

Herbální přípravky používané při léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.¹, PharmDr. Lucie Sosvorová^{1,2}, Mgr. Petra Mikšátková²

¹Endokrinologický ústav, Praha

²Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

Živý zájem o fytofarmaka pro léčbu benigní hyperplazie nebo karcinomu prostaty jak v Evropě, tak v Severní Americe, může být přičten intenzivní reklamě a snadnému přístupu k těmto přípravkům a také negativním zkušenostem pacientů s nežádoucími účinky standardní léčby. Existuje řada rostlinných léčiv s různými typy mechanismu působení. Nejčastěji jsou předepisovány přípravky s extrakty ze *Sereona repens*. Herbální přípravky dostupné na domácím trhu jsou stručně charakterizovány.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, symptomy dolních močových cest, fytoterapie, herbální přípravky.

Herbal drugs for the treatment of symptoms of benign prostatic hyperplasia

A revival of interest in phytotherapeutic agents for the treatment of benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma, both in Europe and North America, can be ascribed to an intensive propagation and to an easy access to these drugs and especially to a the patients' dissatisfaction with the adverse effects of the medical alternatives. There exists a handful of herbal drugs with various types of mechanisms of action. One of the most frequently prescribed and studied such agents is *Sereona repens* extract. Those, which are available on the inland market are briefly characterised here.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, phytotherapy, herbal drugs.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 239–244

Úvod

Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty (BPH) disponuje řadou osvědčených léčiv z kategorie alfa-blokátorů nebo inhibitorů steroidní 5α-reduktázy. Alfa-blokátory (doxazosin, prazosin, terazosin a uroselektivní alfa-blokátory alfuzosin, tamsulosin a silodosin) působí přes alfa-adrenergní receptory a zlepšují symptomy BPH poměrně rychle, inhibitory 5α-reduktázy (dutasterid, finasterid) blokují ireverzibilní konverzi testosteronu na androgenně účinnější dihydrotestosteron a mají pomalejší nástup účinnosti, ale mohou zmenšovat velikost prostaty a měnit průběh onemocnění. Podpůrný a především preventivní význam má i celá řada

látek, které můžeme označit jako nutraceutika, např. vitaminy, prvky (Se, Zn), omega-3-mastné kyseliny apod.

Na trhu je také řada komerčně úspěšných přípravků rostlinného původu odvozených většinou z klasické nebo tradiční etnografické medicíny. Ty jsou preferovány některými pacienty jednak pod vlivem intenzivní reklamy, jednak pod vlivem nedůvěry v moderní medicínu. Uvádí se, že až třetina pacientů s karcinomem prostaty užívá herbální přípravky (1, 2). Účinnost fytofarmak je sice výrobci deklarována, ale dosud jsou pro ni důkazy značně omezené. Účinek není většinou nijak standardizován. To je také jedním z důvodů,

proč Americkou urologickou asociací (3) a také evropskou EAU (3) pro léčbu benigní hyperplazie prostaty doporučována nejsou.

S otázkou vhodnosti a účinnosti herbálních léčiv ze strany pacientů se urolog setkává poměrně často. I když některé studie uznávají příznivý účinek fytofarmak na zlepšení příznaků benigní hyperplazie prostaty za blízky účinku finasteridu, není cílem této práce jejich propagace, ale protože jejich výběr na našem trhu je poměrně široký a některá se v seznamu registrovaných léčiv pro svůj charakter potravinového doplňku ani neobjevují, je naší snahou podat zde o nich stručný přehled ke snazší orientaci v tomto terénu.

Tabulka 1. Herbální přípravky užívané při BPH

Herba	Hlavní komponenty	Forma	Poznámka – účinek
<i>Epilobium parviflorum</i>	oenotein B		
Flavonoidy, deriváty β-sitosterolů, kyselina gallová, chlorogenová, ellagénová; mastné kyseliny, třísloviny	čaj, kapsle	inhibice 5α-reduktázy	
<i>Sereona repens</i>	mastné kyseliny, fytosteroly – β-sitosterol, stigmasterol, campesterol	kapsle	inhibice 5α-reduktázy, antiproliferativní, protizánětlivý, proapoptotický
<i>Pygeum africanum</i>	fytoosteroly	kapsle	slabý anti-estrogenní účinek – vliv na proliferaci buněk; inhibice 5α-reduktázy
<i>Cucurbita pepo</i>	fytoosteroly (β-sitosterol, campesterol, avenasterol, sitosterol, campestanol, ...) nebílíkovinné aminokyseliny	kapsle	antiproliferační účinek
<i>Urtica dioica</i>	flavonoidy; oddenky obsahují fytosteroly (β-sitosterol)		antiproliferační účinek

Alternativní terapie BHP

Pro zmírnění příznaků BPH je k dispozici pestrá škála různých přípravků herbálního původu a v jejich složkách byly prokazovány rozmanité účinky: jednak je to působení dané změnou rovnováhy v oblasti sexuálních steroidních hormonů jako je inhibice 5alfa-reduktázy, antiandrogenní působení a další agonistické nebo antagonistické účinky na steroidních receptorech nebo inhibice aromatázy, jednak obecnější účinky jako antioxidační působení, schopnost odstraňovat radikály, anti-bakteriální účinnost, protizánětlivý účinek daný inhibicí cyclooxygenázy-1 a -2 (COX-1 a COX-2) a tím i inhibicí katalýzy biosyntézy prostaglandinů a další protektivní mechanismy nebo antiproliferační působení spojené s inhibicí růstových faktorů. Dobrým zdrojem pro získání poznatků o složení a účincích herbálních přípravků určených k léčbě onemocnění prostaty jsou např. přehledy v Cochranově databázi (4, 5, 6).

Tyto účinky byly sice většinou bezpečně prokázány v pokusech in vitro nebo na zvířatech, ale klinické studie o účincích herbálních přípravků mají často značné metodické nedostatky jako je nedostatečná velikost souborů, krátce trvající sledování nebo nedostatečná standardizace, takže jejich váha pro medicínu důkazů je malá. To je také jedním důvodů, proč nejsou ani Americkou urologickou asociací (AAU) ani Evropskou urologickou asociací (EAU) doporučována k léčbě BPH (2). Fytoterapie je předmětem diskuzí v urologických kruzích, její význam je obecně brán na vědomí jako spíše empiricky podložený, ne však dostatečný z hlediska medicíny důkazů. Proto také jsou v platných směrnících příslušných společností pojímána fytofarmaka většinou jako potravinové doplňky.

Přehled hlavních fytofarmak pro terapii BPH

V tradičním lidovém léčitelství a v etnomedicíně byla používána řada přípravků rostlinného původu. Některé hlavní z těch, které byly studovány v experimentu i klinicky, jsou uvedeny dále. Přehled je v tabulce 1, tabulka 2 pak podává přehled o složení a formě těch, které jsou u nás registrovány nebo jsou dostupné jen jako potravinové doplňky.

Serenoa repens – plody trpasličí palmy plazivé *Sabalís serrulata* (saw palmetto) (*sabalís serrulati fructus*)

Serenoa repens extrahovaná z plodů zakrslé americké palmy, pocházející z bažin jihovýchodního pobřeží USA, je nejčastější fytofarmak

kum užívané v léčbě příznaků BPH (7). Evropská studie z r. 1996 zjistila dokonce, že víc než polovina urologů v Německu preferovala *Serenou* před farmaky používanými k léčbě BPH (8). O klinických účincích existuje několik desítek studií, které se shodují v tom, že muži užívající *Serenoa repens* udávají proti placebo zlepšení symptomů dolních močových cest (LUTS) včetně nykturie a močového průtoku. Zlepšení symptomů BPH bylo srovnatelné s účinky finasteridu (9) nebo s účinky tamsulosinu (10).

Extrakty *Serenoa repens* jsou k dostání po celém světě, některé jsou registrovány jako léčiva, jiné jsou na trhu jako potravinové doplňky. Chemická analýza zatím zjistila 144 parou extrahovatelných látek, ale u více než stovky z nich nebyla dosud zjištěna jejich struktura (11). Droga obsahuje steroidy (beta-sitosterol a jeho estery, beta-sitosterol-3-O-myristát), flavonoidy (isoquercitrin, kamferol-3-O-glykosid, rhoifolin), ve vodě rozpustné polysacharidy (galaktoarabany s uronovou kyselinou) a mastné kyseliny (kyselina stearová, palmitová, olejová).

Účinek extraktu je dán více mechanismy včetně antiandrogenního působení, účinku protizánětlivému a protiedemovému, modulace prolaktinového signálu a antiproliferačního a proapoptického účinku daného inhibicí růstových faktorů (12). *Serenoa repens* inhibuje oba izoenzymy steroidní 5alfa-reduktázy, je duálním inhibitorem cyklooxygenázy a lipooxygenázy (13). Dále působí antiestrogením efektem a významně protizánětlivě.

