

ROLUL FITOTERAPIEI ÎN PROSTATITE ȘI ÎN HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

THE ROLE OF PHYTOTHERAPY IN PROSTATITIS AND IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

COSMIN VICTOR ENE*, CORINA DANIELA ENE (NICOLAE)*, ILINCA NICOLAE**

Rezumat

Prostatitele și hiperplazia benignă prostatică sunt patologii cu o frecvență crescută, ce reprezintă un punct de interes pentru numeroase cercetări și dezbateri. Inflamația joacă un rol crucial în declanșarea și progresia acestor patologii. Prostatitele și hiperplazia benignă prostatică beneficiază atât de tratament medicamentos cât și de rezolvare chirurgicală. Identificarea unor posibili factori de risc sau mecanisme fiziopatogenice ar putea permite stabilirea unor măsuri de prevenire și control la pacienții cu patologie prostatică. În această lucrare, se discută date recente obținute în tratamentul cu fitoterapice la pacienții cu prostatite și hiperplazie benignă prostatică, insistându-se asupra efectului antiandrogenic și anti-inflamator la nivel prostatic.

Cuvinte cheie: prostatită, hiperplazia benignă prostatică, fitoterapie, inflamație prostatică.

Intrat în redacție: 15.03.2012

Acceptat: 17.04.2013

Summary

Prostatitis and benign prostatic hyperplasias are pathologies of increased frequency that have become of interest for numerous researches and debates. Inflammation plays a crucial role in the activation and progression of these pathologies. Prostatitis and benign prostatic hyperplasias are treated both by drugs administration and surgically. Identification of possible risk factors or physiopathogenical mechanisms could allow for the establishment of prevention and control measures in patients with prostatic pathology. In this paper we discuss recent data obtained in the treatment with phytotherapeutics of patients with prostatitis and benign prostatic hyperplasia, while insisting upon the antiandrogenic and anti-inflammatory effect of this therapy at prostatic level.

Key words: prostatitis, benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, prostatic inflammation.

Received: 15.03.2013

Accepted: 17.04.2013

Patologia prostatică reprezintă un subiect de actualitate pentru majoritatea bărbaților peste vârsta de 50 de ani. Atât prostatita cât și hiperplazia benignă de prostată prezintă o simptomatologie pentru care medicul este

Prostatic pathology is a matter of interest for most males over 50 years of age. Both prostatitis and benign prostatic hyperplasia present a symptomatology that requires for the specialist to find a solution starting even from the first stages

* U.M.F. „Carol Davila” București.

“Carol Davilla” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș” București.

“Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest.

chemat să găsească o rezolvare chiar din fazele incipiente ale bolii, datorită afectării vizibile a calității vieții la acești pacienți. În aceste condiții, clinicianul se găsește în fața mai multor opțiuni terapeutice, trebuind să aleagă tratamentul cel mai eficient și totodată cel mai puțin invaziv. Hiperplazia benignă de prostată, dar și prostatita, beneficiază atât de tratament medicamentos cât și de rezolvarea chirurgicală, în funcțiile de criteriile stabilite de ghidurile de tratament internaționale (EAUGuidelines, 2013).

Atât hiperplazia benignă de prostată cât și prostatita, reprezintă un patern reactiv, care necesită măsuri de prevenire și control. În acest sens, în timpul evaluării pacienților, autorii(1,2) recomandă identificarea unor posibili factori de risc sau mecanisme fiziopatogenice, cum ar fi: dezechilibre hormonale sau imune, alterarea statusului între oxidanți și antioxidanți sau între factorii proinflamatori și antiinflamatori, sau dezintegrarea matricei extracelulare.

Există numeroase dovezi clinice și experimentale care atestă rolul inflamației în patologia prostatică. Nu s-au stabilit cu certitudine mijloacele prin care s-ar putea soluționa procesul inflamator la nivel prostatic, dar s-a observat că răspunsul inflamator diferă de la o persoană la alta în funcție de particularitățile pacientului (stare generală, grad de nutriție, status imun), durata de acțiune și intensitatea factorilor de agresiune, natura mecanismelor implicate în generarea răspunsului inflamator. În inflamație se pot identifica evenimente moleculare și celulare: vasoconstricție urmată de vasodilație, creșterea permeabilității vasculare, aflux de leucocite, fagocitoză, rezultatul fiind acumularea de lichid în spațiul extravascular ce va stimula terminațiile nervoase. Evenimentele din faza celulară presupun migrarea leucocitelor în focarul inflamator. Neutrofilele, macrofagele, bazofilele, eozinofilele, mastocitele sunt celulele predo-minante în procesul inflamator. Funcțiile neutrofilelor în procesul inflamator sunt multiple: eliberează substanțe chemotactice ce vor atrage și alte celule în focarul inflamator, secretă o serie de enzime care intervin în recunoașterea, ingestia și distrugerea particulelor străine. Macrofagele au rol în vindecarea și regenerarea țesuturilor (fagocitează țesutul necrozat, resturi celulare, substanțe străine), în procese imune, eliberea unor factori pro-

of the disorder. This is due to the visible decline in these patients' quality of life. Under such circumstances, the clinician is called upon to choose from several therapeutical options and recommend the most efficacious and concurrently the least invasive treatment. Prostatic benign hyperplasia as well as prostaticitis are treated both by drugs administration and surgically, depending on criteria established by international treatment guides (EAU Guidelines, 2013).

Both benign prostatic hyperplasia and prostaticitis present an active pattern that requires prevention and control measures. In this respect, during patients' evaluation, some authors [1, 2] recommend the identification of risk factors or physiopathogenical mechanisms such as: hormonal or immune unbalances, alteration of the oxidant and antioxidant status or of the pro-inflammatory and anti-inflammatory factors, or the desintegration of the extracellular matrix.

Numerous clinical and experimental data confirm the role played by inflammation in prostatic pathology. The means to treat the inflammatory process at prostatic level have not yet been assuredly found, but it has been noted that the inflammatory response differs from person to person, depending on the patient's peculiarities (general health status, nutrition factors, immune status), on the duration of action and the intensity of the aggressive factors, on the nature of the mechanisms involved in the generation of the inflammatory response. Molecular and cellular events can be tracked down in the inflammatory process: vasoconstriction followed by vasodilation, the increase in vascular permeability, leukocytes afflux, phagocytosis, all of them leading to the accumulation of liquid in the extravascular space that will stimulate the nervous terminations. The events that take place in the cellular stage refer to leukocytes migration in the inflammatory focus. Neutrophils, macrophages, basophils, eosinophils, mastocytes are cells that prevail in the inflammatory process. Neutrophils play multiple roles in the inflammatory process: they release chemotactic substances that will attract other cells in the inflammatory focus; they secrete several enzymes involved in the recognition, ingestion and destruction of heterogenous particles. Macrophages contribute to the healing

inflamatori (TNF α , IL8, IFN α). Bazofilele conțin granule cu histamină și heparină. Mastocitele conțin granule cu histamină. Rolul limfocitelor este de a produce limfokine (substanțe chemotactice) și de a distruge celule țintă. Limfocitele B sunt specializate în producerea de anticorpi prin transformare în plasmocit. Limfocitele NK sunt implicate în apărarea nespecifică (protejează organismul de infecții virale și dezvoltarea tumorală). Rezoluția focarului inflamator presupune restabilirea funcției țesutului, neutralizarea și îndepărtarea cât mai rapidă a agentului agresiv și a exsudatului format. Când focarul inflamator se transformă în inflamație cronică, avem de-a face cu un proces de lungă durată, în care predomină procesele de fibroză (2).

În consecință, este necesară monitorizarea clinică și biologică a pacienților cu afecțiuni prostatice, precum și o strânsă colaborare interdisciplinară pentru a asigura un management adecvat al acestor bolnavi. În continuare se vor trece în revistă principalele mijloace terapeutice folosite în prostatite și în HPB, insistându-se asupra rolului fitoterapiei.

Tratamentul chirurgical comun pentru ambele patologii este reprezentat de TURP (Trans Uretro Rezecție Prostatică) și constă în rezecția transuretrală endoscopică a țesutului prostatic. În cazul hiperplaziei benigne de prostată, tratamentul chirurgical este unicul cu rol curativ, indicațiile absolute fiind: retenția acută de urină repetată, infecțiile urinare repetate secundare HBP, litiaza vezicală secundară HBP, insuficiența renală secundară HBP, diverticuloza vezicală secundară HBP și hematuria recurentă datorată HBP (EAU Guidelines, AUA Practice Guidelines Committee, 2013).

Efectuarea transuretrorezecției prostatice la un pacient cu prostatită și simptomatologie severă, reprezentată de durere intensă cu diferite localizări (perineal, scrotal sau testicular, penian, suprapubian) asociată cu sindrom iritativ și obstructiv urinar, febră, hematurie și care nu se remite la tratamentul medicamentos, poate reprezenta o opțiune terapeutică la acești pacienți, deși ghidurile recomandă ca, dacă este posibil, intervențiile chirurgicale să fie evitate la pacienții cu prostatită, cu excepția drenajului abceselor prostatice. (EAU Guidelines, 2013).

and regeneration of tissues (they phagocytate the necrosed tissue, cellular remains, extraneous matter), in immune processes, in the release of pro-inflammatory factors (TNF α , IL8, IFN α). Basophils contain granules with histamin and heparin. The role of lymphocytes is that of producing lymphokines (chemotactic substances) and destroying target cells. Lymphocytes B are specialized in the generation of antibodies by transformation into plasmocyte. Lymphocytes NK are involved in nonspecific defence (they protect the body against viral infections and tumors). Receding of the inflammatory focus implies the restoring of tissue function, the neutralization and the removal as soon as possible of the aggressive agent and the exudate. Turning of the inflammatory focus turns into chronic inflammation is a standing process where fibrosis prevails [2].

Consequently, clinical and biological monitoring of prostatic patients as well as close interdisciplinary collaboration is necessary to ensure adequate management of these disorders. Here below we present the main therapeutical methods used in prostatites and BPH, while insisting on the role played by phytotherapy.

The common *surgical treatment* for both pathologies is represented by the transurethral resection of the prostate (TURP), which consists in the endoscopic transurethral resection of the prostatic tissue. In prostatitis benign hyperplasia, the surgical treatment is the only curative one. Absolute indications are: acute and repeated urine retention, repeated urinary infections secondary to BPH, vesicular lithiasis secondary to BPH, renal insufficiency secondary to BPH, vesicular diverticulosis secondary to BPH and recurrent hematuria from BPH (EAU Guidelines, AUA Practice Guidelines Committee, 2013).

Transurethral resection may be a therapeutical option in prostatic patients with severe symptoms: deep pain localised in various areas (perineal, scrotal or testicular, penial, suprapubian), associated with irritative and obstructive urinary syndrome, fever, hematuria that do not remit under medicamental treatment. However, international guides recommend avoidance, if possible, of surgical interventions in prostatic patients, with the exception of prostatic abscesses drainage (EAU Guidelines, 2013).

Tratamentul medicamentos, este o opțiune curativă în majoritatea cazurilor de prostatită. În cazul pacienților cu hiperplazie benignă de prostată, rolul medicației fiind de a ameliora calitatea vieții pacientului, prin remisia sau chiar dispariția simptomatologiei prostatice.

Antibioterapia reprezintă tratamentul cel mai utilizat de medicul specialist în tratamentul prostatitei, mai ales dacă apar simptome cum ar fi: febra, durerea perineală sau alterarea stării generale (3). Cele mai des folosite antibiotice sunt: cefalosporinele de generația a III-a sau fluorochinolonele, iar pentru tratamentul inițial se poate asocia un aminoglicozid. Antibioticele de primă linie sunt fluorochinolonele (4), deoarece acestea realizează cea mai eficientă concentrație în urină, lichid seminal și țesutul prostatic (4). Pe lângă utilizarea antibioticelor, alte medicamente eficiente în tratamentul prostatitelor, sunt alfa blocantele și inhibitorii de 5-alfa reductază. Scopul alfa blocantelor este de a îmbunătăți fluxul urinar cu diminuarea refluxului ductal intraprostatic și chiar cu efecte în ameliorarea durerii la nivel pelvin prin modificarea percepției durerii la nivelul receptorilor spinali (5), iar inhibitorii de 5-alfa reductază atenuează simptomatologia prin mecanism inflamator. Antiinflamatoarele nesteroidiene dar și celesteroidiene pot fi utilizate pentru a reduce inflamația prostatică și în acest fel pentru a contribui la ameliorarea simptomatologiei la acești pacienți.

În ceea ce privește tratamentul medicamentos în hiperplazia benignă de prostată, avem următoarele clase de medicamente:

Blocanții α -adrenergici sunt o clasă de medicamente ce se bazează pe principiul acțiunii noradrenalinei la nivelul receptorilor α 1-adrenergici, situați la nivelul colului vezical și al sfincterului vezicii urinare generând simptomatologia obstructivă și iritativă tipică; aceste medicamente blochează receptorii α 1-adrenergici scăzând rezistența la fluxul urinar. α 1-receptorii prezintă două subtipuri, în funcție de selectivitatea prazosinului față de aceștia: α -1H (highly selective) și α -1L (low selectivity). Din subtipul α -1H s-au identificat apoi mai multe subtipuri, cele mai importante fiind: α -1A, B, și D (3,6). Medicamentele din această clasă sunt cele mai utilizate de către clinicieni datorită efectului

Antibiotherapy is the commonest treatment prescribed by specialists to prostatic patients, all the more when symptoms such as fever, perineal pain or alteration of the general health state occur [3]. Most frequently used antibiotics are: cephalosporins 3rd generation or fluoroquinolones, to which an aminoglycoside may be associated in the initial stage. First line antibiotics are the fluoroquinolones [4] since they achieve the most efficient concentration in urine, seminal fluid and prostatic tissue [4]. Besides antibiotics other medication that has proved efficacious in the treatment of prostates includes the alpha blockers and the 5-alpha reductase inhibitors. Alpha blockers improve the urinary flux and reduce the intraprostatic ductal reflux and also reducing the pain at pelvic level by modifying pain perception in the spinal receptors [5], while 5-alpha reductase inhibitors mitigate the symptomatology through the inflammatory mechanism. Nonsteroidal, but also steroidal anti-inflammatory drugs can be used in order to reduce prostatic inflammation and therefore contribute to the amelioration of symptomatology in these patients.

As to the medicamental treatment in benign prostatic hyperplasia, the following classes of drugs should be mentioned:

α -Adrenergic blockers are a class of pharmacological agents based on the principle of noradrenalin action at the level of α 1-adrenergic receptors that are localised in the vesical cervix and in the urinary bladder sphincter, generating a typical obstructive and irritative symptomatology; these agents block α 1-adrenergic receptors and increase the resistance to the urinary flux. α 1-Adrenergic receptors can be divided into two subtypes, depending on prazosin selectivity to them: α -1H (highly selective) and α -1L (low selectivity). α -1H Subtype comprises several classes, the most important being α -1A, B, and D [3, 6]. The drugs belonging to this class are the most commonly used by clinicians owing to their fast and efficacious effect on prostatic symptomatology.

5- α Reductase inhibitors constitute the second class of medicinal drugs that can be administered solely or in combination with α -blocking agents. 5- α Reductase is an NADPH-

lor rapid și eficient asupra simptomatologiei prostatice.

Inhibitorii de 5 α - reductază sunt o a doua clasă de medicamente ce se pot administra singular sau în combinație cu α -blocantele. 5 α -reductaza este o enzimă NADPH-dependență ce catalizează conversia ireversibilă a testosteronului în dihidrotestosteron (DHT). Dihidrotestosteronul acționează ca un hormon paracrin, stimulând creșterea prostatică, aspect favorizat și de numărul mare de receptori androgenici de la nivel prostatic. Inhibitorii de 5 α - reductază reduc volumul prostatic prin inhibarea producerii de DHT. Sunt utilizate de regulă în tratamentul adenoamelor de dimensiuni mai mari (50 cm³), la care efectul este semnificativ mai important.

Antagoniștii receptorilor muscarinici se bazează pe faptul că neurotransmițătorul principal la nivelul vezicii urinare este acetilcolina, care stimulează fibrele netede de pe suprafața mușchiului detrusor. Dintre cele 5 subtipuri de receptori muscarinici, subtipul M² și M³ sunt predominant exprimate la nivelul mușchiului detrusor, fiind implicați în mecanismul contracției vezicale (7-9). Astfel, prin relaxarea mușchiului detrusor, se ameliorează simptomatologia de tip iritativ la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată.

Pe lângă toate aceste molecule de sinteză, atât în cazul prostatitelor cât și în cazul hiperplaziei benigne de prostată și-a făcut loc în ultimii ani în armamentariumul terapeutic și fitoterapia.

Compușii din această categorie sunt utilizați în mod aproape empiric, mecanismul de acțiune al extractelor din plante utilizate nefiind pe deplin înțeles. Printre extractele cel mai frecvent utilizate se numără: rădăcină de *Hypoxis Rooperi*, fructe de *Serenoa repens/Sabal Serrulata*, semințe de dovleac, extracte de polen, rădăcini de *Echinacea purpurea* și multe altele (10).

Aceste extracte prezintă în compoziția lor: fitosteroli (stigmasterol, campesterol, β -sitosterol), fitoestrogeni (flavonoizi, izoflavone, coumestrol, genistein, acizi grași liberi sau esterificați), triterpene (leptine, polizaharide, compuși alcoolici alifatici, uleiuri din plante) (11).

Nu este încă foarte clar care din toți acești compuși reprezintă elementul activ al fitoterapicelor, dar există studii care consideră acizii grași liberi și sitosterolul ca fiind compușii activi

dependent enzyme that catalyzes the irreversible conversion of testosterone into dihydrotestosterone (DHT). Dihydrotestosterone acts as a paracrine hormone that stimulates prostatic boosting, an aspect also biased by the great number of androgenic receptors at prostatic level. 5- α Reductase inhibitors reduce the prostatic volume by inhibiting DHT production. They are used as a rule in the treatment of high size (50 cm³) adenomas, in which the effect is significantly higher.

Muscarinic receptors antagonists are based on the fact that the main neurotransmitter in the urinary bladder is acetylcholine, which stimulates smooth fibers on the surface of the detrusor muscle. From of the five subtypes of muscarinic receptors, M² and M³ prevail in the detrusor muscle, being involved in vesical contraction mechanism [7-9]. Thus, by detrusor muscle relaxation, irritative symptomatology in BPH patients is improved.

Alongside all these synthesis molecules, in recent years phytotherapy has more and more become an alternative in the treatment of both prostatitis and benign prostatic hyperplasias.

Compounds belonging to this category are almost empirically used, as the action mechanism of plant extracts has not yet been fully understood. Some of the most commonly used extracts are: roots of *Hypoxis Rooperi*, fruit of *Serenoa repens/Sabal Serrulata*, pumpkin seeds, pollen extract, roots of *Echinacea purpurea* and many others [10].

The composition of these extracts includes the following: phytosterols (stigmasterol, campesterol, β -sitosterol), phytoestrogens (flavonoids, isoflavones, coumestrol, genistein, free or esterified fatty acids), triterpenes (leptines, polysaccharides, aliphatic alcoholic compounds, plant oils) [11].

So far it is not very clear which of these compounds represent the active factor in phytotherapeutics, although some studies point to free fatty acids and sitosterol [12]. Mention should nevertheless be made of the fact that within the composition of all these products there is another active matter composition and concentration, due both to the various fabrication methods used and to the different plant mixes

ai acestora (12). Merită însă precizat faptul că în compoziția fiecăruia din produsele existente există o altă compoziție și concentrație de substanțe active, datorată atât metodelor de fabricație diferite, cât și datorită amestecurilor diferite de plante utilizate și proporției diferite a acestora de la produs la produs.

Mecanismul de acțiune al acestor medicamente nu este clar definit. Există puține studii existente indiferent despre care din aceste produse este vorba, determinări standardizate fiind efectuate doar in vitro. În urma acestora, s-a sugerat că acești compuși acționează prin mecanisme cum ar fi: scăderea nivelului de SHBG (*sex-hormone binding globuline*), inhibitor al aromatazei, efect antiandrogenic, efect antiestrogenic, efect de inhibitor al 5-alfa reductazei, alfa-blocant, alterarea metabolismului colesterolului, alterarea peroxidării lipidice, interferența cu sinteza prostaglandinelor, efect antiinflamator și nu în ultimul rând, efect placebo (13). Totuși, cele mai importante trei mecanisme de acțiune descrise în literatură sunt reprezentate de: inhibiția 5-alfa reductazei, efectul antiinflamator și alterarea creșterii celulare.

Serenoa repens, una din cele mai utilizate extracte din plante în terapia adenomului de prostată, prezintă o inhibiție a factorilor de creștere (IL1, IL6, FGF, TNF- α), ceea ce inhibă COX-2 și conduce la o scădere a sintezei de prostaglandină E2, inhibând astfel mecanismul inflamației la nivel prostatic (14). IL-1, IL-6 și TNF- α , reprezintă mediatori esențiali ai inflamației, care, prin stimularea de către elemente proinflamatorii cum ar fi CRP, sunt implicate în stimularea fagocitozei antigenelor și a microorganismelor, determinând clearance-ul detritusurilor celulare, cu activarea căii clasice a complementului (15). Așadar, inflamația conduce la un număr crescut de modificări biologice locale și sistemice la pacienții cu patologie prostatică.

În ceea ce privește efectul fitoterapiei comparativ cu cel al inhibitorilor de 5-alfa reductază, numeroase studii clinice au arătat o scădere semnificativă a concentrației de dihidrotestosteron prostatic, la pacienții care au urmat minim 3 luni de tratament fitoterapic. Comparativ cu finasterida, studiile cu extracte cum ar fi cel de *Serenoa repens* pe modele

and their share, which varies from product to product.

The action mechanism of these drugs is not yet clearly defined. Few studies have been carried out for any of them and standardised determinations have only been performed in vitro. As a result of such studies, it has been suggested that these compounds act by mechanisms such as: lowering of SHBG (*sex-hormone binding globuline*) level, aromatase inhibitor, antiandrogenic effect, inhibitor of 5-alpha reductase, alpha-blocking effect, alteration of cholesterol metabolism, alteration of lipid peroxidation, interference with prostaglandins synthesis, anti-inflammatory effect and, last but not least, the placebo effect [13]. Still, the three most important action mechanisms described in literature are: the inhibition of alpha-5 reductase, the anti-inflammatory effect and the alteration of cellular growth.

Serenoa repens, one of the plant extracts most frequently used in prostate adenoma treatment, inhibits growth factors (IL1, IL6, FGF, TNF- α), which inhibits COX-2 and leads to a decrease in E2 prostaglandine synthesis and therefore an inhibition of inflammation mechanism at prostate level [14]. IL-1, IL-6 and TNF- α are essential inflammation mediators which, through stimulation by pro-inflammatory elements such as CRP, are involved in the stimulation of antigens and microorganism phagocytosis, thus determining the clearance of cell debris and the activation of the complement classical pathway [15]. In conclusion, inflammation brings about a high number of local and systemic biological modifications in patients with prostatic pathology.

As regards the effect of phytotherapy by comparison with the effect of 5-alfa reductase inhibitors, a great number of clinical studies have shown a significant decrease in prostatic dihydrotestosterone concentration in patients who have followed at least 3 months of phytotherapeutical treatment. When compared to finasteride, studies performed on plant extracts such as *Serenoa repens* on experimental models have shown that although the effect on the prostatic volume after phytotherapeutical treatment is lower than the effect following treatment with synthesis molecules belonging to

experimentale au arătat că deși efectul asupra volumului prostatic este mai scăzut în cazul tratamentului fitoterapic față de tratamentul cu molecule de sinteză din clasa inhibitorilor de 5 α -reductază, efectul asupra capacității celulare a prostatei de a secreta antigen specific prostatic (PSA) atât in vitro cât și in vivo este nesemnificativ în cazul *Serenoa repens* față de finasteridă (16).

Numeroase studii au încercat să sugereze că mecanismul de acțiune al fitoterapicelor ar fi similar cu cel al inhibitorilor de 5 α -reductază. Au fost realizate studii atât in vitro cât și in vivo, dar rezultatele au fost echivoce (12).

Un mecanism de acțiune studiat în cazul fitoterapicelor, a fost cel al influenței asupra creșterii celulare la nivel prostatic. Atât *Pigenum africanum* cât și *Serenoa repens* au prezentat un efect inhibitor atât asupra factorului de creștere fibroblastică (bFGF) cât și asupra factorului de creștere epidermală (EGF) în studiile efectuate la șoareci dar și pe subiecți umani (17).

Există studii efectuate pe fitoterapice cum ar fi *Asparagus racemosus*, care au arătat efectul puternic antioxidant al acestuia, cel imunomodulator (producerea de leucocitoză, neutrofilie și stimularea fagocitozei), dar și efectul citoprotector (creșterea duratei de viață celulare). (18,19,20)

Din punct de vedere clinic, s-a constatat o ameliorare a simptomatologiei la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată tratați cu fitoterapice, comparativ cu placebo, prin creșterea calității vieții relevată de scorul IPSS, ameliorarea simptomatologiei și scăderea volumului rezidual postmictional (PVR) în primele două luni de la începerea tratamentului (21, 22).

La pacienții cu prostatită cronică, fitoterapia reprezintă o metodă alternativă de tratament, ce se consideră a avea un efect atât antiandrogenic cât și antiinflamator la nivel prostatic (23). Cu toate acestea, studiul lui Kaplan din 2004 nu a relevat rezultate mai bune ale tratamentului cu fitoterapice (Quercetin – bioflavonoid natural) comparativ cu lotul placebo. Totuși, studiul lui Reissigl din 2004 a remarcat o îmbunătățire moderată sau chiar crescută a simptomatologiei în urma tratamentului cu *Serenoa repens* la aproximativ 60% din pacienții luați în studiu

the class of 5-alpha reductase inhibitors, the effect on the prostate cellular capacity to secrete the prostatic specific antigen (PSA), both in vitro and in vivo, is not significantly lower in *Serenoa repens* than in finasteride [16].

Lots of studies have attempted at suggesting that the action mechanism of phytotherapeutics is similar to that of 5-alpha reductase inhibitors. Both in vitro and in vivo studies have been carried out, but the results have been inconclusive [12].

One of the action mechanisms of phytotherapeutics that has been studied was that of their influence upon prostatic cellular growth. Both *Pigenum africanum* and *Serenoa repens* have exercised an inhibiting role on the basic fibroblast growth factor (bFGF) and on the epidermal growth factor (EGF) in studies performed on mice as well as on human subjects [17].

Some studies performed on phytotherapeutics such as *Asparagus racemosus* have highlighted their strong antioxidant effect, the immunomodulatory action (they trigger leukocytosis and neutrophilia and stimulate phagocytosis), as well as their cytoprotective effect (extension of the cellular life-span) [18, 19, 20].

Clinically, an improvement of symptomatology has been noted in patients with benign prostatic hyperplasia treated with phytotherapeutics as compared with placebo. The improvement consisted in an increase in the quality of life as measured by the International prostate symptom score (IPSS), the amelioration of symptoms and the decrease in the volume of the post void residual (PVR) in the first two months after treatment has started [21, 22].

In patients with chronic prostatitis, phytotherapy is considered an alternative treatment method with both antiandrogenic and anti-inflammatory effect at prostatic level [23]. Nevertheless, the study performed by Kaplan in 2004 did not yield better results after treatment with phytotherapeutics (Quercetin – a natural bioflavonoide) as compared with the placebo group. Still, Reissigl's study from 2004 showed a moderate or even significant improvement of symptomatology following *Serenoa repens* treatment in about 60 per cent of the patients

comparativ cu lotul placebo. Această îmbunătățire a constat în ameliorarea simptomatologiei prostatice, asociată cu creșterea calității vieții și cu îmbunătățirea parametrilor urodinamici.

În cazul pacienților cu hiperplazie benignă de prostată, putem observa că nu au fost efectuate studii pe termen mediu și lung în vivo cu doze standard de extracte fitoterapeutice, dar studiile pe termen scurt au arătat un beneficiu. Privitor la pacienții cu prostatită, studiile efectuate prezintă rezultate contradictorii, ceea ce face ca, deși fitoterapia să fie promițătoare, ea să rămână cel puțin deocamdată o metodă alternativă de tratament. Totuși este necesară efectuarea de teste clinice randomizate monitorizate de structuri independente, pentru a determina cu certitudine eficiența acestor produse și locul lor în tratamentul patologiei prostatice.

under study as compared with the placebo group. The improvement consisted in prostatic symptomatology amelioration associated with an increase in the quality of life and the improvement of urodynamic parameters.

No long-term in vivo studies with standard doses of phytotherapeutical extracts have been performed on patients with benign prostatic hyperplasia, although short-term studies have shown improvements. In prostatitis patients studies have yielded inconclusive results so far; consequently, although promising in perspective, phytotherapy has remained an alternative treatment method. Randomized controlled trials are still to be performed and monitored by independent organizations in order to determine without doubt the efficacy of these products and their role in the treatment of prostatic pathology.

Bibliografie/Bibliography

1. CV. Ene, Corina Daniela Nicolae, A. Musetescu, M. Cojoacă, Ilinca Nicolae, Oana Andreia Coman: Rolul raportului Zinc/Creatinină în aprecierea dereglărilor metabolice din hiperplazia benignă de prostată și prostatita cronică, *Dermatovenerologia*, 2012, 57, 4: 301-309.
2. CV. Ene, C. Ene (Nicolae), P. Ionescu, E. Ceaușu, I. Nicolae, Efectul inflamației asupra valorilor serice ale antigenului specific prostatic în patologiile frecvente ale prostatei, *Revista Română de Boli Infecțioase*, 2013 (in print).
3. I. Sinescu, G. Gluck G.: *Tratat de urologie*. Ed. Medicală., 2008, (4): 918.
4. FM. Wagenlehner, M. Kinzig-Schippers, U. Tischmeyer, C. Wagenlehner, F. Sörgel, A. Dalhoff, KG. Naber. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jan;27(1):7-14. Epub 2005 Dec 15.
5. M. Ishigooka, T. Nakada, T. Hashimoto, et al. Spinal substance P immunoreactivity is enhanced by acute chemical stimulation of the rat prostate. *Urology*. 2002;59(1):139-44.
6. Neelima Dhingra, Deepak Bhagwat: Benign prostatic hyperplasia: An overview of existing treatment, *Indian Journal Of Pharmacology*, 2010.
7. R Chess-Williams, CR Chapple, T Yamanishi, et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol* 2001; 21(5-6):243-8. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469)
8. M Matsui, D Motomura, H Karasawa, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Aug;97(17):9579-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>.
9. AS Braverman, LR Doumanian, MR Ruggieri Sr. M2 and M3 muscarinic receptor activation of urinary bladder contractile signal transduction. II. Denervated rat bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 Feb;316(2):875-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243962>.
10. JM Fitzpatrick, K Dreikorn, S Khoury et al. The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers, *SCI*. 1993: 445-450.
11. FC Lowe, *Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia*. *Urology* 2001; 58: 71-76.
12. AJ Wein, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin, C Peters: *Campbell-Walsh Urology*, 9th ed, Saunders Elsevier, (1) 2007.
13. K. Dreikorn, The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2002;19(6):426-435.

14. 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.
15. Jennifer Rider Stark, Haojie Li, Peter Kraft, Tobias Kurth, Edward L. Giovannucci, Meir J. Stampfer, Jing Ma and Lorelei A. Mucci, Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality, *Int. J. Cancer*: 124, 2683–2689 ,2009.
16. FK. Habib, *Serenoa repens*: The Scientific Basis for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia, *European Urology Supplement S8* (2009) 887–893.
17. M. Paubert-Braquet, H. Cousse, J.P. Raynaud et al, Effect of the lipidoesterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor – induced proliferation of cultures of human prostatic biopsies. *Eur Urol* 1998; 33: 340- 347.
18. JP Kamat, KK Bloor, TP Devasagayam, SR Venkatachalam, Antioxidant properties of *Asparagus racemosus* against damage induced by gamma-radiation in rat liver mitochondria. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71: 425-435.
19. NN Rege, HM Nazareth, A Isaac, SM Karandikar, SA Dahanukar, Immunotherapeutic modulation of intraperitoneal adhesions by *Asparagus racemosus*. *J. Postgrad Med* 1989;25: 95-97.
20. U Thatte, S Chabria, SM Karandikar, SA Dahanukar, Immunotherapeutic modification of *E.coli* induced abdominal sepsis and mortality in mice by Indian medicinal plants. *Ind Drugs* 1987; 25: 95-97.
21. C. Chatelain et al, Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygenum africanum* extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long term open label extension. *Urology* 54 (3), 1999: 473-478.
22. RR Berges, A Kassen, T. Senge. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int*. 2000;85:842-846.
23. AJ Duclos, Chun-Te Lee, DA Shoskes, Current treatment options in the management of chronic prostatitis, *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(4): 507-512.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”
Șoseaua Mihai Bravu nr. 281
București
koranik85@yahoo.com

Correspondance address: Hospital for Infectious and Tropical Diseases "Victor Babeș"
Mihai Bravu Road no. 281
Bucharest
koranik85@yahoo.com

