

Πράσινες θεραπείες για την χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα

Κωνσταντίνος Σταματίου

Επιμελητής Α'

Ουρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φυτοθεραπευτικά χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια ως επικουρική θεραπεία στην καλοήγη υπερτροφία του προστάτη. Η ομοιότητα των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού που συνδέονται με την χρόνια προστατίτιδα με εκείνα που προκαλεί η ΚΥΠ και η σχετική αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην βελτίωση του πυελικού άλγους δικαιολογεί την τη χρήση τους στην χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα. Αν και αρκετοί κλινικοί και ερευνητές έχουν διερευνήσει την θέση των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού σπανίζουν οι εξειδικευμένες μελέτες για τη μη βακτηριακή προστατίτιδα. Καίτοι η δράση τους διακρίνεται σε αντιφλεγμονώδη και ορμονική, στην πραγματικότητα φαίνεται πως εξασκούν μάλλον αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της οποίας δεν είναι επακριβώς γνωστός ο ακριβής μηχανισμός.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Φυτοθεραπευτικά, καλοήγη υπερτροφία του προστάτη, χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα.



Παραπομπή

Κ. Σταματίου. Πράσινες θεραπείες για την χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2015; 20(3): 236 - 246

Εισαγωγή

Το σύνδρομο χρόνιου πυελικού άλγους - μη βακτηριακή προστατίτιδα θεωρείται η πιο κοινή μορφή προστατίτιδας (τα καταγεγραμμένα περιστατικά είναι περίπου 8 φορές περισσότερα από εκείνα της βακτηριακής προστατίτιδας) και εκδηλώνεται ως ένας συνδυασμός ήπιου προστατισμού (ερεθιστική ή αποφρακτική συμπτωματολογία) και άλγους στην περιοχή του προστάτη αλλά και σε διάφορες άλλες θέσεις όπως στο περίνεο, στο όσχεο στους όρχεις, στο πέος ή στην ουροδόχο κύστη. Η ένταση των ενοχλημάτων μπορεί

να είναι αρχικά ήπια και να επιταθεί σταδιακά σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών. Σε ποσοστό μέχρι και 50% συνυπάρχει σεξουαλική δυσλειτουργία ενώ σε ποσοστό λίγο μεγαλύτερο του 50% συνυπάρχουν κάποια ενοχλήματα ούρησης. Τα συμπτώματα άλλοτε επιμένουν και άλλοτε εξαφανίζονται. Σε κανένα επεισόδιο δεν ανευρίσκεται θετική καλλιέργεια. [1]

Στην πραγματικότητα κανένας αιτιολογικός παράγοντας δεν έχει με βεβαιότητα ενοχοποιηθεί με αποτέλεσμα οι ακολουθούμενες θεραπείες να είναι κατά βάση συμπτω-

Συγγραφέας επικοινωνίας: Κωνσταντίνος Σταματίου, E-mail: stamatiouk@gmail.com

ματικές. Η φαρμακοθεραπεία της χρόνιας μη βακτηριακής προστατίτιδας είναι πολυδιάστατη και περιλαμβάνει τους α - αδρενεργικούς αναστολείς, τα μυοχαλαρωτικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα ορμονοθεραπευτικά, τα αντιβιοτικά και τα φυτοθεραπευτικά. Η χρήση των τριών τελευταίων δεν είναι απόλυτα αιτιολογημένη και τεκμηριωμένη. [2] Ειδικότερα για τα φυτοθεραπευτικά, ορισμένα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην βελτίωση ορισμένων συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού που συνδέονται με την καλοήγη υπερτροφία του προστάτη. Καθότι ορισμένα συμπτώματα είναι κοινά στη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα και την υπερτροφία του προστάτη και με δεδομένο ότι οι παθήσεις αυτές αλληλοκαλύπτονται ως προς το παθολογικό υπόστρωμα, αρκετοί κλινικοί και ερευνητές διερεύνησαν την θέση των φυτοθεραπευτικών στη θεραπεία της χρόνιας μη βακτηριακής προστατίτιδας. [3] Στο άρθρο αυτό παρουσιάζεται η δημοσιευμένη αποτελεσματικότητα των πιο γνωστών φυτοθεραπευτικών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των παθήσεων του προστάτη και συζητείται η παθοφυσιολογική βάση της χορήγησής τους.

Υλικό και μέθοδος

Αναζητήθηκαν άρθρα, περιλήψεις, ανακοινώσεις από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Εθνική Βιβλιοθήκη της Ιατρικής, Pubmed, Cochrane Library και άλλες βιβλιοθήκες χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά «προστάτης», «προστατίτιδα», «χρόνια προστατίτιδα», «μη βακτηριακή προστατίτιδα» «φυτοθεραπευτικά» σε διάφορους συνδυασμούς με τις ονομασίες «Saw palmetto», «Pygeum Africanum», «Equisetum arvense», «Chimaphila umbellata», «Populus tremula» «Pulsatilla pratensis», «Quercetin», «Cernilton». Επιπλέον, ελέγχθηκαν βιβλιογραφικές πληροφορίες από επιλεγμένες εκδόσεις για σχετικές δημοσιεύσεις που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική έρευνα.