Směrnice Evropské asociace urologů přiznávají extraktu *Serenoa repens* příznivý účinek na nykturii, ale nedávají jasné doporučení k léčbě LUTS (14) vzhledem k heterogenitě přípravků a metodickým chybám studií zahrnutých do metaanalýzy (6). Někteří autoři uvádějí zlepšení erektilní dysfunkce a snížení komplikací, zvláště krvácení, po transuretrální resekci prostaty (15). Kombinace s jinými rostlinnými přípravky vykazují synergické působení. Nežádoucí účinky asociované s podáváním *Serenoa repens* jsou málo časté, nezávažné a podobné těm, které byly zaznamenány u kontrolních skupin na placebo. Uvádí se mírná abdominální bolest, průjem, nauzea, bolesti hlavy, pokles libida a rinitis (16, 13).

Pygeum africanum – extrakt z kůry slivoně africké *Pygeum africanum* je označován někdy jako tadenan

Pygeum africanum může být považováno za vhodnou volbu pro léčbu nejen BPH, ale i prostatitidy a karcinomu prostaty, zvláště v kombinaci s dalšími herbálními přípravky, zejména *Serenoa repens* (17). Ze starších studií však nebylo

možno vyvodit jednoznačný obraz o účinnosti a bezpečnosti této drogy (9). Novější metaanalýza (4) ukázala, že muži užívající *P. africanum* udávali dvakrát častěji zlepšení LUTS než muži na placebo. Nykturie byla snížena o 19 %, zbytkový objem moči o 24 % a maximum průtoku moči bylo zvýšeno o 23 %. Nežádoucí účinky byly mírné a srovnatelné s placebem.

Z extraktu kůry bylo identifikováno zatím několik potenciálně účinných látek, ale mechanismy jejich působení je třeba ještě blíže zkoumat. Droga obsahuje především fytosteroly (beta-sitosterol a jeho deriváty), mastné kyseliny, alkoholy a další pentacyklické terpeny. Pozornost vzbudily dvě látky, atrarová kyselina a N-butybenzensulfonamid (NBBS), které působí na androgenních receptorech jako úplný a selektivní antagonist. NBBS se váže na androgenní receptor a inhibuje jeho translokaci do buněčného jádra, neváže se však na estrogenní nebo kortikoidní receptory. NBBS snižuje endogenní expresi PSA a růst lidských buněk karcinomu prostaty (17, 18, 19). *P. africanum* má antiproliferační a apoetické účinky na fibroblasty a myofibroblasty prostaty, nikoli však na její hladké svalstvo. Mechanismus působení zahrnuje downregulaci TGFβ-1 a inhibici specifického signálu FGF-2 (20). V tkáňové kultuře buněk karcinomu prostaty LNCaP indukoval extrakt *P. africanum* apoptózu a působil příznivě na receptory pro steroidní hormony a u citlivých myších kmenů TRAMP snižoval incidenci karcinomu prostaty na polovinu proti kontrolním myším (21). *P. africanum* inhibuje proliferaci fibroblastů závislou na růstových faktorech (22).

Epilobium parviflorum – vrbovka malokvětá

Extrakt z *Epilobium parviflorum* Schreb. se používal jako složka rostlinných léčiv tradiční medicíny ve střední Evropě pro terapii dolních močových cest. Je složkou některých komerčních fytofarmak, ale jeho biologická účinnost není přesněji známa.

Různé extrakty *Epilobia* obsahují vysoký obsah makrocyclických taninů, zejména oenoteinu B, flavonoidy myrcetin, kvercetin, kamferol a jejich glykosidy v rozličném poměru v různých přípravcích z *Epilobium*. Sledována byla jejich anti-oxidační kapacita, protizánětlivá účinnost (inhibice COX), agonistický a antagonistický efekt na steroidních receptorech a inhibice aromatázy. Význačný byl mechanismus blokující produkci prostaglandinů a antioxidační aktivita srovnatelná s askorbovou kyselinou (23, 24, 25). Protizánětlivá účinnost je dána vysokým obsahem oenoteinu B (20–35 % v extraktu proti jen asi 2 % flavonoidů), který inhibuje

