero viene escreto con le urine, mentre il 70% si ritrova come HQ-glicuronide e HQ-solfato. L'incubazione delle urine con sospensioni batteriche (p.e. *E.coli*) produce invece rilevanti quantità di HQ libero, evidenziando la capacità dei batteri di deconiugare l'HQ-glicuronide e HQ-solfato con liberazione di idrochinone, il principio battericida della droga⁷. La liberazione di idrochinone è inoltre favorita dall'alcalinità dell'urina, che può essere ottenuta con dieta a base di verdure o con ingestione di agenti alcalinizzanti, quali il bicarbonato di sodio. È opportuno ricordare anche che il pH urinario tende a virare verso l'alcalinità in corso di infezione delle vie urinarie. L'idrochinone possiede una buona attività antimicrobica nei confronti di numerosi ceppi batterici frequentemente responsabili delle infezioni del tratto urogenitale, quali l'*Escherichia coli*, lo *Staphylococcus aureus*, ceppi di *Streptococcus*, la *Klebsiella pneumoniae*,

⁴ Benigni R, Capra C, Cattorini PE. *Piante medicinali: chimica, farmacologia e terapia*. Invernì & Della Beffa, Milano, 1962-1964: 1640-1648.

⁵ Della Loggia R. *Piante officinali per infusi e tisane. Uvae ursi folium*gs. Ed. OEMF Milano: 1993;510-512.

⁶ "Active principles of bearberry have been studied for several decades. **The drug Folium uvae-ursi is useful to the pharmaceutical industry... for its disinfective effect on the urinary tract which is derived from the content of phenolic glucosides.** This work is a part of the total evaluation of the drug from the point of view of contents of active principles, biogenesis, isolation, qualitative and quantitative differences during the vegetative period, and the changes during technological treatment and pharmacological activity of its active principles." (Jahodar L, Leifertova I, Lisa M. *Investigation of iridoid substances in Arctostaphylos uvae-ursi*. *Pharmazie*1978; 33: 536-7).

⁷ "Bearberry leaves and preparations made from them are traditionally used for urinary tract infections. **The urinary excretion of arbutin metabolites was examined in a randomized crossover design in 16 healthy volunteers after the application of a single oral dose of bearberry leaves dry extract (BLDE).** There were two groups of application using either film-coated tablets (FCT) or aqueous solution (AS). The urine sample analysis was performed by a validated HPLC cool array method (hydroquinone) and a validated capillary electrophoresis method (hydroquinone-glucuronide, hydroquinone-sulfate). The total amounts of hydroquinone equivalents excreted in the urine from BLDE were similar in both groups. With FCT, 64.8% of the arbutin dose administered was excreted; with AS, 66.7% was excreted ($p = 0.61$). The maximum mean urinary concentration of hydroquinone equivalents was a little higher and peaked earlier in the AS group versus the FCT group, although this did not reach statistical significance (Cur max = 1.6893 micromol/ml vs. 1.1250 micromol/ml, $p = 0.13$; tmax (t midpoint) = 3.60 h vs. 4.40 h, $p = 0.38$). The relative bioavailability of FCT compared to AS was 103.3% for total hydroquinone equivalents. There was substantial intersubject variability. No significant differences between the two groups were found in the metabolite patterns detected (hydroquinone, hydroquinone-glucuronide, and hydroquinone-sulfate)." (Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, von Niecieck A, Wittig J, Krähmer N, Glöckl I, Veit M. *Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of Arctostaphylos uvae ursi extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans*. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(8):920-927).

l'*Enterobacter*, la *Pseudomonas aeruginosa*, il *Proteus mirabilis* e *vulgaris*, *Candida albicans*⁸. Inoltre è stata dimostrata per le foglie di Uva ursina un'attività antiinfiammatoria nei confronti di diversi agenti irritanti⁹. Di questa attività sembra essere coinvolta l'arbutina che ha mostrato di potenziare anche l'attività antinfiammatoria del desametasone¹⁰, del prednisone¹¹ e dell'indometacina in somministrazione parenterale¹², ma il meccanismo attraverso il quale esplica questa attività non è ancora noto. L'attività antinfiammatoria dell'Uva ursina risulta senz'altro utile nelle condizioni di flogosi della mucosa vescicale ed urinaria. Esperimenti *in vivo* mostrano per un estratto acquoso di Uva ursina foglie somministrato per via i.p. a 10 ratti maschi in un'unica somministrazione di 50 mg/kg di peso corporeo, un aumento del volume di urina nei ratti trattati con l'estratto significativamente superiore già dalla quarta all'ottava ora dopo la somministrazione, rispetto a quello dei controlli ed è stato paragonabile al volume dopo trattamento con idroclorotiazide, un farmaco diuretico¹³.

