

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φαρμακευτικές και φυτοθεραπευτικές προσεγγίσεις στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη

Η καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) αποτελεί μια συνήθη κατάσταση, ηλικιακά εξαρτώμενη, που επηρεάζει τους άνδρες ηλικίας >50 ετών. Προκαλεί ενοχλητικά συμπτώματα όπως αυξημένη διούρηση, νυκτουρία και έπειξη για ούρηση. Κύριες κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν οι α-ανταγωνιστές και οι αναστολείς της 5α-ρεδουκτάσης. Επίσης, είναι πλέον πάγια τακτική η συγχορήγηση περισσότερων της μίας δραστικής ουσίας, καθώς και ο συνδυασμός με φυτικά προϊόντα. Στην παρούσα ανασκόπηση, εκτός αυτών, θα γίνει εκτενής αναφορά στις φαρμακολογικές (π.χ. αντιχολινεργικά, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, β₃-αγωνιστές) και στις φυτοθεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΚΥΠ. Το κυριότερο φυτό που θα αναλυθεί είναι το *Serenoa repens*, με την πλέον διαδεδομένη χρήση σε τέτοιες καταστάσεις, αλλά και άλλα φυτά, όπως η τσουκνίδα, το αφρικανικό δαμάσκηνο, οι σπόροι κολοκυθιάς και το λυκοπένιο, κάνοντας ιδιαίτερη μνεία στις περιεχόμενες δραστικές ουσίες και στον μηχανισμό δράσης, όπως και σε μελέτες σύγκρισης δραστικότητάς τους σε σχέση με εικονικό φάρμακο ή γνωστά φαρμακευτικά προϊόντα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ) με επακόλουθα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού είναι μια πολύ συχνή διαταραχή, που παρατηρείται στους μισούς περίπου άνδρες ηλικίας >50 ετών, με το ποσοστό εμφάνισης να αυξάνεται με την ηλικία. Πρόκειται για αύξηση του μεγέθους του προστάτη, στην οποία τα συμπτώματα είναι συνήθως χρόνια και διακρίνονται στα αποφρακτικά (π.χ. καθυστέρηση έναρξης και παράταση χρόνου ούρησης, αύξηση υπολείμματος ούρων μετά την ούρηση, επίσχεση ούρων, ακράτεια από υπερπλήρωση) και στα ερεθιστικά συμπτώματα (π.χ. συχνουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση, ακράτεια, νυκτουρία).

Η διάγνωση της ΚΥΠ περιλαμβάνει κλινική εξέταση του ασθενούς (δακτυλική εξέταση από το ορθό) και εργαστηριακό έλεγχο (π.χ. ουροδυναμικός έλεγχος, γενική εξέταση ούρων, αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, κυστεογραφία, ουροροομετρία, κατά την οποία ελέγχεται η μέγιστη ροή των ούρων – Qmax). Σημαντικό δείκτη συνιστά το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), η τιμή του οποίου συσχετίζεται με τον όγκο του προστάτη και αποτελεί ένδειξη της βλάβης.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(1):18–27
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(1):18–27

Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,
Μ. Ρίκκου-Καλουρκώτη,
Χ. Τριάντης

Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Pharmaceutical and
phytotherapeutic approaches
to the management of benign
prostatic hyperplasia

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Καλοήγη υπερπλασία προστάτη
Serenoa repens
Φαρμακευτική αντιμετώπιση
Φυτοθεραπευτικοί παράγοντες

Υποβλήθηκε 17.6.2019
Εγκρίθηκε 25.6.2019

Σήμερα, στην πλειονότητα των μελετών για την αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων χρησιμοποιείται ως εργαλείο το IPSS (International Prostate Symptom Score), που αποτελεί ένα διεθνές ερωτηματολόγιο για τη μέτρηση των συμπτωμάτων του προστάτη.

Τα συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης συνιστούν σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς με ΚΥΠ. Ποσοστό >67% των ανδρών που υποφέρουν από ΚΥΠ αναφέρουν διαταραχές στην ούρηση, κυρίως στη διαδικασία συσώρευσης και απέκκρισης των ούρων.¹ Επίσης, σύμφωνα με δεδομένα, περίπου οι μισοί άνδρες >50 ετών έχουν ΚΥΠ, από τους οποίους οι μισοί παραπονούνται για συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης με κυμαινόμενη ένταση.²

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγή στον τρόπο ζωής, φαρμακευτική αγωγή και, τέλος, επεμβατικές θεραπείες.³ Αν αποτύχει η φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής ούρησης και των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό ακολουθείται χειρουργική αντιμετώπιση της ΚΥΠ (προστατεκτομή). Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΥΠ περιλαμβάνονται φάρμακα που ανήκουν κυρίως στους ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων και στους αναστολείς της

5α-ρεδουκτάσης (πίν. 1). Παράλληλα, αντιμουσκαρινικά παράγωγα, αγωνιστές των β₃-υποδοχέων και αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 διαδραματίζουν επικουρικό ρόλο στην ΚΥΠ. Τέλος, σημαντική εφαρμογή βρίσκουν φυτοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως οι σπόροι κολοκυθίου, το αφρικανικό δαμάσκηνο και κυρίως το *Serenoa repens*.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

2.1. Ανταγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι εκλεκτικοί συναγωνιστικοί αναστολείς του υποδοχέα α₁ δρουν ελαττώνοντας τον τόνο των λείων μυϊκών ινών της κύστης και του προστάτη, με αποτέλεσμα χάλαση του λείου μυός του προστάτη και βελτίωση της ροής των ούρων. Αντιπροσωπευτικά φάρμακα της κατηγορίας που έχουν λάβει ένδειξη για θεραπεία της ΚΥΠ είναι η αλφουζοσίνη και η ταμσουλοσίνη.^{4,5} Οι α₁-ανταγωνιστές ανακουφίζουν τα συμπτώματα της ΚΥΠ μέσα σε 7–10 ημέρες και επιτυγχάνουν βελτίωση στο IPSS, αλλά δεν έχουν ιδιαίτερη δράση επί του Q_{max}. Η λήψη τους συνιστάται μαζί με το γέυμα. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, ζάλη, εύκολη κόπωση, υπνηλία, ρινική συμφόρηση. Δεν επηρεάζουν σοβαρά τη σεξουαλική λειτουργία, αλλά έχουν αναφερθεί περιστατικά αναστολής της εκσπερμάτωσης και παλίνδρομης εκσπερμάτωσης.

2.2. Αναστολείς της 5α-ρεδουκτάσης

Οι αναστολείς της 5α-ρεδουκτάσης (5ARI) αναστέλλουν το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης στην πιο ενεργή μορφή 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT). Η DHT είναι ανδρογόνο που διεγείρει την ανάπτυξη

Πίνακας 1. Συνοπτικά χαρακτηριστικά των ανταγωνιστών των α-αδρενεργικών υποδοχέων και των αναστολέων της 5α-ρεδουκτάσης.

	Ανταγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων	Αναστολείς της 5α-ρεδουκτάσης
Εμφάνιση μέγιστης δράσης	Ανακουφίζουν άμεσα (2–4 εβδομάδες) τα συμπτώματα της απόφραξης	Απαιτούνται 6–12 μήνες για τη μείωση του μεγέθους του προστάτη
Μείωση μεγέθους του προστάτη	Όχι	Ναι
Μείωση του PSA	Όχι	Ναι
Σεξουαλική δυσλειτουργία	Ήπια	Μέτρια
Υποτασική δράση	Ισχυρή	Σπάνια
Συχνότερα φάρμακα	Ταμσουλοσίνη, αλφουζοσίνη	Φιναστερίδη, δουταστερίδη

του προστάτη. Με τη μείωση της DHT ο προστάτης συρρικνώνεται και βελτιώνεται η ροή των ούρων. Τα συμπτώματα δεν υποχωρούν άμεσα, αλλά μπορεί να απαιτηθούν έως και 12 μήνες για εμφάνιση της δράσης. Αντιπροσωπευτικά φάρμακα είναι η φιναστερίδη και η δουταστερίδη.⁶ Συγκεκριμένα, το ένζυμο της 5α-ρεδουκτάσης έχει δύο ισομορφές, τύπου 1 και 2, που βρίσκονται στον φυσιολογικό προστάτη, με τη δραστηριότητά τους να αυξάνεται σε περιπτώσεις ΚΥΠ. Η φιναστερίδη προκαλεί αναστολή του ισοενζύμου τύπου 2, ενώ η δουταστερίδη εμφανίζει πιο ισχυρή δράση και αναστέλλει και τα δύο ισοένζυμα 5ARI.⁷ Η δουταστερίδη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και βελτιώνει τα συμπτώματα που σχετίζονται με ΚΥΠ.⁸ Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με μειωμένη σεξουαλική διάθεση (libido), στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, ολιγοσπερμία και παλίνδρομη εκσπερμάτωση.

2.3. Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5

Έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5, π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βερδενεφίλη, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ο μόνος αναστολέας που έχει λάβει έγκριση για ΚΥΠ είναι η ταδαλαφίλη, που επιτρέπει την αγγειοδιαστολή και τη χάλαση του λείου μυός του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.^{9,10} Οι φωσφοδιεστεράσες (ΦΔΕ) αποτελούν μια μεγάλη ομάδα ενζύμων που δρουν υδrolύοντας τα κυκλικά αδενο- και γουανυλο-μονοφωσφορικά νουκλεοτίδια (cAMP, cGMP) στα αδρανή μη κυκλικά παράγωγά τους (5'-GMP, 5'-AMP). Έχουν βρεθεί 11 οικογένειες φωσφοδιεστερασών, από τις οποίες ορισμένες καταλύουν εκλεκτικά την υδρόλυση μόνο του ενός ή του άλλου νουκλεοτιδίου. Κλινικές και ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια φλεγμονή είναι ο κύριος παράγοντας για την εξέλιξη της ΚΥΠ, με τη συσχέτιση μεταξύ T-λεμφοκυττάρων και στρωματικών κυττάρων του προστάτη να αποτελεί την αιτία για ενεργοποίηση κυτταροκινών, με αποτέλεσμα αυξητικοί παράγοντες προερχόμενοι από τα T-κύτταρα να οδηγούν σε διέγερση στρωματικής αύξησης και αγγειογένεση,¹¹ προκαλώντας αύξηση του όγκου του προστάτη και των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. Έτσι, η χορήγηση αναστολέων της 5-ΦΔΕ οδηγεί, εκτός από χαλάρωση του μυϊκού ιστού, σε βελτίωση της αιμάτωσης του κατώτερου ουροποιητικού και σε βελτιστοποίηση των μορφολογικών αλλοιώσεων στην κύστη και στον προστάτη, που μπορεί να προκλήθηκαν από χρόνια ισχαιμία της πυέλου.¹² Εκτός όμως της βελτίωσης της λειτουργίας του προστάτη και της γενετήσιας λειτουργίας, η χρήση των αναστολέων αυτών έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την καρδιακή και την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς

νείς με διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας τη συγκέντρωση των φλεγμονωδών παραγόντων όπως νιτρικών και νιτρωδών ιόντων, της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, της ιντερλευκίνης-6 και των πρωτεϊνών προσκόλλησης στο ενδοθήλιο (VCAM-1, ICAM-1). Επίσης, η σιλδεναφίλη, εκτός των ανωτέρω, μειώνει το οξειδωτικό φορτίο σε διάφορους ιστούς και περιορίζει τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.¹³

2.4. Άλλες φαρμακευτικές κατηγορίες και συνδυασμοί

Η συγχορήγηση α-ανταγωνιστή με αναστολέα 5α-ρεδουκτάσης εμφανίζει συνεργική δράση με καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία, π.χ. ταμσουλοσίνη με δουταστερίδη.^{6,14} Στη διαχείριση της ΚΥΠ είναι απαραίτητη η μείωση της κυτταρικής ανάπτυξης, μέσω αναστολής της μετατροπής της τεστοστερόνης στη διυδρική μορφή της, καθώς και ο περιορισμός της φλεγμονής. Παρ' όλα αυτά, η αποδοχή της θεραπείας από μέρους του ασθενούς αποτελεί κύριο στοιχείο, με τη διατήρηση της σεξουαλικής λειτουργίας να είναι ίσως το κυριότερο ζήτημα. Υπάρχουν ενδείξεις για βελτιωμένα αποτελέσματα με τον συνδυασμό α-ανταγωνιστή και αναστολέα φωσφοδιεστεράσης-5,^{15,16} ενώ σε ασθενείς με αυξημένο όγκο προστάτη (>30 mL) και με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου δείχθηκε μεγαλύτερο όφελος με τη συνδυαστική θεραπεία.¹⁷

Μια άλλη κατηγορία που χρησιμοποιείται στην ΚΥΠ, κυρίως επικουρικά σε συνδυασμό με κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων, είναι οι ανταγωνιστές των M υποδοχέων, οι οποίοι λειτουργούν κυρίως στο επίπεδο συλλογής και διατήρησης του περιεχομένου της κύστης, περιορίζοντας την ακούσια σύσπαση του εξωστήρα μυός μέσω αναστολής της νευρικής παρασυμπαθητικής ώσης. Ο εξωστήρας μυς της κύστης αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες στο τοίχωμα της κύστης, οργανωμένες σε σπειροειδή, κυκλικά και επιμήκη δεμάτια. Όταν η κύστη διατείνεται ενεργοποιείται το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα τη σύσπαση του εξωστήρα και κατ' επέκταση της κύστης, προκειμένου να αποβληθούν τα ούρα. Έχει βρεθεί ότι στους άνδρες η καθιστή θέση ούρησης βοηθά στην εντονότερη σύσπαση του εξωστήρα.¹⁸ Η σολιφενακίνη αποτελεί έναν νέο τύπο ανταγωνιστή του M₃ υποδοχέα στην ουρήθρα και στην κύστη, που προκαλεί μείωση της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών και βελτίωση της υπερδραστικότητας της κύστης (η οποία οδηγεί σε ασυνέχεια της ούρησης ή σε επίτασή της). Στην εν λόγω κατηγορία ανήκουν και η οξυβουτινίνη, η τολτεροδίνη, η φεσοτεροδίνη και η δαριφενασίνη.

Η εφαρμογή συνδυασμένης θεραπείας α-αναστολέων και αντιμυοκαρινικών παραγόντων σε άνδρες με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ούρων ή υπερδραστήρια κύστη

έχει αρχίσει να γίνεται αρκετά αποδεκτή. Ο συνδυασμός σολιφενακίνης με ταμσουλοσίνη αποδείχθηκε δραστηκότερος της μονοθεραπείας με σολιφενακίνη σε ΚΥΠ με συνοδά συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης, και με ικανοποιητική ασφάλεια.¹⁹ Η τολτεροδίνη αποτελεί τον κύριο αντιμυοκαρινικό παράγοντα στην κλινική πράξη και σε συνδυασμό με α-ανταγωνιστές, αλλά και ως μονοθεραπεία, παρέχει εμφανή θεραπευτικά αποτελέσματα, βελτιώνοντας την IPSS, η οποία διατηρείται σταθερά σε καλές τιμές για αρκετό χρονικό διάστημα.^{20,21}

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων σχετιζόμενων με τον προστάτη αποτελούν οι β₃-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι οποίοι επηρεάζουν τον εξωστήρα μυ. Μέσω ενεργοποίησής τους περιορίζεται η σύσπαση των λείων μυών της κύστης, με αποτέλεσμα βελτίωση της συγκράτησης των ούρων και περιορισμό του αριθμού των ουρήσεων. Επίσης, η κατηγορία αυτή έχει συνδεθεί με τη θερμογένεση των σκελετικών μυών. Θεωρείται ότι συμμετέχουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό και στην προκαλούμενη από εφεδρίνη θερμογένεση,²² ενώ είναι πιθανή η εμπλοκή της μιραβεγρόνης, του μοναδικού σε κυκλοφορία αγωνιστή της κατηγορίας, και στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας.^{23,24} Αντιμυοκαρινικά και β₃-αγωνιστές φαίνεται να βελτιώνουν τα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, σε ύπαρξη ή και μη ΚΥΠ, βελτιώνοντας τη συχνουρία και την έπαιξη για ούρηση, καθώς και τον βαθμό κατακράτησης ούρων. Συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών μπορεί να είναι ωφέλιμος σε άνδρες με σημαντικό επίπεδο συγκράτησης ούρων, βελτιώνοντας τα συμπτώματα σε άτομα στα οποία η μονοθεραπεία με α-αναστολείς αποδειχθεί ανεπιτυχής,²⁵ οπότε η συγχορήγηση μιραβεγρόνης και σολιφενακίνης αποτελεί ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο, υπάρχουν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιραβεγρόνης, όπως ξηροστομία, εξάψεις, δυσκοιλιότητα, υπέρταση και πιθανή παράταση του διαστήματος QT, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις έδειξε να αναστέλλει τις P-γλυκοπρωτεΐνες και οι ενζυμικοί επαγωγείς να μειώνουν τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα.²⁶

3. ΦΥΤΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα φυτικά σκευάσματα, ειδικά στις ευρωπαϊκές χώρες, καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ΚΥΠ, που μπορεί να ανέλθει έως και το 80%.²⁷ Τα πλέον γνωστά φυτικά προϊόντα είναι τα εκχυλίσματα από *Serenoa repens*, σπόρους κολοκυθίου (*Cucurbita pepo*), αφρικανικό δαμάσκηνο (*Pygeum africanum*), σίκαλη (*Secale cereale*) και τσουκνίδα (*Urtica dioica*).^{28,29} Ο καλύτερα μελετημένος φυτοθεραπευτικός παράγοντας είναι το *Serenoa repens*, που εμφανίζει βελτίωση

των συμπτωμάτων, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα.

3.1. *Serenoa repens*

Το φυτό *Serenoa repens* (Saw palmetto ή *Sabal serrulata*) είναι ένας αμερικανικός νάνος φοίνικας που φθάνει έως μέγιστο ύψος τα 2,5 m. Στο φυτό έχουν αποδοθεί παραδοσιακά διουρητικές και αντισηπτικές ιδιότητες του ουροποιητικού. Ακόμα, έχει χρησιμοποιηθεί σε κυστίτιδες και ορμονολογικές διαταραχές, χωρίς όμως οι δράσεις αυτές να έχουν υποστηριχθεί επιστημονικά.^{30,31} Πάντως, η πλέον ενδιαφέρουσα δράση του αφορά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΚΥΠ με παράλληλη αύξηση της μέγιστης ροής των ούρων. Το λιπιδιοστερολικό εκχύλισμα ώριμων ξηρών φρούτων του φυτού *Serenoa repens* χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία της ΚΥΠ. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 320 mg, ενώ περαιτέρω αύξηση της δόσης δεν φαίνεται να προσφέρει πρόσθετο όφελος, παρ'όλο που η θεραπευτική αγωγή μπορεί να φθάνει μέχρι και δόσεις των 2 g.³²

Τα εκχυλίσματα των φρούτων λαμβάνονται με μίγματα νερού-αιθανόλης (περιεκτικότητα >90% σε αιθανόλη), με εξάνιο (μίγμα n-εξανίου και μεθυλοπεντανίων) ή με υπερκρίσιμα υγρά, όπως CO₂.^{30,33} Τα κύρια συστατικά του εκχυλίσματος είναι τα λιπαρά οξέα (70–95%), οι φυτοστερόλες, κυρίως β-σιτοστερόλη, καμπεστερόλη, και παράγωγα, π.χ. οι αντίστοιχοι γλυκοζίτες (0,2–0,5%) και οι αλκοόλες μακράς αλύσου (0,15–0,35%). Περιέχει επίσης υδατάνθρακες, κυρίως γαλακτόζη, φλαβονοειδή και αιθέρια έλαια. Τα περισσότερα λιπαρά οξέα περιέχουν 14 ή λιγότερα άτομα άνθρακα και βρίσκονται είτε ως ελεύθερα (41–81%), είτε ως αιθυλεστέρες ή τριγλυκερίδια (7–52%).^{30,34,35}

Μια από τις πρώτες μελέτες, το 1984, ανέδειξε την ανωτερότητα του *Serenoa repens* συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), καθώς και τις περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁶ Ακολούθως, σύγκριση με τη φιναστερίδη έδειξε ότι η λήψη 320 mg *Serenoa repens*, διαιρεμένα σε 1 ή 2 δόσεις για 1–3 μήνες, εμφανίζει όχι απλώς ανώτερα αποτελέσματα έναντι του placebo αλλά και συγκρίσιμα με τη λήψη 5 mg ημερησίως φιναστερίδης. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι και οι δύο ουσίες μειώνουν το IPSS σε συγκρίσιμο ποσοστό (37% και 39%, αντίστοιχα), βελτιώνουν την ποιότητα ζωής ασθενών με ΚΥΠ (38% και 41%, αντίστοιχα) και αυξάνουν τη μέγιστη ροή των ούρων (25% και 30%, αντίστοιχα). Αλλά, σε αντίθεση με τη φιναστερίδη, το εκχύλισμα δεν μειώνει τον όγκο του προστάτη, δεν επηρεάζει την τιμή PSA και εμφανίζει μικρότερη μείωση της libido.^{37,38} Παρόμοια αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η χρήση του φυτού βελτιώνει τα συμπτώματα της ΚΥΠ.^{39,40}

Πανευρωπαϊκή μελέτη που συνέκρινε τη δράση των 320 mg εκχυλίσματος *Serenoa repens* και των 0,4 mg ταμσουλοσίνης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι δύο αυτές ουσίες εμφανίζουν παρόμοια αποτελέσματα, μειώνοντας το IPSS και αυξάνοντας το Qmax σε ανάλογο βαθμό χωρίς να επηρεάζουν το PSA,⁴¹ ενώ συγχρόνηση ταμσουλοσίνης με *Serenoa repens* επέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ταμσουλοσίνη ως μονοθεραπεία, βελτιώνοντας τα συμπτώματα της ΚΥΠ στους 6 και στους 12 μήνες.⁴² Τα αποτελέσματα της δράσης του *Serenoa repens* παρουσιάστηκαν και σε αρκετές ακόμη μελέτες.^{43–45} Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες που δεν συσχέτισαν τη δράση του *Serenoa repens* με βελτίωση των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, με τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με εκείνα του placebo.^{46,47} Μια σειρά συστηματικών ανασκοπήσεων Cochrane παρουσίασε διφορούμενα αποτελέσματα, καθώς αρχικά επιβεβαιώθηκε η ανωτερότητα του εκχυλίσματος έναντι του placebo, η οποία όμως στη συνέχεια αμφισβητήθηκε.^{48–52} Τα εν λόγω διφορούμενα αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται σε έλλειψη τιτλοποίησης και τιτλοδότησης σε επίπεδο δοσολογίας και δραστικών ουσιών, γεγονός που αποτελεί διαχρονικά έντονο πρόβλημα στα φυτοθεραπευτικά προϊόντα.⁵² Το συγκεκριμένο πρόβλημα έχει εντοπιστεί και συνεπώς πρέπει να δίνεται προσοχή στο σκεύασμα που θα επιλέγεται.³⁴ Η δραστικότητα διαφέρει ανάμεσα στα εκχυλίσματα, ενδεχομένως λόγω διαφοράς στην περιεκτικότητα των λιπαρών οξέων. Τα διάφορα εμπορικά σκευάσματα εμφανίζουν διαφορές ανάμεσα στην πραγματική και στη δηλούμενη περιεκτικότητα του φυτού, στον τρόπο παρασκευής και μορφοποίησης του σκευάσματος, στην τεχνική εκχύλισης, στην πηγή και στην προέλευση του φυτού, καθώς και στην περιεκτικότητα του ενεργού συστατικού.^{53,54} Είναι σημαντικό να γίνει αντιστοίχιση του βάρους του δισκίου σε mg με την πραγματική σύσταση σε ενεργά συστατικά προκειμένου να εκτιμηθεί κατάλληλα –τουλάχιστον με κάποιο βαθμό αξιοπιστίας– η ισχύς του σκευάσματος.²⁸

Η αντιαδρογονική δράση του φυτού υποδεικνύει ότι τα ενεργά συστατικά εμποδίζουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT. Η δράση του είναι αυξημένη σε περιπτώσεις όπου η ΚΥΠ συνοδεύεται από φλεγμονή.³⁰ Έχουν προταθεί αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί δράσης, αλλά καθώς τα *in vitro* αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί με *in vivo* πειράματα, ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει αδιευκρίνιστος και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.⁵⁵ Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το εξανοϊκό εκχύλισμα *Serenoa repens* αναστέλλει το ένζυμο 5α-ρεδουκτάση και εμφανίζει δράση επί του υποδοχέα των ανδρογόνων. Συγκεκριμένα, είναι μη συναγωνιστικός αναστολέας και των δύο ισομορφών.^{28,30,56} Πιστεύεται ότι η αναστολή οφείλεται κυρίως στα ελεύθερα λιπαρά οξέα και

μάλιστα εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους. Παράλληλα, το εκχύλισμα δεν παρεμβαίνει στην έκκριση PSA από τα κύτταρα, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση της μέτρησής του για διαχωρισμό μεταξύ καλοήθους και κακοήθους όγκου.⁵⁷

Η χορήγηση του *Serenoa repens* θεωρείται ασφαλής, καθώς δεν έχει παρουσιαστεί κλινική ένδειξη οποιασδήποτε τοξικότητας. Επίσης, δεν έχει εμφανιστεί κάποιου είδους αλληλεπίδραση με φάρμακα, ούτε επίδραση επί του κυτοχρώματος P450 (ισομορφές CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4).⁵⁸

3.2. Σπόροι κολοκυθιάς

Οι σπόροι κολοκυθιάς (*Cucurbita pepo* seeds) χρησιμοποιούνται παραδοσιακά ως σκεύασμα για ενοχλήσεις σχετιζόμενες με διόγκωση του προστάτη και υπερδραστική κύστη.^{59,60} Κύριο συστατικό τους είναι οι στερόλες, με ποικίλες δράσεις. Κύρια ιδιότητα του εκχυλίσματος του φυτού αποτελεί η δεσμευτική επί των ενεργών μορφών οξυγόνου δράση, που βασιίζεται στο συνολικό ποσοστό των φαινολικών υδροξυλίων, επιτυγχάνοντας περιορισμό της λιπιδικής υπεροξειδωσής και της δράσης της λιποξυγενάσης. Επί πλέον, εμφανίζει και αντιανδρογονική δράση μέσω του περιορισμού της σύνδεσης της διυδροτεστοστερόνης στον υποδοχέα της. Τέλος, έχει δείχθει και ανασταλτική δράση επί της αρωματάσης, αλλά και επί της 5α-ρεδουκτάσης.

Το ελαιώδες εκχύλισμα των σπόρων επέδειξε πολύ ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, ανάλογες με εκείνες της ινδομεθακίνης.⁶² Σημαντικά ποσά βιταμίνης E και γ-αμινοβουτυρικού οξέος έχουν βρεθεί στους σπόρους κολοκυθιάς, εμπλεκόμενα στον μηχανισμό δράσης.^{63,64} Η βιταμίνη E έχει βρεθεί να ασκεί ποικίλες προστατευτικές δράσεις όσον αφορά στον συνδυασμό οξειδώσεων και φλεγμονής, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με παράγωγα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.^{65,66} Σε αυτό πιθανόν να συμβάλλει και η μεγάλη περιεκτικότητα σε λινελαϊκό οξύ των ελαίων, με τελικό αποτέλεσμα, μέσω του σχηματισμού περίσσειας προσταγλανδινών, την αύξηση του τόνου του εξωστήρα μυός.⁶² Εκτός των άλλων, το υδατικό εκχύλισμα των σπόρων κολοκυθιάς αύξησε τον αναμενόμενο όγκο της κύστης και περιόρισε τη συχνότητα ούρησης. Ενδεχομένως, η σχετική δράση να οφείλεται σε υπερπαραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω της αργινίνης, η οποία περιέχεται σε μεγάλες δόσεις στο εκχύλισμα, συνδράμοντας στη χαλάρωση του μυϊκού συστήματος.⁶²

Οι σπόροι κολοκυθιάς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς χωρίς σημαντική απόφραξη του προστάτη και χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης νόσου, με επίδραση στην ουροδόχο κύστη, στη χαλάρωση του σφιγκτήρα και

στην ανακούφιση των συμπτωμάτων ούρησης.⁶⁷ Υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής υποβάλλεται σε τακτικούς ουρολογικούς ελέγχους, η ιατρική θεραπεία με σπόρους *Cucurbita pepo* μπορεί να συνιστάται σε ασθενείς με συμπτώματα ούρησης που σχετίζονται με την ΚΥΠ σε πρώιμα στάδια της νόσου, περιλαμβανομένων και εκείνων με συμπτώματα υπερδραστικής ουροδόχου κύστης.

3.3. Αφρικανικό δαμάσκηνο

Το αφρικανικό δαμάσκηνο (*Prunus africana* ή *Pygeum africanum*) είναι δένδρο που φύεται στα βουνά της Αφρικής, του οποίου η κόνις του φλοιού και το λιπόφιλο εκχύλισμα αδρανοποιούν τους ανδρογονικούς υποδοχείς και την ανάπτυξη των καρκινικών προστατικών κυττάρων.^{68,69} Επίσης, διαθέτει και άλλες επωφελείς ιδιότητες, όπως ρυθμιστικές επί της σύσπασης της κύστης, αντιφλεγμονώδεις, περιοριστικές επί των λευκοτριενίων και της παραγωγής των ινοβλαστών, καθώς και ρυθμιστικές επί των εκκριτικών ιδιοτήτων του προστάτη. Κύρια συστατικά του είναι το ατραρικό και το φερουλικό οξύ, η β-σιτοστερόλη και οι εστέρες της και το N-βουτυλο-φαινυλο-σουλφοναμίδιο. Το φερουλικό οξύ και τα παράγωγά του περιορίζουν την παραγωγή χοληστερόλης οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης, ενώ παρέχουν και προφυλακτική έναντι του προστατικού καρκίνου δράση, περιορίζοντας την ανάπτυξη αγγείωσης.⁷⁰ Κύριο συστατικό αποτελούν οι στερόλες, με βασικότερο εκπρόσωπο τη β-σιτοστερόλη,⁷¹ η οποία έχει βρεθεί να ενισχύει την έκκριση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και να αυξάνει τα επίπεδα του μετατρεπτικού επί των όγκων παράγοντα (TGF-beta1) στα στρωματικά κύτταρα του προστάτη, ο οποίος αποτελεί παράγοντα διαφοροποίησης και επαγωγέα απόπτωσης.⁷² Χορήγησή της για διάστημα 6 μηνών έδειξε βελτίωση του IPSS, της ροής των ούρων και του εναπομείναντος μετά την ούρηση όγκου ούρων, με αποτελέσματα έως και περίπου πέντε φορές καλύτερα σε σχέση με το placebo.⁷³

Η χρήση του *Pygeum africanum* σε άνδρες με ΚΥΠ συνοδεύτηκε από βελτίωση των συμπτωμάτων τόσο της νυκτουρίας όσο και του υπολειπόμενου όγκου ούρων, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις περιπτώσεις διακοπής του σκευάσματος να μην υπερβαίνουν εκείνες του placebo,⁷⁴ απαιτώντας ωστόσο σωστή τιτλοδότηση των σκευασμάτων του.

3.4. Άλλοι φυτοθεραπευτικοί παράγοντες και συνδυασμοί

Η σίκαλη (*Secale cereal*), με κύριο προϊόν το εκχύλι-

σμά της (cernilton), μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ΚΥΠ. Διαθέτει αντιαδρογονικές και μυοχαλαρωτικές επί των λείων μυών της ουρήθρας ιδιότητες, καθώς και δυνατότητα ενίσχυσης της ικανότητας σύσπασης της ουροδόχου κύστης, με πιθανή δράση και επί των α-αδρενεργικών υποδοχέων, προκαλώντας χαλάρωση του σφιγκτήρα, ενώ έχει και περιορισμένο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες με σκοπό τη μέτρηση της βελτίωσης των συμπτωμάτων και τη διερεύνηση ύπαρξης ικανοποιητικής σύγκρισης με τις φαρμακευτικές και τις λοιπές φυτοθεραπευτικές μεθόδους.^{75,76}

Η τσουκνίδα (*Urtica dioica*) είναι ένα βότανο με ποικίλες θεραπευτικές ιδιότητες και ευρεία χρήση στην υπερπλασία του προστάτη.⁷⁷ Το εκχύλισμά της αποτελεί αναστολέα της αρωματάσης και αναστέλλει την παραγωγή οιστρογόνων που σχετίζονται με την εξέλιξη της ΚΥΠ.⁷⁸ Η δράση αυτή οφείλεται πιθανόν στα λιγνάνια, τα οποία φαίνεται ότι αποτελούν τις δραστικές ουσίες του φυτού. Σε *per os* χορήγηση του εκχυλίσματος παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των πτυχώσεων στο εκκριντικό κυψελιδικό επιθήλιο και του ύψους των πτυχώσεων στον ιστό του πρόσθιου και του κοιλιακού λοβού. Επίσης, τα εκκριντικά κύτταρα μεταβλήθηκαν από κυβοειδή σε πλακώδη, γεγονός που αποτελεί ένδειξη μείωσης της εκκριντικής δραστηριότητας.⁷⁹ Πολυσακχαρίτες, λεκτίνες και άλλες δραστικές ουσίες όπως φλαβονοειδή, λιπαρά οξέα και στερόλες φαίνεται να συμβάλλουν στην αποκατάσταση των αλλοιώσεων του προστάτη και στη φαρμακολογική δράση του φυτού.⁸⁰ Έχει δειχθεί ότι εκχύλισμα τσουκνίδας αναστέλλει την 5α-ρεδουκτάση, εμφανίζοντας παρόμοια αποτελέσματα με τη φιναστερίδη.^{79,81}

Τα φασόλια της σόγιας (*Glycine max*) περιέχουν ισοφλαβόνες, τη γενιστεΐνη και τη δαϊδζεΐνη. Ανευρίσκονται με την άγλυκη ή τη γλυκοσιδική μορφή και αποτελούν συχνά χρησιμοποιούμενο διαιτητικό προϊόν σε περιπτώσεις ΚΥΠ.⁸² Οι ισοφλαβόνες φαίνεται να μειώνουν τη δράση της 5α-ρεδουκτάσης, περιορίζοντας την ενεργοποίηση του NF-kB και ενισχύοντας την απόπτωση, αλλά και την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Εκτός των άλλων, διαθέτουν και ανασταλτική δράση επί της αφυδρογονάσης των 17-υδροξυστεροειδών και επί της αρωματάσης των στρωματικών κυττάρων και μιμούμενες τη δράση των οιστρογόνων μπορεί να υποβοηθήσουν την αναστολή παραγωγής της διυδροτεστοστερόνης και τη μείωση του όγκου του προστάτη. Δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε γάλα σόγιας έδειξε να μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΥΠ, αν και δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για προαγωγή της υγείας του προστάτη μέσω τέτοιων τροφών.^{83,84} Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση ισοφλαβονών σόγιας αποδείχθηκε ανώτερη του placebo στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ΚΥΠ.⁸⁵