Αποτελέσματα

Αρκετοί κλινικοί και ερευνητές έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των φυτοθεραπευτικών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού στο πλαίσιο της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη όμως σπανίζουν οι σχετικές εξειδικευμένες μελέτες για τη μη βακτηριακή προστατίτιδα. Καθότι ορισμένα συμπτώματα είναι κοινά στη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα και την υπερτροφία του προστάτη και με δεδομένη την στενή σχέση των δυο παθήσεων, τα αποτελέσματα μελετών που

εξετάζουν τη θέση των φυτοθεραπευτικών στη θεραπεία της καλοήθους υπερτροφίας και που εστιάζουν στα κοινά συμπτώματα αξιολογήθηκαν μαζί με αυτά που σαφώς εστιάζουν στη μη βακτηριακή προστατίτιδα. Από τα φυτοθεραπευτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού και συνδέονται με την χρόνια προστατίτιδα, τα πιο γνωστά είναι τα Saw palmetto, Pygeum Africanum, Equisetum arvense, Quercetin και Cernilton.

Το Saw palmetto είναι το περισσότερο γνωστό φυτοθεραπευτικό. Ο φλοιός τα φύλλα και οι καρποί του είναι ιδιαίτερα εμπλουτισμένοι με λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες και το εκχύλισμα του γνωστό και ως serenoa repens έχει αποτελέσει το αντικείμενο εντατικής έρευνας για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη και προσφάτως της προστατίτιδας. Έχει χρησιμοποιηθεί άλλοτε μόνο και άλλοτε σε συνδυασμό ή σε αντιπαραβολή με άλλα φυτοθεραπευτικά, αντιβιοτικά, α - blockers, αντιφλεγμονώδη αλλά και αναστολείς της 5 - α ρεδοουκτάσης. Από τις μελέτες με ενδιαφέρον για τη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα, οι Lopatkin και συν., σε ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο, διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα σε βάθος χρόνου 6 μηνών ενώ οι Magri και συν., διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση στη ροή των ούρων (Qmax), στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής (ερωτηματολόγια NIH - CPSI, QoL) και στην εξάλειψη του πόνου σε βάθος χρόνου 18 μηνών.[4,5] Σε ασθενείς με συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού οι Ravone και συν., διαπίστωσαν μια αξιοσημείωτη μείωση των ενοχλημάτων στο 85% των αξιολογήσιμων περιπτώσεων, ειδικά σε σχέση με τον πόνο και τα ερεθιστικά συμπτώματα, [6] ενώ οι Sinescu και συνεργάτες διαπίστωσαν βελτίωση της αποφρακτικής ούρησης και της σεξουαλικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία και υψηλότερες δόσεις serenoa repens. [7,8] Δυο παράλληλες συγκριτικές μελέτες θεραπείας συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού με ψευδοφάρμακο δεν βρήκαν διαφορά στην αποτελεσματικότητα του serenoa repens έναντι του ψευδοφαρμάκου. [9,10] Αντίστοιχα σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από τους Barry και συνεργάτες, η αύξηση της δόσης του εκχυλίσματος του saw palmetto δεν φάνηκε να επηρεάζει τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού και τη ποιότητα της σεξουαλικής λειτουργίας περισσότερο από το ψευδοφάρμακο. [11] Οι Kaplan και συνεργάτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της θεραπείας με φιναστερίδη

(NIH/CPSI, AUA Symptom Score, QoL και MPS) με εκείνα της θεραπείας με saw palmetto για 1 έτος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το saw palmetto δεν εμφάνισαν αξιολογη μακροπρόθεσμη βελτίωση ενώ εκείνοι που αντιμετωπίστηκαν με finasteride είχαν σημαντική και μακροπρόθεσμη βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους εκτός από τη ροή των ούρων. [12] Πράγματι, οι μετα - αναλύσεις βρήκαν την αποτελεσματικότητα του saw palmetto υποδεέστερη από της φιναστερίδης και ταμσουλοσίνης αλλά σαφώς υψηλότερη από του ψευδοφαρμάκου στην αντιμετώπιση των ήπιων και μέτριου βαθμού ενοχλημάτων ούρησης [13,14] αλλά και της νυκτουρίας [15] ενώ δεν υπάρχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα για το άλγος. Μια προοπτική πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε την tamsulosin (0.4mg/24h) με το Serenoa repens (320mg/24h) σε ικανό αριθμό ασθενών (542) με συμπτωματική υπερτροφία του προστάτη (IPSS≥10). Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο IPSS (μέση μείωση κατά 4.4 σε κάθε ομάδα, με αντίστοιχη βελτίωση τόσο των ερεθιστικών όσο και των αποφρακτικών ενοχλημάτων), η βελτίωση στο Qmax (1.8 ml/s Serenoa repens vs 1.9 ml/s tamsulosin) και οι διακυμάνσεις του PSA ήταν παρόμοιες και στις δυο ομάδες. Αντίθετα, παρατηρήθηκε (υπερχογραφικά) ελαφρά μείωση του μεγέθους του προστάτη στην ομάδα του Serenoa repens. Και οι δυο θεραπείες ήταν καλώς ανεκτές. [16] Μια πολυκεντρική μελέτη από την Italian Society of Oncological Urology μελέτησε την αποτελεσματικότητα του serenoa repens σε ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα συγκρίνοντας το με τον συνδυασμό serenoa repens και alpha - blocker. Μετά από 6μηνο follow - up βρέθηκαν παρόμοιες αλλαγές στις ουροροομετρικές παραμέτρους και των δυο ομάδων. Υπήρχε μια σημαντική μείωση στον αριθμό των ασθενών που παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα ενώ δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στο ερωτηματολόγιο σεξουαλικής λειτουργίας IIEF - 5. [17] Αξιοσημείωτα, η πρόσληψη του serenoa repens είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των φλεγμονωδών ευρημάτων στις εξετάσεις υπερήχων, στην κλινική εξέταση και στο υλικό βιοψίας. Η αποτελεσματικότητα του serenoa repens φαίνεται πως ενισχύεται με την προσθήκη σελήνιου και λυκοπενίου. [18] Οι Morgia και συνεργάτες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυτού έναντι του serenoa repens μόνου για 8 εβδομάδες και διαπίστωσαν ότι η συνδυαστική θεραπεία συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση

του PSA και των λευκοκυττάρων και μείωση μεγαλύτερη του 50% στη βαθμολογία ενοχλημάτων NIH - CPSI έναντι μόλις 26% στην ομάδα ασθενών που έλαβαν serenoa repens μόνο. [19] Σε καμία από τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν παρατηρήθηκαν αξιολογες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο φλοιός του φυτού *Pygeum Africanum* περιέχει επίσης λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες. Αν και είναι από παλαιά γνωστή η δράση του στο ουροποιητικό δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών. Ορισμένες, επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του εκχυλίσματος *Pygeum Africanum* στην βελτίωση των συμπτωμάτων (βαθμολογία συμπτωμάτων ούρησης - IPSS) και των παραμέτρων της ούρησης (μέγιστη ροή ούρων και όγκος ούρησης) [20,21] η οποία μάλιστα φαίνεται ότι παραμένει στη μακροχρόνια χορήγηση. [22,23] Επιπλέον διαπιστώθηκε βελτίωση στη συχνότητα της νυκτουρίας και στην ποιότητα ζωής. Το υπόλειμμα των ούρων, το μέγεθος του προστάτη και η ποιότητα της σεξουαλικής λειτουργίας δεν βελτιώθηκαν με την αγωγή. [24] Σε ασθενείς με διαγνωσμένη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα το *Pygeum* - μόνο ή σε συνδυασμό με αντιβιοτικό - βελτίωσε επιπλέον και την σεξουαλική λειτουργία. [24] Σε καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το quercetin (κουερσετίνη) είναι ένα φυσικό βιοφλαβονοειδές που βρίσκεται σε πολλά φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και φύλλα. Ως επεξεργασμένο προϊόν χρησιμοποιείται στη θεραπεία της προστατίτιδας από ετών. [25] Οι Shoskes και συνεργάτες χορήγησαν φαινοτυπική θεραπεία (UPOINT) σε ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα και διαπίστωσαν μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου NIH - CPS με το quercetin σε σχέση με τις άλλες θεραπείες μετά από τουλάχιστον 6 μήνες αγωγής. [26] Σε μια μικρότερη μελέτη του ίδιου κέντρου η θεραπεία με quercetin μόνη πέτυχε - τουλάχιστον 25% - βελτίωση στο 67% των ασθενών ενώ σε συνδυασμό με rapain (που ενισχύει την απορρόφηση των βιοφλαβονοειδών) στο 82% των ασθενών. Η ομάδα ελέγχου με ψευδοφάρμακο εμφάνισε βελτίωση έως 25% μόλις στο 20% των ασθενών. [27].

Το cernilton (εκχύλισμα γύρης σίκαλης) περιέχει υδατάνθρακες, φυτικά λίπη, αμινοξέα, βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία και έχει χρησιμοποιηθεί ήδη από τη δεκαετία του 90 στη θεραπεία της προστατίτιδας και των σχετιζόμενων με την υπερτροφία του προστάτη ενοχλημάτων ούρησης. [28,29,30] Σε μία πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημέ-

νη, διπλή - τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, το εκχύλισμα γύρης (Cernilton) συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο σε άνδρες με διαγνωσμένη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα παρείχε σαφές θεραπευτικό πλεονέκτημα έναντι του ψευδοφαρμάκου. [31] Ωστόσο, σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη ασθενών με υπερτροφία προστάτη που χειρουργήθηκαν και βρέθηκαν με χρόνια μη ειδική προστατίτιδα στο χειρουργικό παρασκεύασμα του προστάτη, η χορήγηση Cernilton έδειξε ότι μπορεί να βελτιώσει τα εμμένοντα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και τη σεξουαλική δυσλειτουργία, ανάλογα με το βαθμό της προστατίτιδας. [32] Έτσι, ενώ σε ένα ποσοστό 76 - 78% υπάρχει βελτίωση μετά από όμηνη θεραπεία, [33,34] πλήρης ίαση αναφέρεται μόνο για το 36%. [35] Σε παρουσία επιβαρυντικών παραγόντων η ανταπόκριση είναι πρακτικά μηδαμινή. [35] Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η δράση του μπορεί να είναι χρόνο και δόσο εξαρτώμενη: Η μακροχρόνια χορήγηση cernilton (μέση διάρκεια 12.6 εβδομάδες) συνδέεται με βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων κατά 74.2% και των αντικειμενικών ευρημάτων κατά 65.6%. [35] Αντίστοιχα η ημερήσια δόση των 750 mg φάνηκε ότι μπορεί να επιτύχει ταχύτερη και πιο εμφανή βελτίωση σε υποκειμενικά (NIH - CPSI, Sex - 4, IPSS, QoL) και αντικειμενικά κριτήρια (μέτρηση λευκοκυττάρων στο προστατικό έκκριμα) από ότι η δόση των 375 mg χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. [36,37] Επιπλέον διαθέσιμα στοιχεία πάντως δείχνουν ότι Cernilton είναι καλά ανεκτό και βελτιώνει τα μέτριας βαρύτητας συμπτώματα. [38]