Tabulka 2. Fytofarmaka pro léčbu onemocnění prostaty dostupná na domácím trhu

Přípravek	Hlavní složka	Další herbální složky	Poznámka	Cena v Kč/měsíc užívání
Výrobce				
Prostamol Uno® Berlin Chemie	Serona repens 320 mg		registrován bez receptu	283
Prostakan Mono® Schwabe GmbH	Serona repens 160 mg		registrován ve volném prodeji	241
Prostakan Forte® Schwabe GmbH	Serona repens 160 mg	Urtica dioica 120 mg	registrován ve volném prodeji	346
Capistan® P. Fabre Med	Serona repens 160 mg		registrován na recept	218
Prostax® Svus Pharma a.s. Hradec Králové	Serona repens 160 mg	P. africanum 30 mg, U. dioica 50 mg, C. pepo 100 mg, Ep. parviflorum 50 mg	AISPL parafarmaka	572
GS Triomen Quattro® Green Swan	Serona repens 160 mg	P. africanum 50mg, U. dioica, C. pepo	neuveden v AISLIP	450
Prostata formula® MedPharma s.r.o.	Serona repens 187,5 mg	P. africanum 15 mg, U. dioica 50 mg, C. pepo 50 mg	neuveden v AISLIP	193
Prosta-Urgenin® Madaus GmbH			neuveden v AISLIP	193
Spalda sabal® Scheffler GmbH	Serona repens 160 mg nebo 320 mg		registrován na recept	613
Di-prostan® Urocont s.r.o.	Pygeum africanum 100 mg	Urtica dioica 50 mg	AISPL parafarmaka	225
No-prostal® Urocont s.r.o.	Serenoa repens 310 mg		AISPL parafarmaka	210
Prostafit plus® Medinterra Brno	Výtěžek z tykve olejnaté		AISPL parafarmaka	
Prostalan Quattro® Favea s.r.o.	Serenoa repens 300 mg	Urtica dioica 300 mg	neuveden v AISLP	285
Prostasun® Valosun	Gingo Biloba 15 mg, Paulinia cupana 25 mg, Thea chinensis 15 mg, Panax ginseng 20 mg, Urtica dioica 10 mg, Muira puama 20 mg, Pygeum africanum 25 mg		AISPL parafarmaka	185
Proval gtt.® Valosun		Calendula officinalis, Echinacea angustifolia, Epilobium parviflorum	AISPL parafarmaka	
Proval EPI forte® Valosun	Epilobium parviflorum 160 mg	Serenoa repens 115mg, Pygeum africanum 30mg	AISPL parafarmaka	506
SWISS Mini Palma® Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa serulata 500 mg		AISPL parafarmaka	272
SWISS Zdravá Prostata® Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa repens 80 mg	Pygeum africanum 15 mg	AISPL parafarmaka	415

S výjimkou Prostamolu Uno jsou registrované přípravky jen na recept. Cena v Kč/měsíc užívání je doporučená cena, která se může lokálně anebo časem měnit.

hyaluronidázu, lipooxygenázu a myeloperoxidázu (26) a také 5alfa-reduktázu (27).

Cucurbita pepo – tykev obecná (dýně)

Používá se dýňový olej lisovaný ze semen některých vyšlechtěných druhů tykve (dýně oranžová, dýně olejná) z vysušených, semletých a opražených jader. Dýňový olej lisovaný za studena s jeho typickou zelenou barvou je vzácnější. Olej

z opražených jader má tmavě červené až hnědé zabarvení a oříškovou vůni a chuť. Vyznačuje se vysokým obsahem zinku, nenasycených kyselin a z vitamínů vitaminu E. Obsahuje také aminokyseliny, karoten, stopové prvky, vitaminy skupiny B, C a minerální látky – vedle zinku hořčík, vápník, draslík, železo a fosfor. Pro léčbu příznaků BPH se dýňový olej používá většinou v kombinaci s jinými přípravky jako je *Serenoa a Pygeum*.

Účinky byly testovány na potkanech s hyperplazií prostaty indukovanou testosteronem. Dýňový olej v dávce 4 mg/100 g váhy významně inhiboval růst prostaty (28). Vedlejší účinky jsou vzácné a mírné.

Urtica dioica – kopřiva dvoudomá

Účinky této drogy byly ověřeny prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a place-

bem kontrolovanou studií na 620 pacientech s BPH trvajících 18 měsíců (29). Osmdesát procent pacientů léčených extraktem z kořene kopřivy *Urtica dioica* ohlásilo zlepšení LUTS proti 16% probandů na placebo, u léčených se snížil objem reziduální moči na polovinu, zatímco u kontrolní skupiny se neměnil. Hladiny PSA a testosteronu zůstaly nezměněné u obou skupin. Mírný, asi 10% pokles objemu prostaty byl zjištěn u skupiny léčené extraktem, nikoli však u skupiny s placebem. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí vedlejší účinky.

Také novější studie doporučují Urticu v kombinaci s dalšími herbálními přípravky k léčbě LUTS u pacientů s BPH a zdůrazňují nepřítomnost vedlejších účinků (30). Zvláště dobrá účinnost byla prokazována v kombinaci s extraktem *Serenoa repens* (31).

Kořen kopřivy obsahuje fytoosteroly beta-sitosterol a skopoletin. V pokusech na potkaních extrakt z kopřivy i čistý beta-sitosterol inhibovaly růst prostaty indukovaný testosteronem (32). Také další fytoosteroly stigmasterol-4-en-3-one, stigmasterol a campesterol obsažené v kořenech kopřivy mají vhodnou aktivitu pro léčbu příznaků BPH: inhibují membránovou Na⁺, K⁺ -ATPázu (33).

Hypoxis rooperi

Jde o hlízy africké rostliny zvané také africká brambora (African potato) nebo South African star grass. Obsahuje četné fytoosteroly. Významně podporuje imunitní systém a má mít příznivý zpomalující pochody stárnutí. *Hypoxis* mění aktivitu cytochromu p450 a tím může interferovat s účinky jiných léčiv. Extrakty z *Hypoxis rooperi* (steroly a steroliny) jsou užívány v etnoléčbě řady onemocnění, jako jsou artritida, nádory, chronický únavový syndrom, HIV-AIDS, lupus, roztroušená skleróza, psoriáza, tuberkulóza, virové infekce.

Pollinis siccae extract, extrakt z pylu

Extrakt pylu různých rostlin se používá v některých herbálních přípravcích pro zmírnění potíží při onemocněních prostaty, včetně prostatitidy. V Evropě a v USA byl uváděn na trh pod názvem Cernilton pyl ze žita (žito seté, *Secale cereale*). Směs extraktů několika druhů rostlinných pylů je označována jako Cernitin. Extrakt z pylu obsahuje rostlinné steroly. V žitném pylu je řada látek včetně cyklické hydroxamové kyseliny, která v prostatě inhibuje buněčný růst. K dalším účinným látkám patří stigmasterol a quercetin. Extrakt ze žitného pylu inhibuje tvorbu některých prozánětlivých prostaglandinů a leukotrienů.

Extrakt z pylu žita setého (*Secale cereale*) (Cernilton) byl srovnán v několika studiích ve své

účinnosti mírnit symptomy BHP s placebem a jak uvádějí Cochrane reviews (4) vykazuje účinek mírně zlepšující LUTS. Analýza studií však upozorňuje na jejich metodické nedostatky a tím i na nízkou přesvědčivost výsledků (4).

Závěr

Pro léčbu příznaků benigní hyperplazie prostaty je na trhu celá škála různých herbálních přípravků, které mají zlepšovat zejména příznaky syndromu dolních močových cest. Urologickými společnostmi však k léčbě BHP doporučovány nejsou pro nedostatečně prokazovaný účinek ve smyslu medicíny důkazů. Přesto jsou některými pacienty z různých důvodů užívány. K bližší orientaci o herbálních přípravcích, které jsou u nás na trhu, má sloužit předložený přehled.

Randomizované studie o použití *Serenoa repens*, ať již samotné nebo v kombinaci s jinými herbálními extrakty, prokázaly, že je účinnější v léčbě příznaků BHP a že je lépe snášena než jiná fytofarmaka. Užití *Serenoa repens* je možnou volbou pro zlepšení symptomů dolního močového traktu a ke zlepšení průtoku moči. *Pygeum africanum* a *Hypoxis rooperi* rovněž zlepšují LUTS, výsledky léčby se samotnou *Urtica dioica* nebo *Curcubita pepo* jsou méně přesvědčivé, v kombinaci s jinými fytofarmaky se však mohou dobře uplatnit jejich synergická působení. Finančně jsou fytofarmaka pro léčbu BPH výhodná, jsou dobře snášena a mají jen nepatrné vedlejších účinků. Pokud se vedlejší účinky vyskytnou, jsou vzácné a mírné. O použití fytofarmak k léčbě příznaků dolních močových cest lze uvažovat tam, kde pacient odmítá z nějakého důvodu léčbu standardními léčivy.

Poděkování: Přehled vznikl za podpory projektu IGA MZ ČR NT 13369–4.

Literatura

1. Chan JM, Elkin EP, Silva SJ, Broering JM, Latini DM, Carroll PR. Total and specific complementary and alternative medicine use in a large cohort of men with prostate cancer. *Urology*. 2005; 66(6): 1223–1228.
2. Boon H, Westlake K, Stewart M, et al. Use of complementary/alternative medicine by men diagnosed with prostate cancer: Prevalence and characteristics. *Urology*. 2003; 62: 849–853.
3. Juliao AA, Plata M, Kazzazi A, Bostanci Y, Djavan B. American Urological Association and European Association of Urology guidelines in the management of benign prostatic hypertrophy: revisited. *Curr Opin Urol*. 2012; 22(1): 34–39.
4. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5): CD001042.
5. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001044.
6. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD001423.
7. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006; 354(6): 557–566.
8. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*. 1996; 48(1): 12–20.
9. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*. 2000; 3(4A): 459–472.
10. Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(3): 879–886.
11. Rösler TW, Matusch R, Weber B, Schwarze B. Analysis of the hydrodistillate from the fruits of *Serenoa repens*. *Planta Med*. 2009; 75: 184–186.
12. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*. 2004; 172: 1792–1799.
13. Geavlete P, Multescu R, Geavlete B. *Serenoa repens* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2011; 3(4): 193–198.
14. Oelke M, Bachmann A, Descaseaux A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS. EAU online Guidelines. 2011, viz: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf.
15. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, Miclea F, Coman I, Ioiart I, Ambert V, Constantin T, Petrut B, Feciche B. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2011; 86(3): 284–289.
16. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf*. 2009; 32(8): 637–647.
17. Schleich S, Papaioannou M, Baniahmad A, Matusch R. Extracts from *Pygeum africanum* and other ethnobotanical species with antiandrogenic activity. *Planta Med*. 2006; 72(9): 807–813.
18. Papaioannou M, Schleich S, Roell D, Schubert U, Tanner T, Claessens F, Matusch R, Baniahmad A. NBBS isolated from *Pygeum africanum* bark exhibits androgen antagonistic activity, inhibits AR nuclear translocation and prostate cancer cell growth. *Invest New Drugs*. 2010; 28(6): 729–743.
19. Roell D, Baniahmad A. The natural compounds atraric acid and N-butylbenzene-sulfonamide as antagonists of the human androgen receptor and inhibitors of prostate cancer cell growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 332(1–2): 1–8.
20. Quiles MT, Arbós MA, Fraga A, de Torres JM, Reventós J, Morote J. Antiproliferative and apoptotic effects of the herbal agent *Pygeum africanum* on cultured prostate stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate*. 2010; 70(10): 1044–1045.
21. Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG, Besch-Williford C, Greenberg NM, MacDonald RS, Lubahn DB. Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer in vitro and in vivo. *Endocrine*. 2007; 31(1): 72–81.
22. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L. A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn*. 2007; 26(4): 458–463.
23. Steenkamp V, Gouws MC, Gulumian M, Elgorashi EE, van Staden J. Studies on antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *J Ethnopharmacol*. 2006; 103(1): 71–75.
24. Hevesi Tóth B, Blazics B, Kéry A. Polyphenol composition and antioxidant capacity of *Epilobium* species. *J Pharm Biomed Anal*. 2009; 49(1): 26–31.
25. Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemariam S, Kéry A. Antioxidant and antiinflammatory effect of *Epilobium parviflorum* Schreb. *Phytother Res*. 2009; 23(5): 719–724.
26. Kiss AK, Bazylko A, Filipek A, Granica S, Jaszewska E, Kiarszys U, Kośmider A, Piwowarski J. Oenothel B's contribution to the anti-inflammatory and antioxidant activity of *Epilobium* sp. *Phytomedicine*. 2011; 18(7): 557–560.

27. Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, Devaux P, Doucet B, Gourvest JF, Khemis B, Lang C, Legrand R, Lowinski M, Maquin P, Parent A, Schoot B, Teutsch G. Determination of oenothien B as the active 5- α -reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum*. *J Nat Prod*. 1996; 59(5): 490–492.

28. Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N. Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil. *J Med Food*. 2006; 9(2): 284–286.

29. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother*. 2005; 5(4): 1–11.

30. Bercovich E, Saccomanni M. Analysis of the results obtained with a new phytotherapeutic association for LUTS versus control. *Urologia*. 2010; 77(3): 180–186.

31. Lopatkin N, Sivkov A, Schläpke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U. Efficacy and safety of a combination of Sabal and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms—long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(4): 1137–1146.

32. Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 2011. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01197.x.

33. Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na⁺,

K(+) -ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med*. 1994; 60(1): 30–33.

Článek přijat redakcí: 23. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2012

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz



Komentář

Komentář k článku Stárka L, Sosvorová L, Mikšátková P. „Herbální přípravky používané při léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty“

Urol. praxi, 2012; 13(6): 239–244.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 244–246

Časopis *Urologie pro praxi* publikoval dosud dva přehledy o terapii benigní hyperplazie prostaty (BHP) herbálními přípravky (HP): Veselský Z. *Urol. praxi*, 2006; 5: 20–25, Porš J, et al. *Urol. praxi*, 2010; 1: 22–24. Třetí přehledová práce na toto téma je přesto zcela odůvodněná, protože HP pro léčbu BHP stále přibývají, a to ve formě parafarmak dostupných bez receptu. Současná práce obsahuje celkem 33 citací novějších prací, klinických i experimentálních. Cenný je také přehled HP dostupných v ČR na recept i jako parafarmaka. V tomto komentáři jsem se zaměřil na poznatky, které považuji pro objektivní názor na význam HP pro léčbu BHP z pohledu farmakologa za užitečné.