Το λυκοπένιο αποτελεί χημικά μέλος της οικογένειας των καρτενοειδών και ανευρίσκεται σε ποικίλα φρούτα και λαχανικά, όπως τομάτα, καρπούζι, παπάγια και ροζ γκρέιπφρουτ. Το λυκοπένιο τείνει να συγκεντρώνεται στον προστάτη με μη εξακριβωμένο μηχανισμό.⁸⁶ Καρκίνος και καλοήθης υπερπλασία του προστάτη αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις που συνδέονται με την ανάπτυξη οξειδωτικού stress. Το λυκοπένιο διαθέτει την ισχυρότερη αντιοξειδωτική ικανότητα μεταξύ των καρτενοειδών και έχει βρεθεί να αναστέλλει την ανάπτυξη των προστατικών κυττάρων και να προάγει την απόπτωση στα υπερπλαστικά προστατικά επιθηλιακά κύτταρα.^{87,88} Επίσης, ο περιορισμένος καταβολισμός του λυκοπενίου και η αναστολή της 5α-ρεδουκτάσης και της σηματοδότησης μέσω της ιντερλευκίνης-6 αποτελούν πιθανούς επιπρόσθετους μηχανισμούς ενίσχυσης της δράσης του στην ΚΥΠ.⁸⁹⁻⁹¹

Το σελήνιο αποτελεί ιχνοστοιχείο και αναγκαίο συστατικό του αντιοξειδωτικού ενζύμου γλουταθειονική υπεροξειδάση. Βρίσκεται σε φαγητά όπως ξηροί καρποί, ψάρι, δημητριακά και ηλιόσποροι, με τη μορφή της σεληνιομεθειονίνης, εμφανίζοντας αντιοξειδωτική και έμμεσα αντιφλεγμονώδη δράση. Προκλινικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι συμπληρώματα σεληνίου, μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, μπορούν να επιβραδύνουν την αύξηση του μεγέθους του προστάτη και να προλάβουν την ανάπτυξη του προστατικού καρκίνου.^{92,93}

Συχνά χρησιμοποιούνται διάφοροι συνδυασμοί των φυτοθεραπευτικών παραγόντων. Συγχορήγηση *Serenoa repens* και *Cucurbita pepo* συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της ΚΥΠ, όπως της συχνότητας ούρησης και της ροής ούρων, συγκριτικά με placebo.⁶¹ Επίσης, ο συνδυασμός *Serenoa repens* και *Urtica dioica* αποδείχθηκε ασφαλής για άνδρες με ήπια έως μέτρια συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού οφειλόμενα σε ΚΥΠ.⁵⁶ Συγχορήγηση *Serenoa repens*, σεληνίου και λυκοπενίου έδειξε ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τη μονοθεραπεία με *Serenoa repens* στον περιορισμό της φλεγμονής του προστάτη, στην έκφραση αναπτυξιακών παραγόντων, στον περιορισμό του οξειδωτικού φορτίου και των ιστολογικών αλλοιώσεων του προστάτη, οδηγώντας σε βελτίωση της χρόνιας προστατίτιδας και του πυελικού άλγους, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁹⁴⁻⁹⁶

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΥΠ στη σημερινή ιατροφαρμακευτική πρακτική βρίσκεται σε ικανοποιητικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπ' όψη την ύπαρξη νέων κατηγοριών φαρμάκων και νέων δραστικών ενώσεων, με βελτιωμέ-

νο προφίλ δραστηριότητας και ασφάλειας. Οι αναστολείς των α-υποδοχέων και της 5α-ρεδουκτάσης συνεχίζουν να αποτελούν την κύρια θεραπευτική προσέγγιση, συνεικουρούμενα πλέον με άλλες φαρμακολογικές κατηγορίες, όπως αντιχολινεργικές ενώσεις, β₃-αγωνιστές, αναστολείς φωσφοδιεστερασών, αλλά και φυτοθεραπευτικούς παράγοντες, για τη συμπτωματική αντιμετώπιση. Το *Serenoa repens* αποτελεί το σημαντικότερο φυτικό προϊόν και οι σχετικές μελέτες συγκλίνουν στο ότι η χρήση του λιπιδιοστερολικού εκχυλίσματος του φυτού είναι ασφαλής και βελτιώνει τα συμπτώματα ήπιας έως μέτριας ΚΥΠ, ιδιαίτερα για τους πρώτους 3 μήνες της λήψης. Προς αυτή την κατεύθυνση

και τα λοιπά φυτοθεραπευτικά σκευάσματα σε συνδυασμό με το *Serenoa repens* φαίνεται να παρέχουν βελτίωση των γενικών συμπτωμάτων, αποτελώντας έτσι μια ικανοποιητική επικουρική λύση στην ΚΥΠ, χωρίς βέβαια να μπορούν να υποκαταστήσουν την καθιερωμένη φαρμακευτική αγωγή χωρίς ιατρική παρακολούθηση.

Συμπερασματικά, η σωστή χρησιμοποίηση των ανωτέρω εναλλακτικών σκευασμάτων στη –συμπτωματική τουλάχιστον– αντιμετώπιση της ΚΥΠ προσφέρει, μαζί με τη φαρμακευτική αγωγή και την πιθανή αλλαγή του τρόπου ζωής και της διατροφής, μια ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

ABSTRACT

Pharmaceutical and phytotherapeutic approaches to the management of benign prostatic hyperplasia

P. THEODOSIS-NOBELOS, M. RIKKOU-KALOURKOTI, C. TRIANTIS

Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(1):18–27

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common, age-related condition that affects men, mainly after the age of 50 years. It is the main cause of irritative symptoms, including increased frequency of urination, nocturia, urgency, hesitancy and a weak urine stream. Classic conventional medicines for the treatment of BPH include alpha blockers and 5-alpha reductase inhibitors. In addition, the coadministration of various medicines and herbal products is a common trend. This is a review of the various pharmacological (anticholinergic, phosphodiesterase inhibitors, β₃-agonists, etc.) and phytotherapeutic agents aimed at the relief of lower urinary tract symptoms in BPH. The main plant analyzed here is *Serenoa repens*, which is the most widely used herbal remedy for this condition. Other substances used, such as nettle, *Pygeum africanum*, *Cucurbita pepo* and lycopene are described, with particular reference to their active ingredients and their mechanism of action, and to the comparative studies of their activity with placebo or known medicinal products.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Pharmaceutical approach, Phytotherapeutics, *Serenoa repens*

Βιβλιογραφία

1. RANA Z, CYR RA, CHEN LN, KIM BS, MOURES RA, YUNG TM ET AL. Improved irritative voiding symptoms 3 years after stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Front Oncol* 2014, 4:290
2. KOSILOV KV, LOPAREV SA, IVANOVSKAYA MA, KOSILOVA LV. Effectiveness of solifenacin and tiroprium for managing of severe symptoms of overactive bladder in patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Mens Health* 2016, 10:157–163
3. OELKE M, BACHMANN A, DESCAZEAUD A, EMBERTON M, GRAVAS S, MICHEL MC ET AL. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013, 64:118–140
4. JARDIN A, BENSADOUN H, DELAUCHE-CAVALLIER MC, ATTALI P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991, 337:1457–1461
5. LEPOR H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998, 51:892–900
6. ROEHRBORN CG, SIAMI P, BARKIN, J, DAMIÃO R, MAJOR-WALKER K, NANDY I ET AL. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010, 57:123–131
7. ROEHRBORN CG, BOYLE P, NICKEL JC, HOEFNER K, ANDRIOLE G; ARIA3001 ARIA3002 AND ARIA3003 STUDY INVESTIGATORS. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002, 60:434–441
8. ANDRIOLE GL, BOSTWICK DG, BRAWLEY OW, GOMELLA LG, MAR-