Το *Equisetum arvense* (πολυκόμπι) περιέχει μεγάλες ποσότητες πυριτικού οξέος και αλάτων, φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, αλκαλοειδή, σαπωνίνες, στερόλες, τανίνη, μαγγάνιο, μαγγήσιο, κάλιο, θείο. Χρησιμοποιείται στην θεραπεία πολλών παθήσεων. Στις λίγες αναφορές που υπάρχουν για τα ενοχλήματα ούρησης και τη χρόνια προστατίτιδα έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα συστατικά φυτοθεραπευτικά (*Chimaphila umbellata*, *Populus tremula*, *Pulsatilla pratensis*) και έλαιο φύτρου σιταριού: Οι Tamaki και συν., σε ασθενείς με προστατισμό και δυσουρία επιβεβαίωσαν σταδιακή βελτίωση στη βαθμολογία της συμπτωματολογίας (IPSS) και της ποιότητας ζωής (QoL) καθώς και μείωση της νυκτουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας η οποία ήταν καλώς ανεκτή. [39] Συγκριτικά με το εκχύλισμα γύρης σίκαλης, οι Iwamura και συν., δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα. [40]

Το εκχύλισμα της ρίζας της αφρικανικής πατάτας

(*Hyroxix hemerocallidea*) χρησιμοποιείται από αιώνες στην Αφρική για την ανακούφιση των ενοχλημάτων του ουροποιητικού συστήματος. Το *Epilobium parviflorum* είναι ένα ποώδες πολυετές φυτό που ανήκει στην οικογένεια *Onagraceae*. Το εκχύλισμα των πετάλων του άνθους του χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην Κεντρική Ευρώπη για τη θεραπεία διαταραχών του προστάτη. Παρά τη δημοτικότητά τους δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν ωφέλεια στη θεραπεία της χρόνιας μη βακτηριακής προστατίτιδας. [41,42]

Το *Paeoniflorin* (παιωνιφλορίνη) είναι ένα από τα κύρια συστατικά της ρίζας του φυλλώδους φυτού *Paeonia lactiflora* (Παιωνία) που έχει χρησιμοποιηθεί συχνά από την παραδοσιακή Ιατρική της Κορέας, της Κίνας και της Ιαπωνίας για τις καταπραυντικές του ιδιότητες ενώ έχει χορηγηθεί και στη θεραπεία ενοχλημάτων του προστάτη. Σε μια κλινική μελέτη αξιολογήθηκε σε ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα με βάση τη βελτίωση στη βαθμολογία NIH - CPSI και τον αριθμό σωματιδίων λεκιθίνης (SPL) στο προστατικό υγρό το θεραπευτικό αποτέλεσμα του (*Qianliering Capsule*). Διαπιστώθηκε ότι η αγωγή με μόνο *Qianliering Capsule* αύξησε τον αριθμό σωματιδίων λεκιθίνης κατά 46.9% και μείωσε τη βαθμολογία NIH - CPSI κατά 24.4%. Ο συνδυασμός *paeoniflorin* και *tamsulosin* αύξησε τον αριθμό σωματιδίων λεκιθίνης κατά 61.4% και μείωσε τη βαθμολογία NIH - CPSI κατά 42.3%, ποσοστά υψηλότερα από εκείνα της θεραπείας με *tamsulosin* μόνο (33.7% και 28.6% αντίστοιχα). [43]

Η παραδοσιακή κινέζικη ιατρική χρησιμοποιεί μίγματα εκχυλισμάτων προϊόντων βοτάνων και φυτών της άπω ανατολής για την ανακούφιση των ενοχλημάτων του ουροποιητικού συστήματος. Μια εστιασμένη μελέτη αξιολόγησε το θεραπευτικό αποτέλεσμα του μείγματος *Longjintonglin* (*Genciana*, *Bambù*, *Poria cocos*, *astràgalo*, *Salvia purpurea*, *Gardenia*, *Houttuynia* κ.α.) σε ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα με βάση τη βελτίωση στα βαθμολογία NIH - CPSI και TCMSC (Traditional Chinese Medicine Syndrome Score) και τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο προστατικό έκκριμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις παραπάνω παραμέτρους. [44]

Συζήτηση

Για τα περισσότερα φυτοθεραπευτικά είτε δεν υπάρχουν καθόλου συγκριτικές ή ελεγχόμενες με ψευδοφάρμακο

μελέτες για την περαιτέρω αξιολόγησή τους είτε οι ελάχιστες κλινικές δοκιμές που υπάρχουν εμφανίζουν μεθοδολογικά προβλήματα και παραλείψεις στα αναφερόμενα αποτελέσματα. Σε ότι αφορά τα πιο γνωστά τόσο το Saw palmetto όσο και το Cernilton δεν μελετήθηκαν με βάση το ίδιο το σκεύασμα ενώ για το Cernilton οι κλινικές δοκιμές του περιορίζονται από τη σύντομη διάρκειά τους, τον περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων και την άγνωστη ποιότητα των παρασκευασμάτων που χρησιμοποιούνται. Το κυριότερο όμως ζήτημα είναι ότι δεν έχει αποσαφηνισθεί για κανένα ο μηχανισμός δράσης. Γενικά πιστεύεται ότι έχουν αντιανδρογονικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Καίτοι οι δεύτερες εξηγούν την ύφεση του άλγους παραμένει άγνωστος ο μηχανισμός βελτίωσης των ενοχλημάτων ούρησης και της σεξουαλικής λειτουργίας.

Έχουν προταθεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης για το Saw palmetto: η αναστολή των ανδρογονικών υποδοχέων (αντιανδρογονικός), η αναστολή ή παρεμπόδιση της δράσης των παραγόντων αύξησης (αντιπολλαπλασιαστική), η μείωση της παραγωγής των μεταβολιτών της 5 - λιποξυγενάσης (αντιφλεγμονώδης) [45]. Η τελευταία έχει αποδειχθεί κλινικά και παθολογοανατομικά: το ποσοστό του φλεγμονώδους προτύπου στην ιστολογική εξέταση δειγμάτων προστατεκτομής αδένων ασθενών που ελάμβαναν *serenoa repens* (σε συνδυασμό με *quercetin*) βρέθηκε σαφώς μικρότερο ήταν σαφώς μικρότερο σε σχέση με των ασθενών της ομάδας ελέγχου. [20] Αντίθετα, οι υπάρχουσες ενδείξεις σχετικά με την αντιανδρογονική δράση μέσω της αναστολής της 5 α reductase είναι μάλλον αντικρουόμενες. [46,47] Προς επίρρωση του παραπάνω, μια σχετικά νέα μελέτη στα ανδρογόνο - ανεξάρτητα επιθηλιακά προστατικά κύτταρα PC - 3, απέδειξε ότι τόσο η αντιπολλαπλασιαστική όσο και η αντιφλεγμονώδης δράση του *serenoa repens* μπορούν να πραγματοποιηθούν και με ανδρογόνο - ανεξάρτητο μηχανισμό. [48] Πράγματι, το *serenoa repens* εμποδίζει την φλεγμονώδη δραστηριότητα στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη με την καταστολή της σηματοδότησης παραγόντων αύξησης όπως ο IGF - I (Insulin - Like Growth Factor). [49] Επιπλέον, ασκεί ανασταλτική δράση στην έκφραση των παραγόντων της φλεγμονής COX - 2, 5 - LOX, iNOS, στην συνδετική δραστηριότητα του NF - κB και την αντιγραφή του TNF - α . Αξιοσημείωτα, ο συνδυασμός του *serenoa repens*, με σελήνιο και λυκοπένιο εμφανίζει μεγαλύτερη ανασταλτική δράση από ότι το *serenoa repens* μόνο. [50] Επίσης ο συνδυασμός *serenoa repens*,

σελήνιου και λυκοπένιου επαυξάνει τα προ - αποπτωτικά μόρια Bax και caspase - 9, μπλοκάρει το mRNA του αντι αποπτωτικού Bcl - 2 και περιορίζει την έκφραση του επιδερμικού και του αγγειακού - ενδοθηλιακού παράγοντα αύξησης. [51] Καθώς οι παραπάνω αντιφλεγμονώδεις δράσεις αφορούν πιθανόν και το μυϊκό στρώμα η συνεπακόλουθη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης μαστοκυττάρων, η πτώση των επιπέδων ισταμίνης και ο περιορισμός του οιδήματος της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την καλάρωση του μυϊκού στρώματος και τελικά την ανακούφιση των συμπτωμάτων της χρόνιας προστατίτιδας. Έχει δειχθεί ότι η πολύμηνη χορήγηση του *serenoa repens* προκαλεί ατροφία του επιθηλίου εντός της κεντρικής περιοχής του προστάτη (γεγονός που μπορεί να σχετίζεται τόσο παρουσία κάποιας αντιανδρογονικής δράσης όσο και με μειωμένη αποτελεσματικότητα στη στυτική δυσλειτουργία). [52]

Η κουερσετίνη θεωρείται φυσικό αντιφλεγμονώδες που αναστέλλει τη δημιουργία μωλώπων και οιδημάτων. [25] Έχουν διαπιστωθεί ιστολογικά οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της στον προστάτη αδένων. [53] Δεν υπάρχουν ικανές εργαστηριακές μελέτες που να ικνηλατούν τη δράση της ωστόσο φαίνεται πως έχει αντιοξειδωτική δράση. Θεωρείται μη ειδικός αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης και παρεμποδίζει την δραστηριοποίηση των μεσολαβητών της φλεγμονής και ενζύμων όπως η λιποξυγενάση. [54,55,56] Επιπλέον εμποδίζει επίσης την απελευθέρωση της ισταμίνης, που προκαλεί συγκέντρωση βασεόφιλων και μαστοκυττάρων. Πιθανώς η δράση της προκαλεί περιορισμό του οιδήματος της φλεγμονής και καλάρωση του μυϊκού στρώματος. [54] Δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιου βαθμού ορμονική δράση δεδομένου ότι η κουερσετίνη ενεργοποιεί τους άλφα και βήτα υποδοχείς οιστρογόνου (ER α και ER β) και δρα ως αγωνιστής του συζευγμένου με G πρωτεΐνη υποδοχέα οιστρογόνου (GPER). Ωστόσο είναι περίπου δύο έως τρεις φορές λιγότερο ισχυρή από την ενδογενή 17 β - οιστραδιόλη. [57]

Οι Chen και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την εμφάνιση, ανάπτυξη, και αποδρομή της προστατίτιδας σε βιολογικό υλικό ασθενών με διαγνωσμένη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα. Στους ασθενείς που έλαβαν εκκύλισμα γύρης (EA - 10, P5) διαπιστώθηκαν αλλαγές στα επίπεδα αυτά κατά την αποδρομή της πάθησης ενώ δεν διαπιστώθηκαν αλλαγές στην ομάδα ελέγχου. Το παραπάνω αποτελεί κατά τους ερευνητές δείγμα ότι οι αλλαγές αυτές εμπλέκονται στον μηχανισμό

δράσης του φυτοθεραπευτικού. [58] Σε μια πειραματική επιβεβαίωση της αντιφλεγμονώδους δράσης του cernilton σε ποντίκια οι Kamiyo και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το εκχύλισμα γύρης (CN - 009) αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των στρωματικών κυττάρων και σε συνδυασμό με αυξημένη απόπτωση προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα από τη φλεγμονή. [59] Αντίστοιχα σε μια άλλη πειραματική μελέτη της ορμονικώς προκαλούμενης χρόνιας μη βακτηριακής προστατίτιδας σε αρουραίους οι Asakawa και συνεργάτες ανακάλυψαν ότι το εκχύλισμα γύρης (Cernilton) μείωσε τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών με έναν δόσο - εξαρτώμενο τρόπο ενώ οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που σχετιζόνταν με τη φλεγμονή αποκαταστάθηκαν με την αγωγή. [60] Τα παραπάνω συνιστούν κατά τους ερευνητές ενδείξεις μιας ορμονικά διαμεσολαβούμενης αντιφλεγμονώδους δράσης. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, οι ασθενείς με χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα στους οποίους αποτυχάνει η θεραπεία φέρουν γονότυπο που προδιαθέτει στην παραγωγή χαμηλών επιπέδων ιντερλευκίνης 10 γεγονός που υποδεικνύει την αυτοανοσία ως πιθανότερη αιτιολογία της πάθησής τους και παρέχουν ενδείξεις ότι το εκχύλισμα γύρης έχει μια μάλλον αντι - φλεγμονώδη δράση οφειλόμενη στην ανασταλτική επίδραση επί των κυτοκινών του φλεγμάνοντος προστατικού ιστού. [61]

Το *Equisetum arvense* (πολυκόμπι) περιέχει μεγάλες ποσότητες πυριτικού οξέος και αλάτων, φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, αλκαλοειδή, σαπωνίνες, στερόλες, τανίνη, μαγγάνιο, μαγνήσιο, κάλιο, θείο. Η *Populus tremula* (λεύκα) περιέχει ποπουλίνη, σαλικίνη και γαλλικό οξύ. Η *Chimaphila umbellata* περιέχει ποσότητες ερικολίνης, χειμαφυλλίνης, αρβουτίνης και μεθυλο - αρβουτίνης, τανίνης και γαλλικού οξέως. Η αντιφλεγμονώδης δράση του πυριτικού οξέος οφείλεται στην τοξικότητα που επιδείχνει απέναντι στα μακροφάγα. Η σαλικίνη, πρόδρομη ουσία της ασπιρίνης θεωρείται υπεύθυνη για την μείωση του πόνου και για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του φυτού. Ο εστέρας της επιγαλλοκατεχίνης και του γαλλικού οξέος (γαλλική επιγαλλοκατεχίνη - 3) είναι μια πολυφαινόλη με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση που μπορεί να εξουδετερώσει τις ελεύθερες ρίζες και να περιορίσει την κυτταρική φθορά. Επιπλέον έχει ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες. [62] Η αρβουτίνη και μεθυλο - αρβουτίνη μετασχηματίζονται σε υδροκινόνη στο έντερο. Αυτή, αναστέλλει την τυροσινάση βοηθώντας έτσι να μειωθεί η ποσότητα των ελεύθερων ριζών. Επιπλέον, η αρβουτίνη ασκεί μια αντισπασμική επίδραση στην

