

ÚLOHA FYTOTERAPIE V LÉČBĚ BENIGNÍ HYPERPLÁZIE PROSTATY

MUDr. Zbyněk Veselský, MUDr. Petr Macek, MUDr. Petr Prošvic, MUDr. Luboš Rýdel

Urologická klinika FN a LF Univerzity Karlovy v Praze, Hradec Králové

Benigní hyperplázie prostaty je časté onemocnění mužů po 40. roce věku. Jeho histologické projevy nacházíme již u mužů 30letých i mladších. Jednou z možností terapie je ovlivnění pomocí fytofarmak, jejichž efekt je často odvozen od empirických zkušeností v minulosti. Přesto, že většina léčiv je dnes vyráběna synteticky, jsou rostlinné extrakty stále významným léčebným prvkem a na objemu prostředků vynaložených na terapii benigní hyperplázie prostaty se podílejí souhrnně 15–20 %, což v České republice činí přibližně 3–5 miliónů korun. Fytoterapie má své nesporné výhody – zanedbatelné nežádoucí účinky (de facto se omezují pouze na alergické projevy) a dobrá zkušenost po řadu desetiletí. Ne vždy zcela jasné je chemické složení těchto léčiv a podíl vlivu jednotlivých složek na prostatu. Nejvýznamnější posun v posledních 10 letech zaznamenaly klinické a laboratorní testy s extraktem *Pygeum africanum* a izolace beta-sitosterolu, jež sám vede k poklesu mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS) a zvýšení maximálního průtoku při uroflowmetrii. Indikace těchto léčiv je otevřenou otázkou. To je však problém volby jakékoliv farmakoterapie, neboť jsou obecně akceptovány kontraindikace terapie, nikoliv indikace.

Klíčová slova: benigní hyperplázie prostaty, farmakoterapie, fytoterapie.

THE ROLE OF PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Benign prostatic hyperplasia is a common disease in men over the age of 40. We can already find histological signs of BPH in men of 30 years of age or even younger. One of the therapeutical possibilities is phytotherapeutics, the effect of which is usually based on previous empirical experiences. Although there are numerous synthetically manufactured drugs, plant extracts are still an important treatment modality and they account for approximately 15–20 % of the total expenditure for the treatment of BPH in the Czech Republic and is approximately 3–5 million Czech crowns. Although allergic reactions occur sometimes phytotherapy still has some undisputable advantages, such as fewer side-effects and a several decade history of a positive therapeutic outcome. The chemical composition has not always been elucidated and the whole pytotherapeutic, rather than the individual components, is the therapeutic agent. The most important advances in the last 10 years have been those of the clinical and laboratory tests with the *Pygeum africanum* extract and beta-sitosterol isolation, which, in themselves, has lead to a significant decrease in the International Prostatic Symptom Score (IPSS) and an increase in the maximum urinary flow (Q_{max}), as measured by uroflowmetry. The pertinent question which remains is the indications for these drugs, which is a problem for every pharmacotherapy as there are some generally accepted contraindications but no indications.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy, phytotherapy.

Úvod

Benigní hyperplázie prostaty (BHP) představuje i na počátku 21. století stále medicínský problém. Incidence tohoto onemocnění předurčuje téměř všechny muže, kteří se dožijí 80 let s funkčními varlaty, k nutnosti invazivní intervence. Sedm procent třicetiletých pitvaných mužů má histologické známky BHP a 40 % 50letých mužů má významné symptomy tohoto onemocnění. Operace na prostatě pro nezhoubné zvětšení je nejčastější operací u mužů nad 55 let. I když významně poklesla mortalita BHP (úmrtí při dekompenzovaném onemocnění na renální insuficienci je dnes vyjimečné), morbidita je značná. Bohužel nejedná se pouze o choroby, které BHP často provází a u kterých vzájemná souvislost zatím není zcela jasná (BHP versus karcinom prostaty, BHP versus hypertenze, BHP versus erektilní dysfunkce), ale především morbidita po invazivních výkonech na prostatě jako jsou transuretrální incize (TUIP), transuretrální resekce prostaty (TURP) či otevřená suprapubická (případně perineální) prostatektomie. Ani snaha o minimalizaci invaze nepřinesla očekávaný pokles morbidit (TUMT, balónová dilatace apod.), ale ve většině případů nepřinesla ani déle trvající léčebný efekt (vyjímkou jsou laserové výkony). Všechny tyto důvody plně opodstatňují snahu o farmakologickou léčbu BHP. Pochození patofyziologických změn dolních močových cest při BHP je velmi komplikovanou a komplexní záležitostí.

Za neúspěšně hledanou „jednou pilulkou“, která nemocného vyléčí, stojí právě problém farmakologického zásahu na celé řadě velmi embryologicky a inervačně různorodých tkání – prostatě, uretře, pouzdru prostaty, hrdle měchýře i vlastního detruzoru (4, 7, 11).

První histologické známky BHP jsou již zaznamenány u mužů krátce po 20. roce věku, typicky jsou však zastoupeny v tkáni prostaty u mužů 50 a více letých. Jednoznačný důvod, proč BHP vzniká, není znám.

I když konkrétní složení účinných látek ve fytopreparátech není vždy znám a je tolerována i určitá variabilita v množství účinné látky, jsou fytopreparáty považovány za látky, které jsou schopné zasáhnout do etiopatogeneze BHP (12), čímž se snad s výjimkou finasteridu (případně mepartricinu) liší od jinak užívaných léčiv. Vychází se ze současné znalosti etiologických činitelů, které se na vzniku BHP pravděpodobně v různých proporcích podílejí:

1. *Hormonální teorie* (hormonální dependence na testosteronu a nerovnováha androgen – estrogen)

Prostata je hormonálně závislý orgán, velmi citlivě reagující především na stimulaci dihydrotestosteronem (DHTs). DHTs vzniká konverzí z testosteronu (Ts) pomocí 5-alfa reduktázy 2. typu. Vysoká stimulace vede k hyperproliferaci především žláznatých struktur prostaty a je obviňována i ze vzniku malignity (karcinom prostaty). Druhý vý-

znamný faktor je hormonální dysbalance – nepoměr mezi androgeny a estrogeny. Estrogeny dominantně (ale nikoliv výhradně) vznikají u muže aromatizací Ts. Dojde-li k nerovnováze mezi Ts a estrogeny (většinou vyšší hladina estrogenů) může dojít k zahájení růstu stromální složky BHP. Tento problém není stále dořešen, neboť značná část mužské populace má problém právě opačný – vyšší hladinu Ts – DHTs proti estrogenům. Tato skupina je považována za vysoce rizikovou stran vzniku karcinomu prostaty.

2. Teorie kmenových buněk

Dalším zkoumaným pohledem je větší přítomnost kmenových buněk prostaty, z nichž se při hormonální stimulaci vytvoří větší množství buněčných linií s částečně autonomním růstem. Teorie vychází z podobnosti některých histopatologických typů BHP s embryologickým stádiem prostaty (nejvíce je to patrné u atypických adenomatózních hyperplázií – AAH).

3. Teorie nedostatečné apoptózy

Vychází z molekulární genetických studií, které potvrdily, že se buňky BHP chovají částečně autonomně a mají významně prodloužen poločas buněčného života. Stále se zkoumá úloha telomerázy a možnosti jejího ovlivnění.

4. Teorie růstových faktorů

Vychází z předpokladu neinhibované reakce prostatických fibroblastů na celou řadu mikrotraumat, kterými prostata v průběhu života prochází (mikční, ejakulační a zánětlivá). Tyto fibroblasty zakládají uzly, z nichž vzniká BHP. Velká pozornost je věnována možnosti ovlivnění jak stimulačních fibroblastických růstových faktorů (EGF, FGF bazický i acidický, IGF-1, IGF-2) tak suprimujících (TGF beta).

Stále platí, že prokazatelně pouze muži kastrovaní před pubertou a muži s familiárním defektem 5-alfa reduktázy 2. typu jsou ušetřeni BHP. BHP se vyskytuje bez ohledu na rasu (je již celá řada prací, které se zabývají incidencí a prevalencí BHP u žluté rasy), na sexuální chování (BHP trpí promiskuitní muži stejně jako muži žijící v celibátu), na životních zvyklostech (incidence je identická v zemích rozvojových i vysoce industrializovaných).

Fytoterapie benigní hyperplázie prostaty

Vysoká incidence BHP je spojena s ekonomickou nákladností tohoto onemocnění. Traumatizace mužů strachem s BHP s vědomím „že se nikdy onemocnění prostaty nevyhnou“ a že tato choroba jde ruku v ruce s erektilní dysfunkcí apod. vedla k velkému farmaceutickému rozmachu ve vývoji léčiv vhodných k terapii BHP. Progresivní výzkum alfa-blokátorů přinesl posun od prazosinu k formám s vysokou tkáňovou selektivitou – alfuzosinu a tamsulosinu. I přesto mají alfa – blokátory významné nežádoucí účinky, o kterých bude v odborných společnostech ještě řada polemik a které (i když u tzv. selektivních alfa-lytik dosahují kolem 3 %) zahrnují ve skutečnosti vysoké počty nemocných. Alternativou byla a je fytoterapie, jejíž nežádoucí účinky jsou mizivé a téměř výhradně se jedná o aler-

gické reakce na některou z účinných látek či vehikula (15). Fytoterapie má řadu zastánců (20 % preskribce) i odpůrců. Nejčastější námitkou je deficit randomizovaných studií proti placebo na významném počtu nemocných (3, 8).

Pro terapii BHP se užívá především v oblasti alternativní medicíny řada bylin (dále: droga), z nichž část našla uplatnění i ve farmaceutickém průmyslu. Mimo ordinace urologa je tradičně českým nemocným doporučován odvar z vrbovky malokvěté (*Epilobium parviflorum* Schreb.) s prokazatelným antiseptickým a protizánětlivým efektem na tkáň prostaty, kdy pro jednu dávku je doporučováno podání alespoň 9 g drogy.

Komerčně nejúspěšnějším fytopreparátem je extrakt slivoň africké (*Pygeum africanum* Hook f.). Slivoň africká je až 45 metrů vysoký, stále zelený strom, který roste ve vyšších nadmořských výškách střední a jižní Afriky. Vyskytuje se také na Madagaskaru a v literatuře je také řazen pod název *Prunus africana*. Kvete bílými květy a má červené plody podobné třešním.

V léčbě urologických onemocnění se užívá již od 18. století (čaj ze sušeného listí, květů a plodů), od počátku 70. let je v léčebné praxi užíván vysoce standardizovaný extrakt kůry. Po počátečních klinických experimentech se ujednotila dávka na 200 mg pro die po dobu nejméně 8 týdnů.

V řadě experimentů je prokázán vliv na prostatické růstové faktory, které tento extrakt inhibuje. Tak může vést ke změně morfologické složky BHP.

Obecná nedůvěra ve fytoterapeutika vede k nutnosti přesně farmakologicky a biochemicky definovat účinné látky extraktu z *Pygea* a dokladovat jejich publikovaný efekt – každé jednotlivé i všech jako celku.

1. *Extrakt z Pygeum africanum* je vysoce standardizované léčivo – obsahuje stejné (standardní) účinné látky, vždy v přesně měřitelném a vždy opakovatelném množství.

2. *Fytosteroly* – steroidní alkoholy rostlinného charakteru, kdy hydroxylová skupina je vázaná na C3 v poloze beta. Jsou součástí steroidní hormony a tvoří estery s vyššími mastnými kyselinami (od C 12 výše). Omezují tvorbu prozánětlivých prostaglandinů a snižují žilní kongesci v prostatické tkáni. Nejúčinnější je beta-sitosterol, u něhož Wilt et al. (2, 13) prokázali při izolovaném podávání pokles mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS) o 4,9 bodu, zlepšení Qmax a Qave o 3,91 ml/s. Reziduum se zmenšilo o 28,62 ml.

3. *Terpeny* – jsou odvozeny od isoprenu a spojují se do vyšších funkčních celků – isoprenoidů. V extraktu z *Pygea* jsou přítomny pentacyklické triterpeny (polyterpeny) a jsou nezbytnou součástí živočišné buňky. Enzymatickou bloádou zvyšují integritu malých kapilár, snižují žilní kongesci v prostatické tkáni a omezují tvorbu prozánětlivých prostaglandinů.

4. *Mastné kyseliny (MK)* – alifatické monokarboxylové kyseliny, které jsou nasycené i nenasycené. Jsou významnou součástí triglyceridů a nezbytnou součástí biologických membrán a subcelulárních částic. V extraktu z *Pygea* mají dominantní schopnost vytvářet depa a zásoby energie. MK brání sumaci Ts v tkáních prostaty.

5. *Estery alkoholů s dlouhými řetězci* – (n-docosanol, tetraconazol + kyselina ferrulová). Snižují hladinu prolaktinu a lokálně snižují hladinu testosteronu (T). N-docosanol má virostatický efekt proti herpes simplex virus (HSV), kdy inhibuje virovou replikaci a stejný efekt byl prokázán u RS viru. Jako součást *Mycobacterium xenopi* je n-docosanol užíván k jeho rychlé diagnostice (PCR). V experimentu byl prokázán jeho vliv na tkáň prostaty (histologické složení), snížení LH i T. Kyselina ferrulová má prokazatelný baktericidní efekt na *Shigella sonnei* a její přítomnost v metabolismu *Pseudomonas* sp. a *Actinobacter* sp. nabízí možnost ovlivnění těchto rezistentních bakteriálních kmenů.

Zdá se, že pro ovlivnění BHP je nejvýznamnější složkou beta-sitosterol. Po jeho izolaci a podávání ve studii proti placebo bylo dosaženo objektivního i subjektivního zmírnění symptomů BHP. Procento nežádoucích účinků bylo shodné s placebem (13). Tento efekt vydržel i při dlouhodobé terapii – 18 měsíců (2). Někteří autoři poukazují na fakt, že nemocný subjektivně vnímá svůj stav jako dobrý i poté, co došlo k postupnému zhoršení symptomů k výchozímu stavu (6).

Extrakt slivoně africké je užíván také jako součást jiných fytopreparátů v kombinaci s jinými, obdobně působícími drogami – *Urtica dioica*, *Serenoa repens*. Obecně lze rostlinné drogy v této indikaci kombinovat a řada prací poukázala, že například kombinace *Urtica dioica* a *Serenoa repens* vede ke stejnému efektu jako podávání finasteridu při hodnocení objektivních a subjektivních ukazatelů (uroflowmetrie a symptomového skóre), ale fytopreparáty mají významně méně vedlejších účinků (10). Konkurenci známým fytopreparátům se jeví práce s extraktem ze *Secale cereale*, ve které 444 mužů užívalo 12–24 týdnů extrakt ze *Secale cereale* nebo extrakt z *Pygea* (randomizováno) s výsledkem vyšší efektivity extraktu *Secale cereale* 1,42 krát (14).

Diskuze

Fytopreparátů je na trhu mnoho a zdá se, že se jedná o poměrně homogenní skupinu, jejichž efektivita se vzájemně významně neliší. Přistoupíme-li na možnost, že výše uvedené látky mohou zasáhnout do etiopatogeneze BHP, pak je jistě otevřená otázka jejich protektivního podání. Má smysl „léčit“ asymptomatické 40–50leté muže? Může fytotherapie prospět

u léčby minimálních obtíží dolních močových cest (LUTS)? Fytotherapii lze indikovat jako preventivní terapii (protektivní) především při znalosti efektu na tkáň prostaty a detruzoru, jak dokládají četné experimentální práce, stejně jako doporučení nemocným, aby pili vrbovku malokvětou. Často sami fytopreparáty užíváme, jejich užívání je oblíbené zejména v dobře informované společnosti. V USA fytotherapie zabírá na trhu s léčivými BHP třetinu (včetně pacientem plně hrazených preparátů). Více ji užívají běloši na rozdíl od Afroameričanů (1). Je pravděpodobné, že tato terapie BHP nevyléčí a nemocný pouze urologickou intervencí odloží. Jednou z možností prodloužení tohoto intervalu je uvážlivá medikamentózní terapie BHP. Léčba fytopreparátem u skupin s počínajícími symptomy LUTS či u nemocných s dominující nykturií (studie Brezy a spol.) může tento problém vyřešit a odsunout nutnost léčby alfa-blokátorem. Jistě je to oprávněný, byť finančně ne zcela odůvodněný postup, zejména z pohledu nežádoucích účinků. Problematika placebo efektu je shodná u všech skupin farmak a proto není důvod se domnívat, že pacient, který užívá fytopreparát, je více vystaven placebo efektu než nemocný na jiné terapii. Cca 30 % efektu ve všech skupinách se přičítá placebo. Fytopreparáty mají také některé farmakologické zajímavosti – vždy působí řada látek, které lze synteticky s těžší vyrobiť a pokud ano, pak velmi komplikovaně spojit. Jejich efekt není izolovaný – vždy působí prokazatelně antisepticky a protizánětlivě. Ovlivňují pH moče – významný faktor pro množení bakterií v dolních močových cestách (některé fytopreparáty mohou tvořit aktivní metabolity pouze za přítomnosti infektu) (9).

Závěr

Fytotherapie BHP patří mezi tradiční léčebné modalitiny i přes skepsis mnohých urologů, zda může na začátku 21. století „rostlinka účinně působit“. Otázkou urologické diskrize zůstává doba podání a načasování zahájení terapie. Tento problém se však dotýká veškeré dostupné farmakoterapie (5).

Autoři se domnívají, že v terapii BHP je fytotherapie indikována u nemocných s IPSS do 15 (event. 17), kvalitou života max. 3, s Qmax nad 10 ml/s a při převaze nykturie jako dominujícího symptomu LUTS. Protektivní podání není schváleno SÚKL Praha, a proto jej nelze doporučit.

Literatura

- Chow, R. D. (2001): Benign prostatic hyperplasia. Patient evaluation and relief of obstructive symptoms. *Geriatrics*, 56: 33–38.
- Cuellar, D. C., Kyprianou, N. (2001): Future concepts in the medical therapy of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*, 11: 27–33.
- Vallancien, G. (2000): How are lower urinary tract symptoms managed in real life practice? The French experience. *Eur Urol*, 38 Suppl 1: 54–59.
- Wilt, T. J., Ishani, A., Rutks, I., MacDonald, R. (2000): Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*, 3(4A): 459–472.
- Zimmerman, P. (2000): Medical treatment modalities for lower urinary tract symptoms: What are the relevant differences in randomised controlled trials? *Eur Urol*, 38 Suppl 1: 18–24.
- Cabelin, M. A., Te, A. E., Kaplan, S. A. (2000): Benign prostatic hyperplasia: challenges for the new millennium. *Curr Opin Urol*, 10: 301–306.
- Levin, R. M., Das, A. K. (2000): A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol res*, 28: 201–209.
- Wilt, T., Ishani, A., MacDonald, R., Stark, G., Murlow, C., Lau, J. (2000): Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database syst Rev*, 2: CD001043.

- Berges, R. R., Kassen, A., Senge, T. (2000): Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int*, 85: 842–846.
- Flamm, J., Kiesswetter, H., Englisch, M. (1979): An urodynamic study of patients with benign prostatic hypertrophy treated conservatively with phytoterapy or testosterone. *Wien Klin Wochenschr*, 91: 622–627.
- Sokeland, J. (2000): Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int*, 86: 439–442.
- Wilt, T., MacDonald, R., Ishani, A., Rutks, I., Stark, G. (2000): Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD001042.
- Bales, G. T., Christiano, A. P., Kirsh, E. J., Gerber, G. S. (1999): Phytoterapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology*, 54: 86–89.
- Louda, M., Baloun, J., Jahodář, L. (2001): Fytotherapie v urologii. Referátový výběr a aktualita z urologie, 1–2: 5–12.
- Dvořáček, J. (1999): Současné farmakoterapeutické možnosti léčby benigní hyperplazie prostaty. *Remedia*, 9: 7–12.