

Účinky hexanového extraktu z palmy pilovité (Serenoa Repens, Permixon® 160 mg, v ČR dostupný pod názvem Capistan®) na zánětlivé biomarkery v léčbě obtíží souvisejících s benigní hyperplazií prostaty

MUDr. Lucie Vávřová

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Chronický zánět prostaty může být příčinou symptomatické nebo komplikované benigní hyperplazie prostaty (BHP). Na základě dostupných dat má hexanový extrakt *Serenoa repens* (HESr) – CAPISTAN protizánětlivé vlastnosti. Cílem této studie bylo poskytnout nový pohled na protizánětlivé účinky HESr zkoumáním efektu na CPI (Chronic prostatic inflammation, chronický zánět prostaty) biomarkery u mužů s LUTS v důsledku BHP, využitím neinvazivních metod a zkoumáním souvislostí mezi hladinou biomarkerů a klinickými symptomy.

Klíčová slova: benigní hyperplazie prostaty, chronický zánět prostaty, hexanový extrakt *Serenoa Repens*, symptomy dolních cest močových, Capistan.

Effects of a hexane extract of saw palmetto (*Serenoa repens*, Permixon® 160 mg, available as Capistan® in Czech Republic) on inflammatory biomarkers in treating symptoms associated with benign prostatic hyperplasia

Chronic prostatic inflammation (CPI) can cause symptomatic or complicated benign prostatic hyperplasia (BPH). Based on available data, Capistan, a hexane extract of *Serenoa repens* (HESr), has anti-inflammatory properties. The aim of the present study was to provide a new insight into the anti-inflammatory effects of HESr by investigating the effect on CPI biomarkers in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to BPH, while using non-invasive methods and exploring the association between the level of biomarkers and clinical symptoms.

Key words: benign prostatic hyperplasia, chronic prostatic inflammation, hexane extract of *Serenoa repens*, lower urinary tract symptoms, Capistan.

Úvod

Chronický zánět prostaty se nejčastěji vyskytuje u mužů nad 50 let a hraje klíčovou roli v rozvoji progresu BHP, symptomatologii onemocnění a jeho komplikací. Histologicky je chronický zánět prostaty charakterizován přítomností velkých splývajících zánětlivých nodulů v prostatické tkáni. Noduly uvolňují četné zánětlivé mediátory stimulující růst prostatické buňky, a tím dochází k narušení architektiky

žlázy, to vede k dalším řetězovým reakcím a přetrvávající zánětlivé odpovědi.

Protizánětlivé účinky přípravku CAPISTAN byly prokázány v několika *in vitro* a *in vivo* studiích (např.: Paubert-Braquet v r. 1997), ale doposud neproběhla žádná klinická studie. Z toho důvodu byla provedena studie PERMIN, jejímž cílem bylo posouzení efektu HESr na zánětlivé markery u mužů se symptomy souvisejícími s BHP.

Materiál a metody

Kritéria pro zařazení do studie: Muži ve věku 45–85 let se symptomatickou a stabilní BHP, LUTS (lower urinary tract symptoms, symptomy dolních cest močových) související s BHP trvající déle než 12 měsíců, IPSS (International Prostate Symptom Score, Mezinárodní skóre prostatických symptomů) skóre nad 12, objem prostaty nad 30 ml změřený pomocí transrektální sonografie, Qmax 5–15 ml/s

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

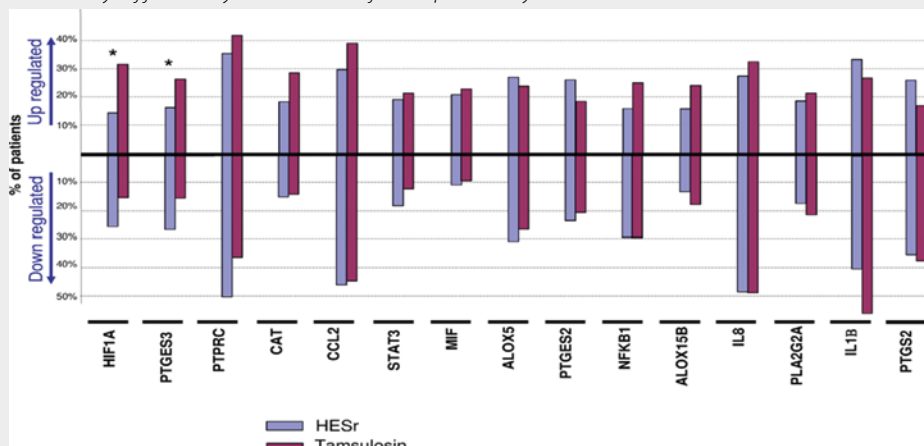
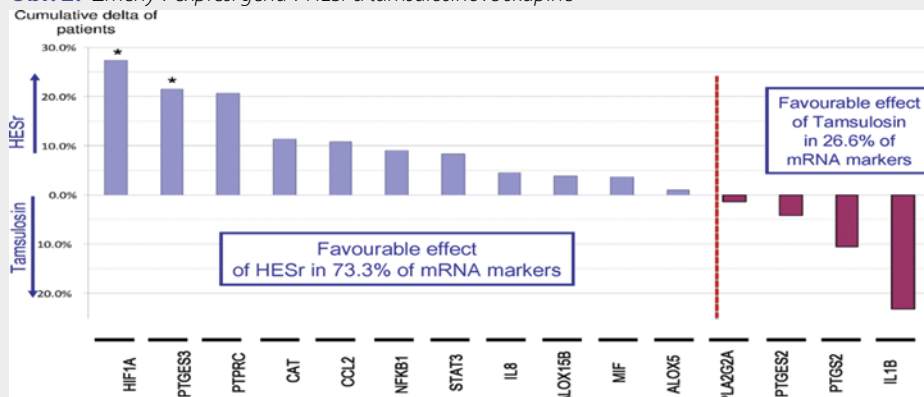
MUDr. Lucie Vávřová, lucie.vavrova@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(4): 192–194

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 19. 9. 2016

Obr. 1. Vývoj jednotlivých hladin 15 nejvíce exprimovaných markerů**Obr. 2.** Změny v expresi genů v HESr a tamsulosinové skupině

při objemu v rozmezí 150–500 ml, nepřítomnost nádoru prostaty. Současně pacienti nesměli užívat jakékoliv protizánětlivé léky či léky užívané k terapii BHP.

Kritéria pro nezařazení do studie: Všechny patologické stavy a zákroky, které mohou mít dopad na LUTS a zánět.

Design studie: Tato studie fáze IV byla provedena jako mezinárodní, prospektivní, randomizovaná a dvojitě zaslepená, ve dvou paralelních skupinách, do kterých byli muži rozděleni náhodně. Pacienti užívali denní dávku HESr 320 mg nebo tamsulosin 0,4 mg po dobu 3 měsíců. Během 90denního sledování každý účastník absolvoval 4 kontroly u lékaře: výběrová kontrola, úvodní kontrola (1. den), první vyhodnocovací kontrola (30. den) a závěrečná kontrola (90. den).

Metody: Jelikož se jednalo o neinvazivní metodu, provádělo se zde vyšetření moči, konkrétně se odebíral první proud moči ve dni 1, 30 a 90. Celkem se sbíraly vzorky u 203 pacientů, léčených HESr (n=102) nebo tamsulosinem (n=101). Monitorace zánětlivého stavu se prováděla měřením hladin mRNA a proteinů zánětu v moči. Izolace RNA se dělá pomocí izolačního kitu, ke zjištění přítomnosti příslušné mRNA

v moči byla použita metoda polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR). Polymerázová řetězová reakce umožňuje produkovat miliony kopií specifické sekvence DNA odpovídající mRNA vzorku přibližně za 2 hodiny.

K detekci zánětlivých proteinů v moči byla použita enzymová imunoanalýza (Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA).

Primárním cílem studie byla změna v expresi mRNA vybraných genů souvisejících se zánětem ve vzorku moči mezi 1. a 90. dnem.

Sekundárními cíli bylo posouzení profilu exprese jednotlivých biomarkerů, IPSS skóre, kvality života, MSF-4 dotazník (Male Sexual Function 4-item), Qmax, postmikčního rezidua a objemu prostaty 1., 30. a 90. den. Dále posouzení souvislosti mezi zánětlivými mRNA markery a klinickými symptomy BHP ve srovnání s úvodem a bezpečnost pacienta.

Pro každý mRNA marker byla primárním cílovým parametrem úroveň exprese 90. den definovaná následovně:

- down – regulation – pokles genové exprese více než dvojnásobně během léčby
- up – regulation – vzestup genové exprese více než dvojnásobně během léčby

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 206 mužů v 36 centrech, studie se účastnilo 26 urologů ve 4 zemích (Španělsko, Portugalsko, Itálie a Francie). Obě skupiny měly podobné demografické a základní charakteristiky BHP (středně těžké až těžké LUTS).

Primární cíle: Z 29 genů vyšetřovaných na úrovni mRNA, 26 bylo v úvodu detekováno alespoň u jednoho pacienta, 3 nebyly detekovány vůbec. Ve studii se tedy zaměřili na 15 nejvíce exprimovaných markerů (ALOX5, ALOX15B, CAT, CCL2, HIF1A, IL1B, IL8, MIF, NFKB1, PLA2G2A, PTGES2, PTGES3, PTGS2, PTPRC, a STAT3).

Pokud jde o genovou expresi biomarkerů, výsledky jsou vyjádřeny 3 rozdílnými způsoby:

- % pacientů, kteří představují: down regulaci genů (pokles exprese) a up-regulaci genů (vzestup exprese) (obrázek 1)
- % markerů vzestupně nebo sestupně regulované v každé vyšetřované skupině (přes 26 nebo přes 15 nejvíce exprimovaných markerů)
- kumulativní příznivý vliv – součet delta pacientů mezi vyšetřovanými skupinami pro pokles regulace a delta pacientů pro mírný vzestup regulace (obrázek 2).

Změny v expresi genů: 90. den byl pozorovaný pokles průměrné genové exprese následující:

- 17/26 (65,4 %) markerů v HESr skupině vs.
- 12/26 (46,2 %) ve skupině s tamsulosinem

Navíc, HESr má příznivý kumulativní protizánětlivý účinek v 73,3 % biomarkerů zatímco tamsulosin má příznivý efekt pouze ve 26,6 % markerů.

Sekundární cíle: Cílem bylo měření hladiny proteinů spojených se zánětem v moči. Z deseti vybraných proteinů byly detekovány tři proteiny (MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, a MIF). CCL2/MCP-1 a CXCL10/IP-10 ovlivňují infiltraci makrofágů a T-buněk v prostatické tkáni. Buňky pozdní fáze s prostatickými buňkami mohou také vylučovat tyto proteiny podílející se na chronickém zánětu prostaty. MIF (Macrophage migration inhibitory factor) je pluripotentní cytokin se širokou škálou imunostimulačních a prozánětlivých aktivit. MIF odráží míru zánětu.

Močová hladina markerů CCL2/MCP-1 a CXCL10/IP-10 byla výrazně redukována po léčbě přípravkem CAPISTAN zatímco jen

mírně stoupala po léčbě tamsulosinem. Navíc pokles MIF prokázal protizánětlivý účinek přípravku CAPISTAN na několika úrovních zánětu.

Významné zlepšení IPSS pozorované v obou skupinách (-4,3 a -6,6) 90. den je v souladu s již publikovanými daty v aktivní léčbě LUTS/BHP, což potvrzuje spolehlivost klinických nálezů.

Bezpečnost byla zachována podle očekávání u obou skupin, ale s vyšším výskytem bilaterální gynekomastie ve skupině s tamsulosinem (7,9%).

Pacienti léčení pomocí přípravku CAPISTAN s vyšší hladinou MIF v úvodu studie měli vyšší odpověď IPSS po 3 měsících léčby ve srovnání s pacienty, kteří neměli vyšší hladiny MIF (-6,4 vs. -4,5).

Tamsulosin nevede k vyššímu poklesu IPSS u pacientů s vyšší močovou hladinou MIF.

MIF by se mohl stát klíčovým markerem protizánětlivého účinku preparátu CAPISTAN.

Ve spojení s léčbou nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky s četností více než 1 % ve skupině HESr, zatímco ve skupině s tamsulosinem se objevily poruchy ejakulace (2 %), retrográdní ejakulace (2 %) a celková slabost (2 %). Přerušování léčby bylo častější u pacientů léčených CAPISTANem, ale došlo k němu

výjimečně: 7 vs. 4 pacienti s tamsulosinem, bez významných rozdílů mezi skupinami. Navíc se nevyskytly závažné vedlejší účinky, důvod pro přerušování léčby u jednoho pacienta byl osobní a nelze ho interpretovat.

Shrnutí

Tato studie fáze IV je doposud největší randomizovanou klinickou studií speciálně navrženou pro prozkoumání protizánětlivého efektu medikamentózní léčby u pacientů s LUTS způsobené benigní hyperplazií prostaty.

Na rozdíl od předchozích studií, ve kterých byla k hodnocení protizánětlivého účinku použita biopsie, byly v této studii použity neinvazivní metody.

Studie PERMIN byla navržena podle standardů vysoce kvalitního klinického výzkumu: wash-out perioda, dvojité zaslepený protokol, porovnání s odkazem na aktivní léčbu, předběžně naplánovaná statistická analýza.

Tato prospektivní klinická studie poprvé prokázala protizánětlivé účinky přípravku CAPISTAN u mužů s BHP a potvrzuje výsledky předchozích *in vitro* a *in vivo* studií.

Aktivita CAPISTANu na zánětlivé markery proto zlepšuje zánětlivé mikroprostředí.

Pokles v expresi proteinu MIF podporuje toto zjištění.

Klinický účinek přípravku CAPISTAN na IPSS je výraznější u skupiny pacientů, kteří měli v úvodu vyšší expresi MIF.

Proto je léčba lékem CAPISTAN bezpečná metoda volby u pacientů s BHP a může ovlivnit progresi onemocnění.

Tyto údaje zřejmě neplatí pro všechny extrakty *Serenoa repens*, které jsou používány v symptomatické terapii BHP. Uvedená data a nejlepší důkazy byly publikovány jen pro lipidosterolový extrakt získaný extrakcí hexanem. Takový extrakt je jako jediný uznán Evropskou lékovou agenturou EMA jako „well-established medicinal use“ (dobře zavedené léčivé použití) (1).

Závěr

Extrakt *Serenoa repens* byl většinou pacientů velmi dobře tolerován a vedl jen k minimu nežádoucích účinků. Z celkových příznaků se ojediněle jednalo o celkovou nevolnost a mírné gastrointestinální obtíže, které spontánně vymizely.

Léčba Capistanem je proto vhodnou alternativou léčby u pacientů s příznaky LUTS, kteří si zatím nepřejí léčbu syntetickými preparáty.

LITERATURA:

1. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. 24 novembre 2014. EMA website. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf.