

RACIONÁLNÍ ÚVAHY PRO VYUŽITÍ EXTRAKTU PYGEUM AFRICANUM V LÉČBĚ PROSTATITID

MUDr. Petr Macek, MUDr. Zbyněk Veselský
Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Teorie růstových faktorů je jednou z uznávaných příčin vzniku benigní hyperplazie prostaty (BHP). Předpokládá se ovšem, že stejné růstové faktory mají velmi zásadní význam při jednotlivých typech prostatitid. Z mnoha je nejvíce studován vliv bazického fibroblastického růstového faktoru (b-FGF), epidermálního růstového faktoru (EGF) a v poslední době také neurálního růstového faktoru (NGF). Jejich účinkem dochází k buněčné proliferaci a v prostatě to nejspíše vede ke kaskádě dějů na jejichž konci stojí zjizvená, nepoddajná tkáň, rezistentní vůči penetraci antibiotik, účinku alfa-blokátorů, případně analgetik. Růstové faktory však neovlivňují tkáň samostatně, ale působí s nimi také ostatní cytokiny (interleukiny, prostaglandiny, leukotrieny apod.), které společně s růstovými faktory vedou k lokálním změnám v prostatě a v pánvi. Ty jsou pak zdrojem velmi obtěžujících subjektivních symptomů v rámci syndromu chronické pánevní bolesti. Extrakt kůry *Pygeum africanum* (slivon africká) je známým blokátorem účinku růstových faktorů. V současnosti je hlavní indikací tohoto extraktu právě diagnóza BHP a jeho účinek je daný nejspíše právě bloádou růstových faktorů. Extrakt *Pygea* však má inhibiční účinky na řadu dalších prozánětlivých mediátorů. Tyto vlastnosti nás vedou k jejich užívání pro léčbu prostatitid, zejména formy chronické. Na Urologické klinice v Hradci Králové jsme provedli zhodnocení 6–8týdenního podávání kombinace extraktu *Pygeum africanum*, močového chemoterapeutika a nesteroidního antiflogistika/analgetika u mužů trpících symptomy chronické prostatitidy. Část výsledků je zde prezentována.

Úvod

Urologická praxe je od prvopočátku spojena s léčbou onemocnění prostaty. Dominující je jistě problematika benigní hyperplazie a karcinomu prostaty. Nemaleou skupinu nemocných ale tvoří pacienti, kteří přichází pro akutní (subakutní) zánět prostaty nebo jsou dlouhodobě dispenzarizováni s diagnózou chronické prostatitidy. Akutní prostatitida může postihnout muže každého věku a i v případě velmi dobrého залечení může dojít k rozvoji změn na prostatě, které ve svém důsledku vedou ke vzniku prostatitidy chronické. Toto onemocnění je poměrně obtěžující značně polymorfními symptomy – neurčité tlaky či pobolívání v podbřišku, na hrázi, ve varlatech. Ovlivnění mikce nemusí být významné. Většina potíží se značně zhorší při prochlazení. Chronická prostatitida u mladých mužů je spojena také s problémy v sexuální sféře – bolesti při styku, při ejakulaci, možný je i vznik psychogenně podmíněné erektilní dysfunkce (3). Léčba nemocných s prostatitidou je většinou problém v praxi každého urologa. Prostata je poměrně „zrádný“ orgán vzhledem k velmi omezeným možnostem penetrace antibiotik do žlázy mimo akutní fázi onemocnění. Při akutním, ale i chronickém zánětu se uvolňuje velmi široké spektrum mediátorů, které významně modifikují diagnostiku a terapii.

Růstové faktory

Na rozvoji patologických změn na prostatě se do značné míry podílejí růstové faktory. V prostatě jich byla popsána celá řada, ale mezi dominující řadíme b-FGF, EGF a IGF-1, které jsou obviňovány z indukce fibrotických změn ve žláze. V extrémním případě dochází až ke vzniku sklerózy hrdla močového měchýře a vzhledem ke změnám na prostatě dochází sekundárně také k ovlivnění funkce močového měchýře. Na měchýři následkem obstrukce dochází ke kompenzatorní hypertrofii detruzoru,

kdy od určitého stavu již hypertrofická svalovina není adekvátně prokrvena a takto vzniklá ischemie se podílí na vzniku nestability buněčných membrán hladké svaloviny s následnou poruchou metabolismu kalcia a uvolňováním volných radikálů (6). Proto prvním příznakem obstrukce bývají iritační, nověji jímací projevy, jako je například nykturie. Růstové faktory byly objeveny R. Levi-Montalcini (NGF – 1979) a S. Cohenem (EGF – 1965), za což byli v roce 1986 odměněni Nobelovou cenou (4, 13). V současnosti je teorie růstových faktorů při vzniku onemocnění prostaty jednou z dominantních (2) a hladiny NGF jsou dávány do přímé korelace se závažností symptomů chronické prostatitidy (9). EGF je intenzivně studován v korelaci s mírou intenzity zánětu pánevních orgánů (12).

V současnosti máme k dispozici látku, která má velké schopnosti ovlivnit metabolické děje v prostatě, a to nejen co se týká bloády růstových faktorů. Extrakt *Pygeum africanum* je již dlouhodobě znám svými širokými účinky. Jde lihový výtažek kůry trpasličí palmy slivoně africké, která roste především ve střední a jižní Africe a na Madagaskaru (7, 14).

Extrakt z *Pygea* je standardizovaný výrobou a má poměrně rozsáhle prostudované složení (7). Opakovaně bylo prokázáno jeho složení a jako dominující účinné látky byly stanoveny: fytosteroly (beta-sitosterol), penta-cyklické tripterypeny, estery alkoholů s dlouhým řetězcem (docosanol, tetracosanol), mastné kyseliny a steroly (7, 14).

Celá řada studií prokázala, že extrakt *Pygea* má inhibiční efekt na růstové faktory (5, 12, 15, 19). Druhým stupněm, kde lze inhibovat účinek růstových faktorů na prostatu je bloáda proteinkinázy C, která, jak se zdá, odpovídá jako II. posel na intracelulární odpověď po vazbě růstových faktorů na membránové receptory (19).

Protizánětlivé účinky

Asi nejvíce studovanou látkou je beta-sitosterol, který je i samostatně používán v léčbě benigní hyperplazie prostaty (18). Ovšem pro léčbu zánětlivých onemocnění má význam celá řada složek. Celkově byl prokázán protizánětlivý vliv extraktu *Pygeum africanum* například v pracích Marcoliho a Paubert-Braqueta (8, 11). Paubert-Braquet popisuje také antiedematózní, dekongestivní účinek a pozitivní vliv na fragilitu kapilár. Extrakt z *Pygea* má také schopnost inaktivovat volné radikály, jak v prostatě, tak ve svalovině močového měchýře (6). Komplexnost účinku podtrhuje možnost ovlivnění mediátorů zánětu, jako jsou prostaglandiny, ale i leukotrieny (11). Je třeba zmínit i antivirotické účinky docosanolu – je popsán účinek především na herpetické viry (16).

Použití extraktu *Pygea* v léčbě prostatitidy

Na podkladě předchozích informací je jisté vidět, že *Pygeum* má při léčbě zánětlivých onemocnění prostaty své místo. Chronická prostatitida je onemocnění, které lékaře na celém světě stojí mnoho léčebného úsilí a je potenciálním zdrojem pro vznik fibroproliferativních změn na prostatě.

Použití u akutní prostatitidy

(typ I dle NIH [National Institute of Health])

- doplnění standardní léčby akutního zánětu (antibiotika, antipyretika/analgetika, alfa-blokátor) o extrakt z *Pygea* může ve svém důsledku vést k posílení účinků antibiotik, zlepšit jejich penetraci do prostaty stabilizováním buněčných membrán a snad i znesnadnit vznik chronického procesu.

Použití u prostatitidy chronické

(typ IIIA a IIIB dle NIH)

- zde jsou možnosti podstatně širší vzhledem k opakováním velmi dobrým zkušenostem s touto indikací (3, 17). Potencionální blokáda NGF může zodpovídat za analgetický účinek, blokáda EGF může zabránit rozvoji jizevnatých změn na hrdle močového měchýře (9, 11, 12). Zejména Veselského studie je na poli chronické prostatitidy relativně průkopnická, protože nahrazuje dosud relativně standardně užívaný alfa-blokátor fytopreparátem, což má řadu výhod. Mezi hlavními bych jmenoval nižší cenu (pro pacienta i pro pojišťovnu), vysokou toleranci, minimum nežádoucích účinků a možnost intermitentního podávání či opakování léčby (1, 17). Pozoruhodná je míra zlepšení kvality života, ke které došlo u 85 % mužů. Je nutno ovšem podotknout, že léčba chronické prostatitidy není založena na terapii jedním preparátem, ale podle standardů jde většinou o kombinaci. Nejčastěji nesteroidní antiflogistikum/analgetikum s chemoterapeutikem (10).

Dávkování v léčebných i profylaktických indikacích je identické – denně 2 × 50 mg po dobu minimálně 6 týdnů.

Léčbu je možno prodloužit dle léčebného efektu, případně kdykoli opakovat. Možná je kombinace s kteroukoli z výše uvedených skupin léků.

Naše zkušenosti s léčbou chronické prostatitidy

Na Urologické klinice FN v Hradci Králové probíhá v současné době vyhodnocování poměrně rozsáhlé studie, která byla provedena ve spolupráci s ambulantními urology v rámci celé České republiky. Základem léčby byl extrakt *Pygeum africanum* podávaný ve standardním dávkovacím režimu a tato léčba byla doplněna močovým antiseptikem cotrimoxazolem a nesteroidním antiflogistikem/analgetikem beta-cykloextrin piroxicamem také ve standardních dávkovacích schématech. Léčba trvala 6–8 týdnů a hodnocení bylo prováděno na podkladě standardizovaného dotazníku CPSI (Chronic Prostatitis Symptom Index) amerického Národního institutu zdraví. Studie se zúčastnilo 187 mužů všech věkových kategorií. Hodnocení je rozděleno do několika oblastí – bolest nebo dyskomfort, močení, dopad projevů, kvalita života. Dosud jsme publikovali pouze vyhodnocení změny kvality života, která se zlepšila u 85 % nemocných mužů a míra zlepšení dosáhla plných 43 % (17). U ostatních projevů byly změny také poměrně významné (statistická významnost dosud nezhodnocena). Při bodovém hodnocení došlo k poklesu jímacích (iritačních) projevů z 3,3 na 1,2 bodu (o 73 %) na stupnici 0–5. Průměrná bolest a dyskomfort poklesly (hodnoceno 0–10) ze 7,7 na 3,5 bodu (o 55 %) a dopad projevů na běžnou denní činnost byl hodnocen poklesem z 2,3 na 1,1 bodu (o 52 %) (stupnice 0–3).

Diskuze

Zánětlivá onemocnění prostaty jsou v současnosti velkým urologickým problémem vzhledem k mnohočetnosti projevů, někdy necharakteristickému průběhu a vleklosti potíží. Léčba je vždy dlouhodobá a svízelná. Pokud chceme pacienta léčit dle nejnovějších postupů, jde většinou o poměrně nákladnou léčbu. V současnosti existují doporučení mezinárodní pracovní skupiny (10), ale rozšíření terapeutické indikace extraktu *Pygeum africanum* i na oblast prostatitidy (převážně chronické) nebo jeho doplněním do standardu by mohlo přinést řadu výhod – efektivita, cena, tolerance a minimální nežádoucí účinky. Oblast růstových faktorů je nadále podrobována velmi intenzivnímu výzkumu, jak dokazují některé práce publikované během posledního roku (6, 9, 15). V současnosti chybí jen randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie (index kvality A) s dostatečným počtem pacientů.

Závěr

Na Urologické klinice FN v Hradci Králové jsme s úspěchem použili extrakt *Pygeum africanum* v kombinované léčbě chronické prostatitidy. Vzhledem k tomu, že jsme nepozorovali žádné významné nežádoucí účinky, považujeme i oblast chronické prostatitidy (volitelně i akutní) za řádnou indikaci standardizovaného extraktu slivoně africké.

Literatura

1. Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, Chadha-Boreham H. Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BHP): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin* 1998; 14 (3): 127–139.
2. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. eds: *Campbell's Urology*, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 7th ed., 1997: 3432.
3. Carani C, Salvioli V, Scuteri A, Borelli A, Baldini A, Granata AR, Marrama P. Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high doses. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 1991; 63 (3): 341–345.
4. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF)., *Dev Biol*, 1965; 12 (3): 394–407.
5. Desgrandchamps F. Clinical relevance of growth factor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1997; 32 (Suppl 1): 28–31.
6. Levin RM, Hass MA, Bellamy F, Horan P, Whitbeck K, Chow PH, Kung LS, Gosling J. Effect of oral Tadenan treatment on rabbit bladder structure and function after partial outlet obstruction. *J Urol*, 2002; 167(5): 2253–2259.
7. Longo R, Tira S. Constituents of Pygeum africanum bark. *Planta Med*, 42, 1981; 195–203.
8. Marcoli M. Anti-inflammatory and antiedemigenic activity of extract of Pygeum africanum in the rat. *New Trends Androl Sci*, 1985; 1: 89–93.
9. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P, Kreutzer DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2002; 59 (4): 603–608.
10. National guideline for the management of prostatitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect.*, 1999; 75 (Suppl 1): 46–50.
11. Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, Delacroix D, Dupont C, Hedef N, Borgeat P. Effect of Pygeum africanum extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal*, 1994; 9(3): 285–290.
12. Paubert Braquet M, Monboisse JC, Servent Saez N, Serikoff A, Cave A, Hocquemiller R, Dupont Ch, Fourneau C, Borel JP. Inhibition of bFGF and EGF-induced proliferation of 3T3 fibroblasts by extract of Pygeum africanum. *Biomedicine-and-Pharmacotherapy*, 1994; 48 (suppl 1): 43–47.
13. Rita Levi-Montalcini & Pietro Calissano: The Nerve-Growth Factor. *Scientific American* 1979, 240, 44–53.
14. Steinman D: Symmetry Products with Pygeum. *Natural Health*, 1994; 24 (4): 46–47.
15. Szolnoki E, Reichart E, Marchal S, Szegedi G. The effect of Pygeum africanum on fibroblast growth factor (FGF) and transforming growth factor beta (TGF beta 1/LAP) expression in animal model. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2001; 48 (1): 1–9.
16. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P, Tying SK. A review of antiviral therapy for herpes labialis. *Arch Dermatol*, 2001; 137(9): 1232–1235.
17. Veselský Z, Macek P, Morávek P, Prošvic P, Rýdel L, Višňovský P.: Změna symptomového skóre chronické prostatitidy po kombinované léčbě blokátorem růstových faktorů, nesteroidním analgetikem a močovým chemoterapeutikem. *Urologie pro praxi*, 2002; 2: 71–73.
18. Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*, 1999; 83 (9): 976–983.
19. Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, Bellamy F. Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts. *J Urol*, 1997; 157 (6): 2381–2387.