- BERGER M, MONTORSI F ET AL. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 362:1192–1202
9. PORST H, KIM ED, CASABÉ AR, MIRONE V, SECREST RJ, XU L ET AL. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011, 60:1105–1113
 10. McVARY KT, ROEHRBORN CG, KAMINETSKY JC, AUERBACH SM, WACHS B, YOUNG JM ET AL. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007, 177:1401–1407
 11. KRAMER G, MITTEREGGER D, MARBERGER M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007, 51:1202–1216
 12. MORELLI A, FILIPPI S, COMEGLIO P, SARCHIELLI E, CHAVALMANE AK, VIGNOZZI L ET AL. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2010, 7:107–120
 13. PEIXOTO CA, GOMES FO. The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: A review. *J Inflamm (Lond)* 2015, 12:54
 14. McCONNELL JD, ROEHRBORN CG, BAUTISTA OM, ANDRIOLE GL Jr, DIXON CM, KUSEK JW ET AL. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003, 349:2387–2398
 15. CARSON CC. Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: Treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? *BJU Int* 2006, 97(Suppl 2):39–43
 16. KAPLAN SA, GONZALEZ RR, TE AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007, 51:1717–1723
 17. FÜLLHASE C, CHAPPLE C, CORNU JN, DE NUNZIO C, GRATZKE C, KAPLAN SA ET AL. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013, 64:228–243
 18. DE JONG Y, PINCKAERS JH, TEN BRINCK RM, LYCKLAMA À, NIJEHOLT AA, DEKKERS OM. Urinating standing versus sitting: Position is of influence in men with prostate enlargement. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9:e101320
 19. WANG H, CHANG Y, LIANG H. Tamsulosin and solifenacin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in combination with overactive bladder. *Pak J Med Sci* 2017, 33:988–992
 20. GACCI M, NOVARA G, DE NUNZIO C, TUBARO A, SCHIAVINA R, BRUNOCILLA E ET AL. Tolterodine extended release in the treatment of male OAB/storage LUTS: A systematic review. *BMC Urol* 2014, 14:84
 21. KAPLAN SA, ROEHRBORN CG, CHANCELLOR M, CARLSSON M, BAVENDAM T, GUAN Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: Effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008, 102:1133–1139
 22. LIU YL, TOUBRO S, ASTRUP A, STOCK MJ. Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, 19:678–685
 23. BALLIGAND JL. Cardiac salvage by tweaking with beta-3-adrenergic receptors. *Cardiovasc Res* 2016, 111:128–133
 24. KHULLAR V, AMARENCO G, ANGULO JC, CAMBRONERO J, HØYE K, MILSOM I ET AL. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013, 63:283–295
 25. NICKEL JC, AARON L, BARKIN J, ELTERMAN D, NACHABÉ M, ZORN KC. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. *Can Urol Assoc J* 2018, 12:303–312
 26. YAMAGUCHI O, KAKIZAKI H, HOMMA Y, IGAWA Y, TAKEDA M, NISHIZAWA O ET AL. Safety and efficacy of mirabegron as “add-on” therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: A post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int* 2015, 116:612–622
 27. KIM EH, LARSON JA, ANDRIOLE GL. Management of benign prostatic hyperplasia. *Annu Rev Med* 2016, 67:137–151
 28. DEDHIA RC, McVARY KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008, 179:2119–2125
 29. WILT TJ, ISHANI A, RUTKS I, McDONALD R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr* 2000, 3:459–472
 30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report on *Serenoa repens* (W. Bartram) small, fructus. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/137250/2013, London, 2015
 31. BARNES J, ANDERSON LA, PHILLIPSON JD. *Herbal medicines*. 3rd ed. Pharmaceutical Press, London, 2007:521–529
 32. GIANNAKOPOULOS X, BALTOGIANNIS D, GIANNAKIS D, TASOS A, SOFIKITIS N, CHARALABOPOULOS K ET AL. The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A comparison of two dosage regimens. *Adv Ther* 2002, 19:285–296
 33. EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES AND HEALTHCARE. European Pharmacopoeia (Ph Eur 9.1). *Sabalisserrulatae* extractum. EDQM, Strasbourg, 2016:1509–1512
 34. HABIB FK, WYLLIE MG. Not all brands are created equal: A comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004, 7:195–200
 35. CAPASSO F, GAGINELLA TS, GRANDOLINI G, IZZO AA. *Phytotherapy – a quick reference to herbal medicine*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003:242–244
 36. CHAMPAULT G, PATEL JC, BONNARD AM. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pharmacol* 1984, 18:461–462
 37. CARRARO JC, RAYNAUD JP, KOCH G, CHISHOLM GD, DI SILVERIO F, TEILLAC P ET AL. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996, 4:231–240
 38. PLOSKER GL, BROGDEN RN. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging* 1996, 9:379–395

39. WILT TJ, ISHANI A, STARK G, McDONALD R, LAU J, MULROW C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: A systematic review. *JAMA* 1998, 280:1604–1609
40. BOYLE P, ROBERTSON C, LOWE F, ROEHRBORN C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004, 93:751–756
41. DEBRUYNE F, KOCH G, BOYLE P, DA SILVA FC, GILLENWATER JG, HAMDY FC ET AL. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002, 41:497–506
42. RYU YW, LIM SW, KIM JH, AHN SH, CHOI JD. Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int* 2015, 94:187–193
43. MACCAGNANO C, SALONIA A, BRIGANTI A, TEILLAC P, SCHULMAN C, MONTORSI F ET AL. A critical analysis of Permixon™ in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Eur Urol Suppl* 2006, 5:430–440
44. SINESCU I, GEAVLETE P, MULTESCU R, GANGU C, MICLEA F, COMAN I ET AL. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2011, 86:284–289
45. GÖRNE RC, WEGENER T, KELBER O, FEISTEL B, REICHLING J. Randomized double-blind controlled clinical trials with herbal preparations of *Serenoa repens* fruits in treatment of lower urinary tract symptoms: An overview. *Wien Med Wochenschr* 2017, 167:177–182
46. BARRY MJ, MELETH S, LEE JY, KREDER KJ, AVINS AL, NICKEL JC ET AL. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: A randomized trial. *JAMA* 2011, 306:1344–1351
47. BENT S, KANE C, SHINOHARA K, NEUHAUS J, HUDES ES, GOLDBERG H ET AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006, 354:557–566
48. WILT T, ISHANI A, STARK G, McDONALD R, MULROW C, LAU J. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2:CD001423
49. WILT T, ISHANI A, McDONALD R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 3:CD001423
50. TACKLIND J, McDONALD R, RUTKS I, WILT TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2:CD001423
51. TACKLIND J, McDONALD R, RUTKS I, STANKE JU, WILT TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 12:CD001423
52. McDONALD R, TACKLIND JW, RUTKS I, WILT TJ. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): An updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012, 109:1756–1761
53. SCAGLIONE F, LUCINI V, PANNACCI M, DUGNANI S, LEONE C. Comparison of the potency of 10 different brands of *Serenoa repens* extracts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16:569–574
54. SCAGLIONE F. How to choose the right *Serenoa repens* extract. *Eur Urol Suppl* 2015, 14:e1464–e1469
55. 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
56. KOCH E. Extracts from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): Viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Med* 2001, 67:489–500
57. 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
58. IZZO AA, ERNST E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: An updated systematic review. *Drugs* 2009, 69:1777–1798
59. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report on *Cucurbita pepo* L, semen. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/136022/2010, London, 2012
60. EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY. *Cucurbitae semen* – pumpkin seed. In: European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ed) *ESCOP monographs*. 2nd ed. Supplement. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009:50–56
61. CARBIN BE, LARSSON B, LINDAHL O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Br J Urol* 1990, 66:6393–641
62. DAMIANO R, CAI T, FORNARA P, FRANZESE CA, LEONARDI R, MIRONE V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl* 2016, 88:136–143
63. RUCKER RB, SUTTIE JW, McCORMICK DB, MACHLIN LJ. *Handbook of vitamins*. 3rd ed. Marcel Dekker Inc, New York, 2001:183–844
64. DE GROAT WC. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. *Eur Urol* 1998, 34(Suppl 1):2–5
65. THEODOSIS-NOBELOS P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Anti-inflammatory and hypolipidemic effect of novel conjugates with trolox and other antioxidant acids. *Med Chem* 2017, 13:214–225
66. TSIAKITZIS KC, PAPAGIOUVANNIS G, THEODOSIS-NOBELOS P, TZIONA P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Synthesis, antioxidant and anti-inflammatory effects of antioxidant acid amides with GABA and N-acyl-pyrrolidin-2-ones. *Curr Chem Biol* 2017, 11:127–139
67. MADERSBACHER S, PONHOLZER A, BERGER I, MARSZALEK M. Medical management of BPH: Role of plant extracts. *EAU-EBU Update Series* 2007, 5:197–205
68. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report on *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm, cortex. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/680624/2013, London, 2016
69. KOMAKECH R, KANG Y, LEE JH, OMUJAL F. A review of the potential of phytochemicals from *Prunus africana* (Hook f.) Kalkman stem bark for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017, 2017:3014019
70. PEREZ-TERNERO C, DE SOTOMAYOR MA, HERRERA MD. Contribution of ferulic acid, γ-oryzanol and tocotrienols to the cardiometabolic protective effects of rice bran. *J Funct Foods* 2017, 32:58–71
71. THOMPSON RQ, KATZ D, SHEEHAN B. Chemical comparison of *Prunus africana* bark and pygeum products marketed for pros-

- tate health. *J Pharm Biomed Anal* 2019, 163:162–169
72. KASSEN A, BERGES R, SENGET T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells *in vitro*. *Eur Urol* 2000, 37:735–741
 73. BERGES RR, WINDELER J, TRAMPISCH H, SENGET T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet* 1995, 345:1529–1532
 74. WILT T, ISHANI A, McDONALD R, RUTKS I, STARK G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 1:CD001044
 75. WILT T, McDONALD R, ISHANI A, RUTKS I, STARK G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2:CD001042
 76. EDWARDS JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2008, 77:1403–1410
 77. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment report on *Urtica dioica* L, *Urtica urens* L, their hybrids or their mixtures, radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), EMA/HMPC/461156/2008, London, 2012
 78. KRAUS R, SPITELLEER G, BARTSCH W. (10-E, 12-Z)-9-hydroxy 10, 12-oxadecadienic acid, an aromatase-inhibiting substance from the root extract of *Urtica dioica*. *Liebigs Ann Chem* 1991:335–339
 79. MORADI HR, ERFANI MAJD N, ESMAEILZADEH S, FATEMI TABATABAEI SR. The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Vet Res Forum* 2015, 6:23–29
 80. AKBAY P, BASARAN AA, UNDEGER U, BASARAN N. *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res* 2003, 17:34–37
 81. CHRUBASIK JE, ROUFOGALIS BD, WAGNER H, CHRUBASIK S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix*. *Phytomedicine* 2007, 14:568–579
 82. WONG SY, LAU WW, LEUNG PC, LEUNG JC, WOO J. The association between isoflavone and lower urinary tract symptoms in elderly men. *Br J Nutr* 2007, 98:1237–1242
 83. MORTON MS, CHAN PS, CHENG C, BLACKLOCK N, MATOS-FERREIRA A, ABRANCHES-MONTEIRO L ET AL. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: Samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997, 32:122–128
 84. JACOBSEN BK, KNUITSEN SF, FRASER GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998, 9:553–557
 85. WONG WC, WONG EL, LI H, YOU JH, HO S, WOO J ET AL. Isoflavones in treating watchful waiting benign prostate hyperplasia: A double-blinded, randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2012, 18:54–60
 86. CLINTON SK, EMENHISER C, SCHWARTZ SJ, BOSTWICK DG, WILLIAMS AW, MOORE BJ ET AL. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:823–833
 87. OBERMÜLLER-JEVIC UC, OLANO-MARTIN E, CORBACHO AM, EISERICH JP, VAN DER VLIET A, VALACCHI G ET AL. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells *in vitro*. *J Nutr* 2003, 133:3356–3360
 88. BOWEN P, CHEN L, STACEWICZ-SAPUNTZAKIS M, DUNCAN C, SHARIFI R, GHOSH L ET AL. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: Lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002, 227:886–893
 89. GOYAL A, DELVES GH, CHOPRA M, LWALEED BA, COOPER AJ. Prostate cells exposed to lycopene *in vitro* liberate lycopene-enriched exosomes. *BJU Int* 2006, 98:907–911
 90. WERTZ K, SILER U, GORALCZYK R. Lycopene: Modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004, 430:127–134
 91. HERZOG A, SILER U, SPITZER V, SEIFERT N, DENELAVAS A, HUNZIKER PB ET AL. Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. *FASEB J* 2005, 19:272–274
 92. BARRERA LN, CASSIDY A, JOHNSON IT, BAO Y, BELSHAW NJ. Epigenetic and antioxidant effects of dietary isothiocyanates and selenium: Potential implications for cancer chemoprevention. *Proc Nutr Soc* 2012, 71:237–245
 93. EL-BAYOUMY K, DAS A, NARAYANAN B, NARAYANAN N, FIALA ES, DESAI D ET AL. Molecular targets of the chemopreventive agent 1,4-phenylenebis (methylene)-selenocyanate in human non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2006, 27:1369–1376
 94. MINUTOLI L, BITTO A, SQUADRITO F, MARINI H, IRRERA N, MORGIA G ET AL. *Serenoa repens*, lycopene and selenium: A triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem* 2013, 20:1306–1312
 95. RUSSO A, CAPOGROSSO P, LA CROCE G, VENTIMIGLIA E, BOERI L, BRIGANTI A ET AL. *Serenoa repens*, selenium and lycopene to manage lower urinary tract symptoms suggestive for benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Saf* 2016, 15:1661–1670
 96. ALTAVILLA D, BITTO A, POLITO F, IRRERA N, MARINI H, ARENA S ET AL. The combination of *Serenoa repens*, selenium and lycopene is more effective than *Serenoa repens* alone to prevent hormone dependent prostatic growth. *J Urol* 2011, 186:1524–1529
- Corresponding author:*
C. Triantis, 7 Y. Frederickou street, Nicosia 1036, Cyprus
e-mail: hsc.tc@frederick.ac.cy