1. Je zásadní rozdíl mezi registrovaným lékem a parafarmakem

Lék schvaluje SÚKL, který pro jeho registraci vyžaduje průkaz účinnosti a kvalita každé jeho výrobní šarže musí být testována. Naproti tomu výrobu parafarmaka schvaluje Státní zdravotní ústav bez průkazu účinnosti a jeho kvalitu hodnotí pouze podle požadavků na potravinové doplňky.

Ve všech v ČR registrovaných lécích obsahujících HP pro léčbu BHP je obsažen zahuštěný extrakt z plodů *Serenoa repens*. Od 1. 7. 2012 byla u těchto léků zrušena částečná úhrada ZP z důvodů nedostatečného průkazu jejich terapeutické účinnosti. Předpis na recept byl však u těchto léků ponechán.

2. Extrakt z plodů *Serenoa repens* (SR) – angl. *Saw Palmetto*

Tento HP je ze všech HP pro léčbu BHP nejrozšířenější. Užívalo ho v roce 2006 asi 2,5 miliony Američanů (7) a všechny HP registrované pro léčbu BHP v ČR ho obsahují. V tomto extraktu bylo nalezeno 144 látek, z nichž více než 100 jsou látky dosud neidentifikované (11). V testech in vitro působí extrakt SR antiandrogenně, protizánětlivě a tlumí růst prostatických buněk. Skutečně účinné látky v SR při léčbě BHP však nejsou dosud známy (12). Americký lékopis (USP 28 – 2005) požaduje, aby extrakt SR obsahoval 75–95 % mastných kyselin a 0,2–0,5 % fytosterolů reprezentovaných betasitosterolem. Český lékopis (ČR 2009), který je překladem lékopisu Evropského, definuje pouze sušené plody SR, které mají obsahovat min. 11 % mastných kyselin a musí (kvalitativně) obsahovat betasitosterol. Je to definice spíše z rozpaků. Nelze souhlasit s tvrzením, že extrakt z plodů SR působí antiandrogenně pouze lokálně na úrovni prostaty bez účinku systémového na rozdíl od např. finasteridu, který snižuje objem prostaty, ale také systémovým účinkem snižuje libido a potenci. Extrakt SR naopak údajně potenci zvyšuje. I když starší klinické studie prokazují příznivý účinek SR na dysurické potíže u BHP (10), novější studie na úrovni požadavků EBM (medicíny založené na důkazech) tyto účinky neprokazují (6, 7). K negativní závěrům došla také novější, vysoce kvalitní studie (Barry MJ, et al. *JAMA* 2011; 306: 1344–1351), ve které byl podáván vysoce kvalitní přípravek SR firmy Madaus PROSTA-URGENIN (registrovaný jako lék též v ČR). Autoři podávali celkem 72 týdnů ve třech po 24 týdnech stoupajících dávkách 320, 640 a 960 mg za den (tj. 1, 2 a 3 kapsle za den) 176 mužům s BHP. Žádný symptom dysurických potíží BHP, včetně nykturie, nebyl v této studii SR v porovnání s placebovou skupinou 181 mužů ovlivněn.

3. *Pygeum africanum* (PA)

Je palma rostoucí v hornatých částech Afriky. Její kůra, která se z celého 40 m vysokého kmene olupuje, obsahuje v testech in vitro hodnocené látky s antiandrogenním účinkem, inhibitory růstových faktorů a inhibitory zánětů. Nověji byl z extraktu kůry PA kromě beta-sitosterolu izolován též N-BUTYLBENZENSULFONAMID (NBBS) – látka blokující androgenní receptor prostatických buněk in vitro. Jedná se o látku známou z průmyslové výroby plastů a původ NBBS v kůře PA je nejasný, stejně jako možnost terapeutického použití (17). Léčebný účinek extraktu PA v denních dávkách 50 mg prokazuje řada studií včetně jejich metaanalýzy z roku 2002 (5). Extrakt PA obsahuje např. francouzský lék TADENAN, který byl do roku 2010 registrován též v ČR. Nyní je tento extrakt obsažen pouze jako součást několika v ČR dostupných parafarmak. Problémem je zřejmě nedostatek suroviny – oloupáním kůry totiž tato vysoká palma hyne, a proto byla v některých afrických státech zařazena mezi chráněné rostliny ohrožené vyhubením (Porš, 2009).