Altre attività. L'Uva ursina ha attività antitirosinasi¹⁴ e inibisce in maniera evidente la sintesi di melanina. L'attività è da riferire all'idrochinone, che risulta essere un inibitore della sintesi della melanina^{15,16}. L'Uva ursina trova pertanto impiego in campo cosmetologico nel trattamento delle discromie cutanee con iperproduzione di melanina (macchie brune della pelle). Infine, l'Uva ursina svolge grazie al contenuto di tannini, effetti antidiarroici, astringenti ed antiflogistici. Come è noto i

⁸ *Le monografie tedesche* Vol. 4°;1996. Schede fitoterapiche del Ministero della Sanità di Germania. Commissione E. Ufficio sanitario Federale (BGA) versione italiana tradotta e commentata da Rocco Longo.

⁹ Shipochiliev T, Farmadjiev G. Spectrum of the antiinflammatory effect of *Arctostaphylos uva ursi* and *Achillea millefolium* L. *Probl Vutr Med* 1984; 12: 99-107.

¹⁰ Matsuda H, Nakamura S, Tanaka T, Kubo M. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. V. Effect of water extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on the antiallergic and antiinflammatory activities of dexamethasone ointment. *Journal of Pharmaceutical Society of Japan* 1992; 112: 673-7.

¹¹ Kubo M, Ito M, Nakata H, Matsuda H. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. I. Combined effect of 50% methanolic extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) and prednisolone on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 1990; 110: 59-67.

¹² Matsuda H, Tanaka T, Kubo M. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. III. Combined effect of arbutin and indomethacin on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 1991; 111: 253-8.

¹³ Matsuo K, Kobayashi M, Takuno Y, Kuwajima H, Ito H, Yoshida T. Anti-tyrosinase activity constituents of *Arctostaphylos uva-ursi*. *Journal of the Oharmaceutical Society of Japan* 1997; 117: 1028-32.

¹⁴ Matsuo K, Kobayashi M, Takuno Y, Kuwajima H, Ito H, Yoshida T. Anti-tyrosinase activity constituents of *Arctostaphylos uva-ursi*. *Journal of the Oharmaceutical Society of Japan* 1997; 117: 1028-32.

¹⁵ "Effects of 50% methanolic extract (U-ext) from the leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on melanin synthesis were investigated in vitro... **These results suggest that the bearberry leaf was found to be an effective inhibitor of the production of melanin.**" (Matsuda H, Nakamura S, Shiimoto H, Tanaka T, Kubo M. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. IV. Effect of 50% methanolic extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on melanin synthesis. *Journal of Pharmaceutical Society of Japan* 1992; 112: 276-82).

¹⁶ *Le monografie tedesche* Vol. 4°;1996. Schede fitoterapiche del Ministero della Sanità di Germania. Commissione E. Ufficio sanitario Federale (BGA) versione italiana tradotta e commentata da Rocco Longo.

tannini possiedono proprietà denaturanti le proteine ed i precipitati proteici formano una pellicola superficiale poco permeabile che protegge le mucose infiammate sottostanti. Recentemente è stata mostrata *in vitro* per un estratto di Uva ursina foglie, una inibizione della lipasi pancreatica, enzima chiave per l'assorbimento di trigliceridi con la dieta¹⁷.

Tollerabilità. Da studi tossicologici l'Uva ursina risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali alle dosi terapeutiche. Recenti studi escludono effetti genotossici dell'estratto di Uva ursina e dell'arbutina sia *in vitro* (Ames-test) che *in vivo* (test del micronucleo)^{18,19}. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia alcuni AA. riferiscono una possibile azione sulla muscolatura uterina²⁰, per cui è opportuno in questi casi non utilizzare il prodotto.



¹⁷ "Pancreatic lipase (triacylglycerol acylhydrolase, EC 3.1.1.3) is a key enzyme for the absorption of dietary triglycerides. Interference with fat hydrolysis results in the reduced utilization of ingested lipids, therefore inhibition of lipases decreases fat absorption. Extracts from 106 species of medicinal plants, vegetables and fruits were screened for **potential lipase inhibitory activity**. p-Nitrophenylpalmitate and 5-bromo-4-chloro-3-indoxylpalmitate were used as substrates in an *in vitro* test with crude porcine pancreatic lipase. **Bearberry (Arctostaphylos uva-ursi)**, garden pea (*Pisum sativum*), Norway spruce (*Picea abies*) and large-leaved lime (*Tilia platyphyllos*) extracts were **the most active**. Additionally, the activity of selected extracts with removed polyphenols was measured. **Extracts of bearberry**, garden pea and large-leaved lime are **a promising source for developing functional foods or isolating active compounds**." (Slanc P, Doljak B, Kreft S, Lunder M, Janes D, Strukelj B. Screening of selected food and medicinal plant extracts for pancreatic lipase inhibition. *Phytother Res*. 2009 Jun; 23(6):874-7.)

¹⁸ "Metabolism of arbutin from *Uvae Ursi*-extracts in humans". CP Siegers et al, *Pharm Pharmacol Lett* 7 (1997) 2/3: 90-92.

¹⁹ Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth., *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phytotherapy Res* 1999; 13:222-5.

²⁰ "Handbook of medicinal herbs." Duke JA., Boca Raton: CRC, 1985.