

Serenoa repens v léčbě benigní hyperplazie prostaty

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Benigní hyperplazie prostaty je velmi prevalentní onemocnění vyžadující dlouhodobou účinnou a bezpečnou léčbu. Dlouhodobě je zde diskutován význam fytotherapie, která je uváděna i v recentních doporučených postupech odborných společností. Článek popisuje stávající polohu těchto přípravků s dominantním zaměřením na *Serenoa repens*.

Klíčová slova: BHP, benigní hyperplazie prostaty, prostata, Serenóa, léčba, LUTS.

Serenoa repens in the treatment of benign prostatic hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia is a very prevalent disease requiring long-term effective and safe treatment. The importance of phytotherapy has been discussed for years and is also mentioned in the recent therapeutic guidelines. The article describes the current position of these products with a dominant focus on *Serenoa repens*.

Key words: BPH, benign prostatic hyperplasia, prostatic gland, Serenóa, treatment, LUTS.

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je dominantním onemocněním stárnoucích mužů, které je provázeno pouze velmi nízkou mortalitou pohybující se v rozmezí 0,5–1 na 100 tisíc mužů (1). Prevalence histologicky potvrzené benigní hyperplazie prostaty přitom narůstá z přibližně 8 % u mužů ve věkové kategorii 31 až 40 let až na více než 80 % u mužů starších 80 let (2, 3).

K základním projevům klinicky manifestované BHP patří symptomy dolních močových cest (LUTS – z angl. lower urinary tract symptoms). Ty lze de facto rozdělit na obstrukční (problémy s prázdněním močového měchýře volně a úplně z důvodu zúžení uretry a hrdla močového měchýře) a iritační (problémy s plněním močového měchýře, který není schopen pojmout dostatečné množství moči pro reakci *m. detrusor*). Typické obstrukční symptomy zahrnují slabý a přerušovaný proud moči, retardaci startu močení, pocit nedomočení a terminální odkapávání moči. Typickými iritačními symptomy jsou zvýšená

frekvence močení (polakisurie), časté noční močení (nykturie), urgencye a urgentní inkontinence. V pokročilejších stadiích je přítomné zvýšené riziko uroinfekce z důvodu retence moči.

Současná farmakoterapie BHP

V posledních letech došlo v léčbě BHP k poměrně zásadnímu posunu směrem od chirurgického výkonu k medikamentózně vedenému způsobu léčby, který se stal léčbou volby – samozřejmě za předpokladu nepřítomnosti indikace neodkladného operačního výkonu. Samotná problematika farmakoterapie je poměrně rozsáhlá a nabízí hned několik lékových skupin s odlišným mechanismem účinku. Dominantně jsou využívány látky ze skupiny alfa-blokátorů (selektivní alfa-1A/1D: alfuzosin, silodosin, tamsulosin; neselektivní alfa-1: doxazosin, terazosin), inhibitorů 5-alfa-reduktázy (dutasterid, finasterid) a fytotherapeutika, která mají status léčivého přípravku nebo doplňku stravy. Stále využíván je mepartricin a v nové indikaci se zde postupně začínají uplatňovat inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5)

včetně s tadalafil. Využívány jsou i fixní kombinace (tamsulosin + dutasterid či tamsulosin + solifenacin).

Fytotherapie BHP

Přípravky rostlinného původu jsou v Evropě běžně využívány – např. koncem 90. let představovaly až 70 % všech přípravků užívaných na léčbu BHP – v ČR dostupné jako léčivé přípravky i jako doplňky stravy. Účinné látky jsou získávány z rostlin *Serenoa repens* (palma plazivá, známá též jako trpasličí palma, sabal plazivý, serenóa plazivá či *Sabal serrulata*), *Pygeum africanum* (slivoř africká, též *Prunus africana*), *Urtica dioica* (kopřiva dvoudomá), *Populus nigra* (topol černý), *Cucurbita pepo* (tykev obecná), *Hypoxis rooperi* (syn. *Hypoxis hemerocallidea*), *Epilobium parviflorum* (vrbovka malokvětá) či *Secale cereale* (žito seté).

Povětšinou jde o lipofilní produkty rostlinného metabolismu, jejichž mechanismus účinku je založen na snížení aktivity enzymu 5-alfa-reduktázy či v ovlivnění vazby androgenu na androgenní buněčné receptory. Připomeňme, že blokáda aktivity uvede-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

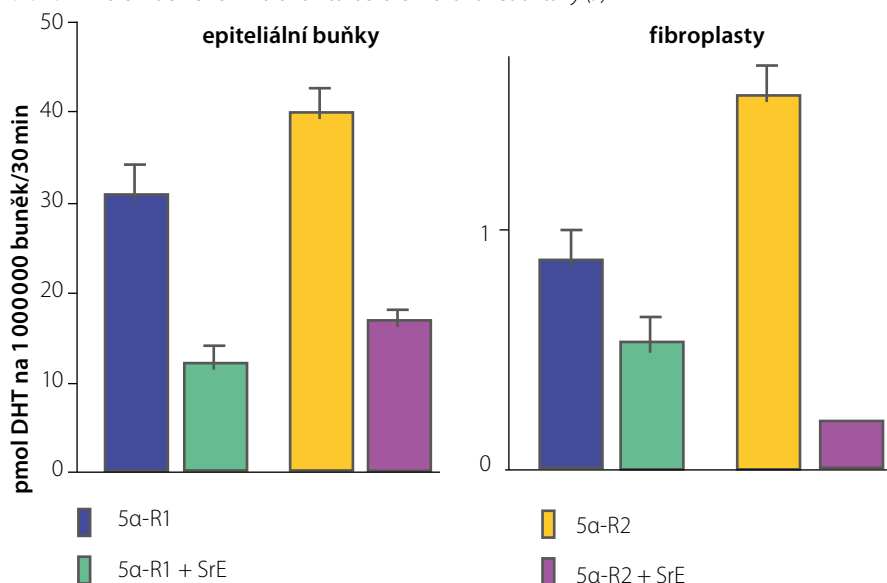
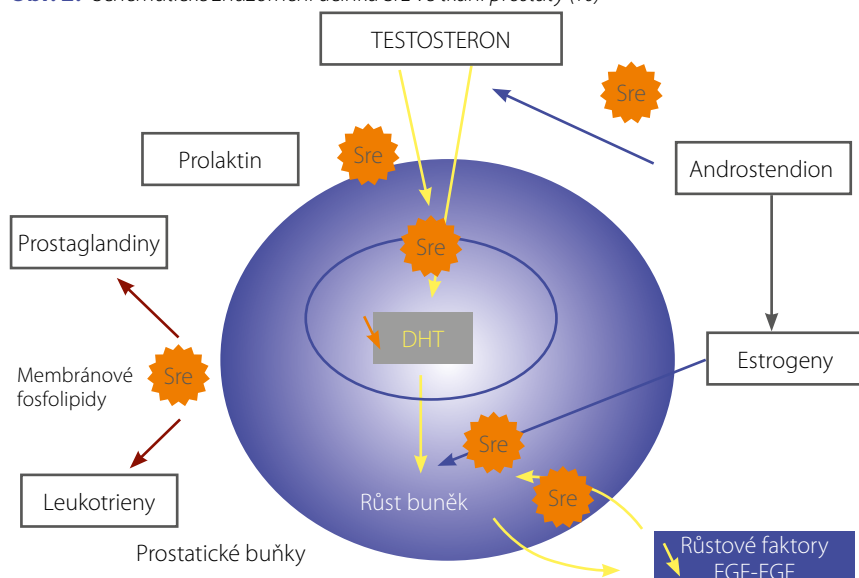
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3.muni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(4): 165–168

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2017

Článek přijat k publikaci: 12. 7. 2017

Obr. 1. Inhibiční účinek SrE na aktivitu isoform 5-alfa reduktázy (9)

Obr. 2. Schematické znázornění účinků SrE ve tkáni prostaty (10)


ného enzymu zabraňuje přeměně testosteronu na dihydrotestosteron (DHT). Ten má mnohem silnější afinitu k androgenním receptorům než testosteron, a je tedy mnohem účinnějším androgenem. Právě účinná inhibice vede k zastavení růstu prostaty a ke zmenšení jejího objemu, což v konečném důsledku vede ke zlepšení klinických projevů onemocnění. Příznivý vliv může být podporován také oslabením intenzity zánětlivých procesů, anti-dématozním účinkem či potlačením mikčních obtíží.

Serenoa repens

Jde o vzrůstem malou palmu, jejíž listy jsou zelené až modrozelené barvy s pilovitým řapíkem. Lékopisnou drogou této rostliny je její plod *Serenoae fructus*, oranžové až černé barvy o velikosti cca 2 cm.

Serenoa repens obsahuje zejména mastné kyseliny (kyselina olejová, laurová, myristová,

palmitová, linolová aj.), a to ve formě volné nebo ve formě ethylesterů. Navíc obsahuje steroly beta-sitosterol, stigmasterol a daukosterol. Dosud však nebyla přesně identifikována konkrétní látka zodpovědná za příznivé účinky. Vedle imunomodulačního/protizánětlivého (4–6) a proapoptického (7, 8) účinku zde jednoznačně dominuje schopnost inhibovat aktivitu 5-alfa reduktázy.

Protizánětlivé účinky serenoy byly recentně poměrně velmi dobře popsány v mezinárodní dvojité zaslepené randomizované klinické studii na souboru 206 mužů trpících LUTS pro BHP (6). Ti byli po dobu třech měsíců léčeni tamsulosinem v denní dávce 0,4 mg nebo n-hexanem extrahovaným výtažkem serenoy. V obou ramenech studie byla sledována exprese 29 genů pomocí PCR pro nejrůznější zánětlivé proteiny v moči, jejichž množství bylo kvantifikováno metodou ELISA. Na

konci studie byl prokázán výrazný pokles exprese sledovaných genů, a to ve vyšší míře při užívání serenoy ve srovnání s tamsulosinem – 65,4 % vs. 46,2 %. S tím korelovalo i menší množství finálně tvořeného proteinu. Analýzou 15 nejdůležitějších exprimovaných markerů (ALOX5, ALOX15B, CAT, CCL2, HIF1A, IL1b, IL8, MIF, NFKB1, PLA2G2A, PTGES2, PTGES3, PTGS2, PTPRC a STAT3) byl na konci studie pozorován zřejmý pokles genové exprese dokonce v 80 % u serenoy versus 33 % u tamsulosinu. Ve smyslu ovlivnění up-regulace nebo naopak down-regulace jednotlivých markerů je významné zjištění vyšší četnosti down-regulace u serenoy: 60 % vs. 33,3 %. V její prospěch svědčí i data týkající se naopak nižší up-regulace sledovaných ukazatelů: 73,3 % vs. 26,6 %. Z klinického pohledu se zdá být velmi zajímavé ovlivnění exprese genu pro MIF, tj. faktoru inhibice migrace makrofágů. Ten sehrává důležitou roli v přirozené imunitě, kdy je uvolňován T-lymfocyty do krevního oběhu, kde se váže na CD74 receptory jiných buněk za spuštění časné imunitní odpovědi. Mimo jiné je jeho produkce rovněž částečně stimulována podáváním kortikosteroidů (čímž poněkud narušuje jejich protizánětlivý účinek); jeho tvorba byla zaznamenána rovněž v adenohypofýze v přímé souvislosti s traumatem. Jeho přítomnost, resp. vyšší koncentrace je patofyziologicky významná při akutní i chronické zánětlivé reakci ve smyslu delšího přežívání monocytů/makrofágů i uvolňování dalších cytokinů. V uvedené studii byla exprese genu MIF u nemocných, kteří iniciálně vykazovali jeho zvýšenou expresi, výrazně více potlačena při užívání serenoy ve srovnání s tamsulosinem. S tím korelovala i výrazně vyšší odpověď ve skóre I-PSS. Expres MIF by tak mohl být důležitým markerem, resp. prediktorem terapeutické odpovědi u nemocných s BHP, případně i jiných zánětlivých onemocnění (6).

Z *in vitro* realizovaných studií je zřejmý rovněž preferenční účinek na aktivitu 5-alfa reduktázy v buňkách prostaty ve srovnání s keratinocyty, varlaty, nadvarlaty, ledvinami, kůží či prsem (8). Extrakt serenoy (SrE) je přitom schopen navodit účinnou inhibici obou známých isoformů (5α-R1 a 5α-R2) uvedeného enzymu, a to v buňkách epiteliálních i ve fibroblastech – obrázek 1 (9). Pleiotropní účinky SrE ve vztahu ke tkáni prostaty zachycuje obrázek 2 (10).

Obecně platí, že hodnocení terapeutické účinnosti jakéhokoliv fytofarmaka je zatíženo rizikem biasu z důvodu nemalé heterogenity realizovaných klinických studií. Rostlinné extrakty mohou

pocházet z odlišných kultivarů a odlišné mohou být podmínky jejich pěstování, což jistě determinuje i finální obsah účinných látek. Přirozeně svoji roli hrají i odlišné metody volené ke získávání konečného extraktu. S tímto konstatováním se lze setkat nikoliv pouze v nejnovějších doporučeních Evropské urologické společnosti (EAU) ohledně léčby LUTS (11); vysvětluje se jím rovněž nemalá heterogenita výsledků dílčích klinických studií (12, 13) či negativní závěry ohledně účinnosti metaanalýzy publikované v rámci Cochrane Library (14).

Terapeutický přínos SrE před nedávnem hodnotila i Evropská léková agentura, EMA (EMA/HMPC/137250/2013) a vyjádřila se jed-

noznačně o pozitivním poměru přínosu a rizika, přičemž za neefektivnější způsob získávání extraktu označuje extrakci za využití n-hexanu, která zajišťuje nejvyšší výtěžnost účinných látek. Jiným způsobem získané extrakty mají pouze chatrné důkazy o své účinnosti (15).

Závěr

V kontextu dostupných informací, realizovaných klinických studií, vyjádření Evropské urologické společnosti (EAU) i nejnovějšího vyjádření Evropské lékové agentury lze léčivé přípravky s obsahem *Serenoa repens* využívat u nemocných s BHP se symptomy dolních močových

cest. Ve srovnání s klasickou farmakoterapií (inhibitory 5-alfa reduktázy či alfa-lytika) je zde přínos mj. i v příznivém bezpečnostním profilu, včetně neovlivnění sexuálních funkcí (16). Je však nezbytné tak činit s vědomím, že na trhu jsou dostupné přípravky s odlišně definovaným extraktem, stejně tak jako doplňky stravy, které a priori nemohou být terapeuticky vůbec využívány. Zatímco extrakty získané pomocí n-hexanu lze považovat za účinné, extrakty získané pomocí etanolu či oxidu uhličitého důkazy o účinnosti postrádají.

Autor prohlašuje, že zpracování článku bylo podpořeno společností Pierre Fabre.

LITERATURA

1. La VC, Levi F, Lucchini F. Mortality from benign prostatic hyperplasia: worldwide trends 1950–1992. *J. Epidemiol. Community Health* 1995; 49: 379–384.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J. Urol.* 1993; 150: 85–89.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 17: 241–246.
4. Vela NR, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Lopez FA. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003; 44: 549–555.
5. Bernichtein S, Pigat N, Camparo P, et al. Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia. *Prostate* 2015; 75: 706–722.
6. Latil A, Petrissans MT, Rouquet J, Robert G, de la Taille A.

- Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2015; 75: 1857–1867.
7. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsR, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000; 45: 259–266.
8. Bayne CW, Ross M, Donnelly F, Habib FK. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J Urol* 2000; 164: 876–881.
9. Bayne CW, Donnelly F, Ross M, Habib FK. *Serenoa repens* (Permixon): a 5-alpha-reductase types I and II inhibitor-new evidence in a coculture model of BPH. *Prostate* 1999; 40: 232–241.
10. Habib FK. The Scientific Basis for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol Suppl.* 2009; 8: 887–893.
11. Gratzke C, Bachmann A, Descaseaux A, et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 2015; 67: 1099–1109.
12. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, Macdonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr* 2000; 3: 459–472.
13. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, Macdonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604–1609.
14. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2012; 12: CD001423.
15. Scaglione F. How to Choose the Right *Serenoa repens* Extract. *Eur Urol. Suppl.* 2015; 14: e1464–e1469.
16. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol* 2005; 48: 269–276.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2017; 18(4): 165–168

Serenoa repens v léčbě benigní hyperplazie prostaty

MUDr. Mgr. Jaroslav Porš

Urologická ambulance, Panochova nemocnice Turnov, Krajská nemocnice Liberec

Článek se velmi podrobně zabývá rolí *Serenoa repens* v léčbě prostatických obtíží. V urologii se dlouhodobě užívá extrakt z plodů této trpasličí palmy a dnes jej obsahuje hned několik léků a doplňků stravy. Ačkoliv je tato léčba známá již po desetiletí, detailní informace o její farmakologii stále chybí.

Autor krátce prezentuje souhrnné informace o současném stavu fytotherapie benigní prostatické hyperplazie. Dále se pak snaží objasnit zejména mechanismus účinku extraktu *Serenoa repens* a detailně zde prezentuje jednotlivé biochemické látky pravděpodobně zodpovědné za vlastní léčebný efekt. Velmi důkladně je zde vysvětlen především protizánětlivý efekt *Serenoa repens* na molekulární i genové úrovni. Vše je dokumen-

továno jak klinickými studiemi na pacientech, tak i studiemi, které proběhly *in vitro*. Zmíněna jsou i doporučení Evropské urologické společnosti a Evropské lékové agentury.

Na tomto místě je, ve shodě s autorem, nutno zdůraznit, že fytopreparáty včetně medikamentů obsahující extrakt ze *Serenoa repens* jsou velmi heterogenní skupinou léčiv. Často v nich kolísá obsah i přesný typ účinných látek. Je to dáno především odlišnými metodami získávání konečného extraktu, ale mnohdy i jejich rozdílným původem. K výrobě se používají různé rostlinné kultury a i podmínky jejich pěstování se mohou regionálně lišit. To vše vede k odlišnému finálnímu produktu a výsledkem mohou být

rozdíly v obsahu i v množství jednotlivých účinných látek ve firemně vyráběných preparátech.

Na druhou stranu je zřejmé, že se jedná o velmi bezpečnou léčbu. Tato skutečnost je dána z větší části přírodním původem léčiv. Tomu odpovídá i minimum vedlejších účinků včetně neovlivňování sexuálních funkcí. To vše je příčinou dlouhodobé a stabilní oblíbenosti fytofarmak mezi pacienty, včetně preparátů obsahujících extrakt ze *Serenoa repens*.

MUDr. Mgr. Jaroslav Porš

*Urologická ambulance,
Panochova nemocnice Turnov,
Krajská nemocnice Liberec
28. října 1 000, 511 01 Turnov
Jaroslav.Pors@seznam.cz*