4. Kořen kopřivy dvoudomé – *Radix urticae* (RU)

Tento kořen obsahuje ve vodě nerozpustné fytosteroly, především beta-sitosterol. V terapii BHP je RU používán ve formě suchého lihového extraktu. ČL 2009 obsahuje pouze list kopřivy, ve formě čajů je v našich lékárnách k dispozici pouze čaj s nadzemní částí kopřivy, která fytosteroly neobsahuje a není tudíž vhodná k léčbě BHP. Kořen kopřivy vzhledem k nerozpustnosti fytosterolů ve vodě k přípravě čajů vhodný není. Suchý lihový extrakt z kořene kopřivy je obsažen společně s extraktem se SR v registrovaném léku PROSTAKAN FORTE. Řada klinických prací (29, 30, 31) prokazuje příznivý účinek extraktu RU v léčbě příznaků HBP, který je přičítán zejména antiandrogenním účinkům fytosterolů (32), ale též inhibicí Na⁺K⁺ – ATPázy. Tento účinek byl prokázán na izolovaných buňkách prostaty (33). Extrakt RU obsahují též některá parafarmaka dostupná v ČR.

5. *Epilobium parviflorum* – Vrbovka malokvětá (VM)

Byla do terapie BHP zavedena rakouskou bylinářkou M. Treben v roce 1984 ve formě čaje, nyní je dostupná též ve formě suchého extraktu v některých parafarmacích. Účinnou látkou VM by kromě fytosterolů a flavonoidů mohl být makrocyclický tanin OENOTHEIN B (OB). Ten inhibuje in vitro testosteron 5-alfa reduktázu prostatických buněk (26, 27). OB je však účinný (IC 50) v koncentracích řádově 3 × vyšších než známý inhibitor tohoto enzymu finasterid. Proto se tento antiandrogenní účinek OB pravděpodobně nemůže projevit v důsledku nízkých dávek. OB však inhibuje in vitro také růst nenádorových i nádorových prostatických buněk, které nemají androgenní receptor, také má silný protizánětlivý účinek (Vitalone, et al. Pharmacology 2003; 69: 79–87). OB je ve vodě dobře rozpustný a obsahují ho i jiné rostliny z rodu *Epilobium*. Pokud je mi známo, nebyla účinnost OB in vivo dosud testována. Vzhledem k dobré rozpustnosti OB ve vodě je na rozdíl od kořene kopřivy použití VM ve formě čaje zcela racionální a velmi levné v porovnání s jinými parafarmaky.

Zajímavé je, že tentýž druh vrbovky pěstovaný v Kanadě, obsahuje 40 × více OB než ten, který byl vypěstován v Evropě (Vitalone et al., 2003). To má obecný význam jako jedna z možných příčin rozdílných výsledků terapie BHP tímtož HP různého původu.

6. Beta-sitosterol (BS)

Je fytosterol obsažený ve všech HP pro léčbu BHP. BS je dostupný ve formě několika zahraničních léků (např. Azuprost v NSR). V ČR je BS obsažen pouze v jednom parafarmaku v dávce 80 mg v jedné kapsli. Je poměrně málo klinických studií prokazujících účinnost BS v léčbě BHP v dávkách 3 × 20 mg nebo 130 mg/den (Berger RR, et al., Lancet 1995; 345: 1529; Klippel KF, et al. Brit. J. Urol. 1997; 80: 427). Dávky sitosterolu účinné v těchto studiích v léčbě BHP jsou 50–100 × vyšší než odpovídá obsahu BS v dávkách jednotlivých HP používaných při léčbě BHP. BS ve výše uvedeném přehledu není zmiňován, i když jako léčivo BHP přichází v úvahu.

7. Závěr

Je třeba zdůraznit, že dosud není jednoznačně prokázáno, která z mnohých látek obsažených v HP používaných k léčbě BHP je skutečně tou látkou účinnou, ani jaký je mechanismus účinku těchto jednotlivých přípravků. To zcela znemožňuje standardizaci těchto HP. Proto je zcela racionální, že jednotlivé urologické společnosti HP k léčbě BHP nedoporučují (3). Hlavní problém snadné dostupnosti HP pro léčbu BHP ve formě četných parafarmak vidím v tom, že značná část pacientů s BHP užívá tato parafarmaka bez konzultace s urologem, i když jim to výrobce parafarmak v příbalových letáčích doporučuje. Tím se takoví pacienti zbavují možnosti včasného diagnostikování a léčby případného karcinomu prostaty nebo i některých závažných komplikací spojených s BHP. Na rozdíl od jiných léků jsou tyto HP dobře snášeny a nemají žádné závažné nežádoucí účinky. Je to spíše výjimka z obecně známého pravidla, že každý účinný lék má také nežádoucí účinky vedlejší. To vede logicky k otázce, mají-li herbální přípravky pro léčbu BHP skutečně ty účinky žádoucí.

Citace uvedené číslky v závorkách se vztahují k citacím u článku Stárka L, et al. Herbální přípravky používané při léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty. Urol. praxi, 2012; 13(6): 239–244.

prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc.
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc