Fytoterapeutika používaná v terapii benigní hyperplazie prostaty – současný stav v ČR

Luboslav Stárka, Lucie Kolátorová Sosvorová

Endokrinologický ústav

Jednou z možností léčby příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP) je použití různých přípravků rostlinného původu. Užívají je v celém světě miliony mužů s touto zdravotní komplikací, ačkoli zmíněná fytofarmaka nejsou odbornými lékařskými společnostmi pro tyto účely doporučována především z důvodů nevyhovujících požadavků medicíny důkazů. Jistá účinnost pro ně byla ve starší literatuře proklamována, výsledky však mají malou validitu, jednak pro nedostatečnou standardizaci přípravků, jednak pro chyby v designu studií. U správně prováděných studií byly sice zaznamenány jisté příznivé účinky některých rostlinných přípravků na syndrom dolních cest močových (LUTS), ale ty se nijak dramaticky nelišily od účinků placeba. V přípravcích, které jsou u nás k dostání v lékárnách ve volném prodeji, bývá nejčastěji hlavní složkou extrakt serenoy plavivé (*Serenoa repens*), který je nejrozšířenější i ve světě. Až na tři přípravky, které mají registraci SÚKL, je ostatních 23 vedeno jako doplňky stravy.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, rostlinné přípravky, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Curcubita pepo*, *Urtica dioica*, *Epilobium parviflorum*.

Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia – present state in Czech Republic

Among the facilities for the treatment of the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) herbal preparations are used by millions of men affected by BPH, though these drugs are not recommended by urological societies due to lack of compliance with the requirements of the medicine of evidence. The results with herbal pharmacy announced in the older literature have a low validity due insufficient standardisation of the preparations and due to the weak design of the studies. In well-designed studies some positive effects on the low urinary tract syndrome (LUTS)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc., lstarka@endo.cz
Endokrinologický ústav
Národní 8, 100 00 Praha 1

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(6e): e23–e30
Článek přijat redakcí: 8. 9. 2016
Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2016

were shown, however, these did not differ dramatically from the effects of placebo. Among the herbal drugs obtainable in our pharmacies the most frequent main component is the extract from saw palmetto (*Serenoa repens*), which is also the most popular in other countries. With exception of three herbal drugs, which are registered by State Institute of Drug Control (SÚKL), the remaining 23 are listed as dietary supplements.

Key words: benign prostatic hyperplasia, herbal preparations, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Curcubita pepo*, *Urtica dioica*, *Epilobium parviflorum*.

Úvod

O léčbě příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP) a syndromu dolních cest močových (LUTS) existuje obsáhlá literatura. Jde o velmi širokou škálu přístupů počínaje bedlivým pozorováním (watchful waiting) přes farmakologickou léčbu až po chirurgické zákroky. Pro léčbu mírného až středního stupně potíží významnou roli zaujímá farmakoterapie, ať již alfa-blokátory, inhibitory 5alfa-reduktázy nebo inhibitory androgenních nebo estrogenních receptorů. Velmi širokou oblastí jsou přípravky na bázi rostlinných látek. O rostlinné terapii BHP existuje rozsáhlá literatura, také v domácích časopisech bylo publikováno několik článků, týkajících se této problematiky (1–5). Cílem tohoto sdělení není podrobněji opakovat znalosti o fytoterapii BHP, ale spíše upozornit na současný stav na našem trhu.

Živý zájem o fytofarmaka pro léčbu lehkých nebo mírných příznaků benigní hyperplazie prostaty může být přičten intenzivní reklamě a snadnému přístupu k těmto přípravkům a také negativním zkušenostem pacientů s nežádoucími účinky standardní léčby. Na tomto místě je proto nutno zdůraznit, že urologické společnosti i mezinárodní odborné kapacity k léčbě BHP fytofarmaky své doporučení nedávají. Důvodem je, že účinnost nebyla většinou potvrzena podle zásad medicíny důkazů a že účinnost různých přípravků i u téhož rostlinného přípravku je často vysoce odlišná.

Tato situace se sice v poslední době poněkud lepší, zejména se objevují studie, které jsou provedeny lege artis na dostatečném počtu pacientů, jsou randomizované a dvojité slepé, ale často z důvodů etických kontrolované nikoli placebem, ale standardními léky typu flutamidu nebo tamsulosinu. Preklinické a klinické zkoušení jednotlivých herbálních přípravků je podrobněji prezentováno v recentních přehledech (6, 7). Nicméně ani některé správně postavené studie nedokázaly prokázat, že by se rostlinné přípravky svým účinkem na příznaky BHP podstatněji lišily od placeba (7). Zmíněná fytofarmaka odpovídají svým charakterem potravinovým doplňkům a nevykazují žádné závažnější nežádoucí účinky.

Mechanismy působení rostlinných léčiv užívaných u BHP

Existuje řada rostlinných léčiv užívaných u BHP s různými typy mechanismu působení. Uvádí se zejména inhibice androgenního účinku na některém stupni, ať je to inhibice steroidní 5alfa-reduktázy snižující tvorbu dihydrotestosteronu (DHT) z testosteronu a inhibice vazby DHT na androgenní receptory, inhibice translokace androgenního receptoru do jádra buňky, modulace koncentrace sexuální hormonu vázajícího globulinu (SHBG) nebo jiné příčiny antiandrogenního účinku (prakticky u všech rostlin uváděných jako hlavní složka u nás dostupných přípravků). Dále se uvádí inhibice aromatázy (*Urtica*), antioxidační aktivita a odstraňování volných

radikálů (*Epilobium*, *Pygeum*), protizánětlivá aktivita (prakticky u všech), antiproliferativní aktivita (*Epilobium*, *Sereona*), proapoptická aktivita (*Pygeum* a *Secale*), analgetické účinky (*Epilobium*) a alfaadrenergní antagonismus (*Secale*, *Sereona*). Mechanizmy působení přípravků z některých rostlin však dosud nejsou přesněji známy, u jiných navržené mechanismy působení nebyly potvrzeny (8, 9). Účinek je většinou výsledkem souhry více mechanismů vzhledem k rozmanitosti složek jednotlivých rostlinných přípravků.

Hlavní účinné složky rostlin používaných při terapii BHP

Některé rostlinné substance, které mechanismus působení ovlivňují, jsou známy, o jiných ze stovek složek rostlinného materiálu zatím znalosti nemáme. Účinky se považují za multifaktoriální. K hlavním poznaným aktivním substancím patří oenothain B, icaritin, xanthohumol, diarylheptanoid, 2,6,4'-trihydroxy-4-methoxybenzofenon, emodin, mastné kyseliny, kyselina atrarová (2,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzoát), n-butyldenzen-sulfonamid, theaflavin-3,3'-digallat, penta-O-galloyl-b-D-glukosa, lykopen, sinalbin, β -sitosterol, seco-isolariciresinol diglukosid, genistein, apigenin, baikalein a daidzein.

Rostlinné extrakty obsažené v přípravcích dostupných v lékárnách v ČR

Rostlinné přípravky dostupné na domácím trhu jsou stručně charakterizovány v tabulce 1. Nejčastěji jsou předepisovány a užívány přípravky s extrakty ze *Serenoa repens* jako hlavní složkou. Jako další hlavní složka se pak objevuje i extrakt z *Epilobium parviflorum*, *Pygeum africanum*, *Urtrica dioica* a *Secale cereale*.

Serenoa repens – extrakt z plodů palmy serenoy plazivé (saw palmetto) původem z Karibiku a jihovýchodních států USA je v naší litera-

tuře po farmakologické stránce podrobně charakterizován v Praktickém lékárenství (5). Hlavními účinky jsou inhibice vazby dihydrotestosteronu na androgenní receptor, protizánětlivý účinek, spasmolytická a antiproliferativní aktivita, sympatomimetické účinky a alfa1-adrenoreceptorový antagonismus. Bohatě je dokumentován preklinický i klinický výzkum tohoto přípravku (6). Z metaanalýzy 18 kontrolovaných klinických studií vyplývá účinnost srovnatelná s finasteridem. Zlepšuje potíže LUTS, zdá se však, že nesnižuje objem prostaty. Některé publikace však účinek přípravku obsahujícího *Sereona repens* zcela popírají (10). Snad to může být vysvětleno i velkou mírou rozptylu kvality přípravků z této rostliny. Při analýze 57 produktů pro léčbu BHP se *Serenoa repens* jako účinnou složkou byla nalezena až zarážející heterogenita různých produktů v obsahu celkových i jednotlivých mastných kyselin (11). Přípravky se *Serenoa repens* jsou považovány za bezpečné, vedlejší nežádoucí příznaky jsou málo časté a mírné (12). Nejčastěji je zaznamenána abdominální bolest, průjem, nauzea, únava, bolesti hlavy, pokles libida a rýma. Vzácně byla zjištěna pankreatitida a koagulopatie, kauzalita však byla sporná (13). Je však třeba přihlídnout i ke kvalitě a dávkování přípravků, vždyť jen u nás v dostupných přípravcích se dávka hlavní herbální složky *Serenoa repens* pohybuje podle příbalového doporučení SPC o dávkování mezi 80–1 500 mg (viz tabulka 1).

Epilobium parviflorum – vrbovka malokvětá (její kořen a nať) je bohatá na flavonoidy (myricitrin, isokvercetin, kvercetin, guajaverin apod.), oenothain A a B a sitosterol a jeho estery. Do mechanismu působení se zahrnuje působení oenotheinu jako inhibitoru DNA biosyntézy a dále obecné působení dalších složek extraktu jako antioxidantů, odstraňovačů volných radikálů, protizánětlivých látek, inhibitorů hyaluronidázy, myeloperoxidáz a lipooxygenáz. Prokazován byl i specifický účinek bloádou aromatázy a 5alfa-reduktázy typu

2. Žádný pokus o novější klinické zkoušení nebyl publikován, kombinovaný přípravek s dalšími herbálními extrakty (*Cucurbita*, *Pygeum* a *Sereona*) měl asi třikrát lepší účinek než 8% zlepšení LUTS na placebo (14).

Pygeum africanum – extrakt z kůry slivoně africké *Pygeum africanum* je označován někdy jako Tadenan® (Fournier, Dijon, France). Obsahuje β -sitosterol (β -D-glukosid, β -sitostenon), pentacyklické triterpenové kyseliny, pentacyklické kyseliny (ursolová, oleanolová a jejich homologa), estery kyseliny ferulové (n-docosanol a jeho deriváty), lignan isolaric-resinol-9-hydroxy-7,8-dimethyl etheru a proanthocyanidiny. Z kůry slivoně byly izolovány také dvě složky s antiandrogenním účinkem (26): N-butylbenzensulfonamid (NBBS) a atrarová kyselina. *Pygeum africanum* inhibuje androgenní a progesteronové receptory, nikoli však receptory pro estrogeny a glukokortikoidy. Inhibuje také endogenní expresi PSA (prostatického specifického antigenu). Ishani et al. (15) vyhodnotili výsledky 18 klinických studií, v nichž bylo zahrnuto 1 562 mužů léčených v průměru 2 měsíce přípravkem s *Pygeum africanum*. Mírné zlepšení bylo u příznaků LUTS. Ze starších studií však nebylo možno vyvodit jednoznačný obraz o účinnosti a bezpečnosti této drogy. Starší souhrn (16) ukázal, že muži užívající *Pygeum africanum* udávali dvakrát častěji zlepšení LUTS než muži užívající placebo. Nykturie byla snížena o 19%, zbytkový objem moči o 24% a maximum průtoku moče bylo zvýšeno o 23%. Nežádoucí účinky byly mírné a srovnatelné s placebem. O něco novější studie (17) uvádí účinnost jako stejnou se *Serenoa repens*.

Urtica dioica – v tradiční medicíně má kopřiva dvoudomá velmi široké spektrum užití. Listy obsahují fytosteroly (především β -sitosterol) a hydroxy-sitosterol, flavonoidy a taniny, v kořenech pak byla nalezena velmi pestrá směs látek. Pro léčbu BHP bylo uvažováno několik mecha-

nizmů: diuretické a protizánětlivé působení, vliv na vazbu androgenů na SHBG nebo vazbu epidermálního růstového faktoru na receptor. Starší randomizovaná, dvojitě slepá studie prokazovala zlepšení příznaků LUTS i mírné zmenšení objemu prostaty (18), ale jiná studie tyto výsledky nepotvrdila (19). Novější projekty se zabývaly extrakty z *Urtica dioica* jenom v kombinaci s jinými rostlinami používanými pro léčbu BHP.

Secale cereale – používá se extrakt z žitného pylu, ve kterém se nacházejí různé proteiny, sacharidy, vitaminy a minerály a pro léčebný účinek důležité beta-sitosteroly, ale hlavní účinná látka není dosud známa. Působení extraktu je dáno zřejmě několika mechanismy včetně relaxace močových sfinkterů, zvýšením kontrakce svalů močového měchýře, zvýšením apoptózy epitelových buněk prostaty, ale také inhibicí 5 α -reduktázy a bloádou alfa-adrenergických receptorů nebo inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Extrakt pylu je znám také jako Cernilton®. O Cerniltonu® bylo zjištěno, že nebyl účinnější než placebo ve zlepšení zbytkového objemu moči, rychlosti toku nebo velikosti prostaty, zlepšoval mírně nykturii. Novější práce ukazují, že některé příznivé účinky se dostavují až po několikaletém užívání přípravku se *Secale cereale* (20).

Cucurbita pepo – v tradiční medicíně byl olej z dýňových semínek používán k léčbě potíží močového měchýře. Působí svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem. Dostatečné důkazy o účincích na příznaky BHP dosud chybí.

Novější prostředky fytoterapie BHP

Možnost použití pro léčbu příznaků BHP byla studována u nejrůznějších rostlinných přípravků. Šlo zejména o přípravky z kukuřice, česneku, pros-kurníku lékařského, přesličky rolní, třapatky nachové, lociky kompasové,

medvědice lékařské nebo z četných tropických rostlin (např. *Zanthoxylum simulans*, *Boerhavia diffusa*). V experimentu vykazovaly určité příznivé účinky i čisté složky izolované z rostlin, jako např. nadějný kurkumin (21), který ovlivňoval nejen příznaky BHP, ale i snižoval velikost prostaty, podobně jako extrakt z pomerančů (22) nebo lněného semínka (23).

Množí se i moderní přístupy k hodnocení tradičních asijských postupů k léčbě BHP. Tak byl zhodnocen (24) soubor 34 nejčastějších přípravků tradiční čínské medicíny. Přípravky indické tradiční ayurvédské medicíny jsou charakterizovány stručně v článku (25).

Přípravky dostupné v ČR při prodeji v lékárnách

V přípravcích u nás dostupných v lékárnách (tabulka 1) je nejčastější hlavní složkou *Serenoa repens* (serenoa pilovitá), po ní následuje *Epilobium parviflorum* (vrbovka malokvětá) a po jednom zastoupení v hlavní složce

má *Pygeum africanum* (slivoň africká), *Urtica dioica* (kopřiva dvoudomá) a *Secale cereale* (žito seté – extrakt z pylu). Jako další rostlinné složky se v těchto přípravcích vyskytuje *Cucurbita pepo* (dýně obecná) jako rostlina zmiňující LUTS a dále celá škála rostlinných přípravků se známým širokým spektrem různých účinků, jako je měsíček lékařský (*Calendula officinalis*), zlatobýl obecný (*Solidago virgaurea*), houba shiitake, houževnatec jedlý (*Lentinula edodes*), ženšen pravý (*Panax ginseng*), jinan dvoulaločný (*Ginkgo biloba*), vřes obecný (*Calluna vulgaris*) nebo brazilské přírodní afrodiziakum muira puama (*Ptychopetalum olacoides*) vedle čistých látek rostlinného původu jako lykopen nebo resveratrol. Jen tři přípravky jsou v registraci SÚKL, ostatní jsou prodávány jako doplňky stravy.

Poděkování: Článek vznikl za podpory projektu MZ ČR RVO (Endokrinologický ústav – EÚ 00023761).

Tab. 1. U nás dostupné rostlinné přípravky pro léčbu BHP (** registrované SÚKL, ostatní jako doplňky stravy)

Přípravek/výrobce	Hlavní složka	Další rostlinné složky	Dávkování (lék. forma/den)	Cena/měsíc*
Prostafit plus Medinterra Brno	<i>Serenoa repens</i> 200 mg	<i>Ptychopetalum olacoides</i> 50 mg, <i>Panax ginseng</i> 40 mg, <i>Ginkgo biloba</i> 30 mg	1	do 100 Kč
Grešík kapky Prostatin Ing. Valdemar Grešík – Natura	<i>Urtica dioica</i> <i>Epilobium parviflorum</i>	<i>Calluna vulgaris</i> , <i>Solidago farfara</i> , <i>Polygonum aviculare</i> , <i>Betula pendula</i> , <i>Filipendula ulmaria</i> , <i>Onozis spinosa</i> , <i>Tropaeolum majus</i>	2× denně 20 kapek	
Prostata formula MedPharma	<i>Serenoa repens</i> 187,5 mg	<i>Pygeum africanum</i> 15 mg, <i>Urtica dioica</i> 50 mg, <i>Cucurbita pepo</i> 50 mg	1	
Capistan** P. Fabre Med	<i>Serenoa repens</i> 160 mg		1	do 250 Kč

MultiPROSTI +pharma Arzneimittel Gmbh	Serenoa repens dilutio homeopatica	Cucurbita pepo, Panax ginseng	1	do 250 Kč
FytoProst duo Onapharm	Serenoa repens 320 mg	Resveratrol 25 mg	1	
Prostalex Advance Nutraceutics	Serenoa repens 320 mg	Pygeum africanum 50 mg, Urtica dioica 50 mg, Beta-sitosteroly 20 mg	1	
Prostata Media representations	Serenoa repens 187.5 mg	Cucurbita pepo 50 mg, Panax ginseng 25 mg, Pygeum africanum 15 mg	1–2	
Protease Saw Palmetto Jamieson laboratories	Serenoa repens 125 mg	Cucurbita pepo, Lecithin	1	
Prostenal FORTE Walmark	Serenoa repens 320 mg,	Urtica dioica 240 mg	1	
PM Elixír na prostatu Purus-meda	Serenoa repens 60 mg	Solidago virgaurea 60 mg, U. dioica 30 mg, P. africanum 15 mg, Rhaponticum carthamoides 15 mg	2	do 350 Kč
Di-prostan Urocont	Pygeum africanum 100 mg	Urtica dioica 50 mg	1	
No-prostal Urocont	Serenoa repens 60 mg Epilobium parviflorum 60 mg		1	
Proval EXTRA Valosun	Epilobium parviflorum	Calendula officinalis, Echinacea angustifolia	2x denně 15 kapek	
Prostamol Uno** Berlin Chemie	Serenoa repens 320 mg		1	
Prostakan Forte** Schwabe Gmbh	Serenoa repens 160 mg	Urtica dioica 120 mg	2	
Prostatan Olimp sport nutrition	Serenoa repens 160 mg	Cucurbita pepo 100 mg, Urtica dioica 100 mg, Lycoplen 0,5 mg	2	do 350 Kč
GS Triomen Forte Green Swan	Pygeum africanum 100 mg	Lepidium meyenii 15 mg, Eleutherococcus senticosus 10 mg	1–2	do 550 Kč

SWISS Zdravá Prostata Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa repens 80 mg	Pygeum africanum 15 mg	1–2	
Indonal Man Sabinsa Utah	Serenoa repens 100 mg	Indol-3-karbinol 150 mg	2	
SWISS Mini Palma Swiss Herbal Remedies Ltd.	Serenoa repens 500 mg		1–3	
Anti-prostat Labofarm	Urtica dioica 330 mg		12	nad 550 Kč
Polenal Forte Elanatura	Secale cereale L. 250 mg		2–6	
Prostatae Dr. Egrt	Epilobium parviflorum 110 mg	Rostlinné steroly 140 mg	2	
Proval EPI forte Valosun	Epilobium parviflorum 160 mg	Serenoa repens 115 mg, Pygeum africanum 30 mg	1–2	

*při maximálním doporučeném dávkování; **přípravek v registraci SÚKL, ostatní jako potravinové doplňky

Všechny přípravky jsou volně prodejné. Cena v Kč/měsíc je určena na základě cen jednoho z největších lékárenských velkoobchodů, může se lokálně anebo časem měnit.

LITERATURA

1. Veselský Z. Význam fytotherapie u nemocných s benigní hyperplasií prostaty. Urologie pro praxi 2006; 7(5): 220–225.
2. Porš J, Kolombo I, Poršová M. Fytopreparáty v léčbě benigní hyperplasie prostaty, Urologie pro praxi 2009; 10(1): 22–24.
3. Stárka L, Sosvorová L, Mikšátková P. Herbální přípravky používané při léčbě benigní hyperplazie prostaty. Urologie pro praxi 2012; 13(6): 239–244.
4. Jezdinský J. Komentář. Urologie pro praxi 2012; 13(6): 244–245.
5. Tůmová L. Serenoa repens – terapeutické účinky a možné interakce. Praktické lékařství. 2011; 7(2): 86–86.
6. Alikanjari O, Vitalone A. What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? Life Sci 2015; 126: 42–56.
7. Keehn A, Taylor J, Lowe FC. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep 2016; 17: 53.
8. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. Prostate 2004; 61(1): 73–80.
9. Cao N, Haynes JM, Ventura S. Saw palmetto is an indirectly acting sympathomimetic in the rat-isolated prostate gland. Prostate 2006; 66(2): 115–123.
10. Ricco J, Prasad S. The shinking case of saw palmetto. J Pharm Pract 2012; 61(7): 418–420.
11. Booker A, Suter A, Krnjic A, Strassel B, Zloh M, Said M, Heinrich M. A phytochemical comparison of saw palmetto products using gas chromatography and (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy metabolomic profiling. J Pharm Pharmacol 2014; 66(6): 811–822.
12. 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.
13. Azimi H, Khakshur AA, Aghdasi I, Fallah-Tafti M, Abdollahi M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products:

perspective of new pharmacological agents. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(3): 207–221.

14. Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complement Ther Med*. 2013; 21(3): 172–179.

15. Ishani A, Macdonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med* 2000; 109(8): 654–664.

16. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001044

17. Hutchison A, Farmer R, Verhamme K, Berges R, Navarrete RV. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries, *Eur Urol* 2007; 51(1): 207–215.

18. 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.

19. Schneider T, Rübber H, Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, doubleblind, placebo controlled multicenter study after 12 months, *Urologe A* 2004; 43(3): 302–306.

20. Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(6): 533–537.

21. Kim SK, Seok H, Park HJ, et al. Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 380.

22. Ammar AE, Esmat A, Hassona MD, Tadros MG, Abdel-naim AB, Guns ES. The effect of pomegranate fruit extract on testosterone induced BPH in rats. *Prostate* 2015; 75(7): 679–692.

23. Said MM, Hassan NS, Schlicht MJ, Bosland MC. Flaxseed suppressed prostatic epithelial proliferation in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Toxicol Environ Health A* 2015; 78(7): 453–465.

24. Chun Ho Ma, Wai Ling Lin, Sing Leung Lui, Xun-Yuan Cai, Vivian Taam Wong, Eric Ziea, Zhang-Jin Zhang. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for benign prostatic hyperplasia: systematic review of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013; 15(4): 471–482.

25. Shrivastava A, Gupta VP. Various treatment options for benign prostatic hyperplasia: A current update. *J Midlife Health* 2012; 3(1): 10–19.

26. 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 Drug* 2010; 28(6): 729–743.