βλεννογόνο μεμβράνη του ουροποιητικού. [63] Η Τανίνη είναι μία φαινόλη με στυπτικές κι αντισπασμικές ιδιότητες. Πιστεύεται ότι σχηματίζει προστατευτικό στρώμα γύρω από τα κύτταρα κι έτσι μειώνεται η έκκριση των αδένων. [60] Το εκχύλισμα του άνθους του *Pulsatilla pratensis* (είδος ανεμώνης) έχει αντιφλεγμονώδεις και αντινευραλγικές ιδιότητες. Μια πειραματική μελέτη σε επίμυες με προκλητή μη βακτηριακή προστατίτιδα απέδειξε ότι ο συνδυασμός αυτός (Envirostat) περιόρισε σημαντικά τα επίπεδα των κυτοκινών και της μαλονδυαλδεύδης (δείκτης οξειδωτικού stress). [64]

Αν και η χρήση του *pygeum* έχει σχετιστεί με μείωση των επιπέδων της προλακτίνης (η οποία αυξάνει τη πρόσληψη της τεστοστερόνης από τον προστάτη) και της χοληστερόλης (που αυξάνει τις περιοχές συνδέσεων για την διυδροτεστοστερόνη), δεν εκδηλώνει ορμονικές δράσεις όπως να μειώνει το μέγεθος του προστάτη αδένου, και να αντιστρέφει την εξέλιξη της καλοήθους υπερτροφίας. [65, 66] Έτσι, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του οφείλονται στις δράσεις ορισμένων από τα ενεργά συστατικά του: η β - σιτοστερόλη παρεμποδίζει την παραγωγή των προσταγλανδινών της φλεγμονής, ενώ, το ολεανικό οξύ έχει αντιοιδηματική δραστηριότητα. Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή των μεταβολιτών της 5 - λιποξυγενάσης (κυρίως των λευκοτριενίων) και παρεμποδίζει την παραγωγή ινοβλαστών (μέσω της καταστολής του bFGF - βασικού παράγοντα αύξησης των ινοβλαστών). [67] Ωστόσο είναι πιθανό η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση να επαυξάνεται λόγω της διέγερσης της επινεφριδιακής έκκρισης ανδρογόνων που επιπλέον συμβάλλει στην αποκατάσταση της εκκριτικής δραστηριότητας του προστατικού επιθηλίου. [68, 69] Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχει αποδειχθεί η θεραπευτική δράση των συστατικών του *Pygeum* στην απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού, καθώς και ότι τροποποιεί την συστατικότητα της ουροδόχου κύστης μειώνοντας την ευαισθησία της στα ηλεκτρικά ερεθίσματα, στην φαινυλεφρίνη, την τριφωσφορική αδενοσύννη και την καρμπαχόλη. [70, 71].

Τα περισσότερα από τα συστατικά του *Paeoniflorin* είναι μονοτερπενικές γλυκοσίδες. Απ' αυτά, η παιωνιφλορίνη είναι το κυριότερο (>90%) συστατικό και ευθύνεται για τις φαρμακολογικές δράσεις τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις που συνίστανται στην αναστολή της οξείας και υποξείας φλεγμονής μέσω της καταστολής της αύξησης των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ιόντων ασβεστίου και αναστολής της παραγωγής των μεσολαβητών

της φλεγμονής PGE₂, LTB₄ και NO. Επιπλέον δρά στον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, την διαφοροποίηση των Th/Ts λεμφοκυττάρων και την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των IgM αντισωμάτων. [72]

Το αιθανολικό εκχύλισμα των αποξηραμένων καρπών της *Gardenia* (Γαρδένια ιασιμνοειδής) περιέχει σε αρκετή ποσότητα γενιπίνη η οποία διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση της οποίας ο μηχανισμός δεν είναι αποσαφηνισμένος. Η δράση αυτή βρέθηκε να είναι ανάλογη της συγκέντρωσής της. [73] Τα φύλλα της *Salvia* (φασκόμυλο) περιέχουν σαπωνίνες, θουγιόνη, ρητίνες, τερπένια, ταννίνες και φλαβονοειδή. Τα τελευταία έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Τα φύλλα μπαμπού έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις που οφείλονται πιθανώς στην δράση του πυριτικού οξέος. Το υπόφυλλο *Houttuynia* έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες και ο μύκητας *Poria Cocos* (*Fu ling*) έχει διουρητική δράση και ο ρόλος τους είναι πιθανώς επικουρικός.

Συμπεράσματα

Σε γενικές γραμμές εξ αιτίας της ετερογένειας των προ-

ϊόντων της κατηγορίας αυτής και των μεθοδολογικών προβλημάτων που συνδέονται με τις μελέτες δεν είναι εύκολο να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο των φυτοθεραπευτικών στη χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα μολονότι οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες καταδεικνύουν μια σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων που συνδυάζεται με ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.

Επιπλέον, ο καταμερισμός των παραπάνω μελετών σε σχέση με τα υπο μελέτη φυτοθεραπευτικά είναι ανισομερής με πλειάδα μελετών για το *Saw palmetto* και λίγες έως ελάχιστες για τα υπόλοιπα. Ακόμα στις μελέτες αυτές ο στόχος αλλά και το υλικό και η μέθοδος διαφοροποιούνται ενώ και η αποτελεσματικότητα υπολογίζεται σε μια ποικιλία κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Μολαταυτα, το θεωρητικό υπόβαθρο που δικαιολογεί τη χρήση τους στην πάθηση αυτή είναι η αντιφλεγμονώδης και ορμονική δράση που τους έχει αποδοθεί και οι οποίες έχουν μερικώς ή πλήρως επιβεβαιωθεί για ορισμένα από αυτά. ■

ABSTRACT

Green therapies for chronic nonbacterial prostatitis

Konstantinos Stamatou

Department of Urology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece.

Phytotherapeutic agents are used for many years as an adjunctive therapy of benign prostatic hypertrophy. The similarity of the symptoms of the lower urinary tract associated with chronic prostatitis with those caused by benign prostatic hypertrophy and the relative efficacy of the phytotherapeutic agents in the improvement of pelvic pain justifies their use in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. Although many clinicians and researchers have investigated the role of herbal medicinal products against the symptoms of the lower urinary tract, there are scarce specialized studies for nonbacterial prostatitis. Despite the general belief that phytotherapeutic agents' display both hormonal and anti-inflammatory properties, the last seem to be the most possible. Still, the exact mechanism of anti-inflammatory action is not known for most of the commonly used Phytotherapeutic agents

KEYWORDS: Phytotherapeutic agents, benign prostatic hypertrophy, chronic nonbacterial prostatitis



Citation

K. Stamatou. Green therapies for chronic nonbacterial prostatitis. *Scientific Chronicles* 2015; 20(3): 236 - 246

1. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.* 2015; 116(4): 509 - 25.
2. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome *Prog Urol.* 2010; 20(12): 1066 - 71.
3. Snow DC, Shoskes DA. Pharmacotherapy of prostatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(14): 2319 - 30.
4. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Results of a multicenter trial of serenoa repens extract in patients with chronic abacterial prostatitis *Urologia.* 2007; (5): 3 - 7.
5. Magri V, Marras E, Restelli A, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med.* 2015; 9(3): 658 - 666.
6. Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML, et al. Associating Serenoa repens, Urtica dioica and Pinus pinaster. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia.* 2010; 77(1): 43 - 51.
7. Reissigl A, Djavan B, Pointner J. Prospective placebo - controlled multicenter trial on safety and efficacy of phytotherapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Program and abstracts of the American Urological Association 2004 Annual Meeting; May 8 - 13, 2004; San Francisco, CA. Abstract 233.
8. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, et al. Long - term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2011; 86(3): 284 - 9.
9. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2008; 179(6): 2119 - 2125.
10. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N. Engl J Med.* 2006; 354(6): 557 - 566.
11. Barry MJ, Melech S, Lee JY, Kreder KJ, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA.* 2011; 306(12): 1344 - 51.
12. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1 - year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2004; 171(1): 284 - 8
13. 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(6): 751 - 756.
14. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD001423.
15. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001423.
16. Debruyne F, Koch G, Boyle P. et al. (Groupe d'étude PERMAL). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha - blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1 - year randomized international study. *Prog Urol.* 2002; 12(3): 384 - 92.
17. Bertaccini A, Giampaoli M, Cividini R. et al. Observational database serenoa repens (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project. *Arch Ital Urol Androl.* 2012; 84(3): 117 - 22.
18. Squadrito F, Morgia G. The association of Serenoa repens, Lycopene and Selenium is superior to Serenoa repens alone in reducing benign prostatic hyperplasia. *Urologia* 2011; 78(4): 297 - 9.
19. Morgia G, Mucciardi G, Galt A. et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome category IIIA with Serenoa repens plus selenium and lycopene (Profluss) versus S. repens alone: an Italian randomized multicenter - controlled study. *Urol Int.* 2010; 84(4): 400 - 6.

20. Barlet A, Albrecht J, Aubert A, et al. Efficacy of Pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo controlled double - blind multicenter study. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102: 667 - 673.
21. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double - blind study, with long - term open label extension. *Urology* 1999; 54: 473 - 478.
22. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta - analysis. *Am J Med* 2000; 109: 654 - 664.
23. Breza J, Dzurny O, Borowka A, Hanus T, et al. Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin.* 1998; 14(3): 127 - 39.
24. Carani C, Salvioli V, Scuteri A, et al. Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high doses. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1991; 63: 341 - 345.
25. Evans DT, Jaleel H, Keefe A. Retrospective review of clinical practice in chronic pelvic pain syndrome i.e. category III chronic prostatitis at two hospital sites over five years 2000 - 2005 (an audit). *Int J STD AIDS.* 2007; 18(4): 276 - 80.
26. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology.* 2010; 75(6): 1249 - 53.
27. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double - blind, placebo - controlled trial. *Urology* 1999; 54: 960 - 963.
28. Buck AC, Cox R, Rees RW, et al. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double - blind, placebo - controlled study. *Br J Urol.* 1990; 66: 398 - 404.
29. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993; 71: 433 - 438
30. Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol.* 1989; 64: 496 - 499.
31. Wagenlehner F, Schneider H, Ludwig M, et al. A Pollen Extract (Cernilton) in Patients with Inflammatory Chronic Prostatitis - Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multicentre, Randomised, Prospective, Double - Blind, Placebo - Controlled Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2009; 56(3): 544
32. Qian X, Kong X, Qian Y, et al. Therapeutic efficacy of Cernilton in benign prostatic hyperplasia patients with histological prostatitis after transurethral resection of the prostate. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(7): 11268 - 75.
33. Suzuki T, Kurokawa K, Mashimo T, et al. Clinical effect of Cernilton in chronic prostatitis *Hinyokika Kyo* 1992; 38(4): 489 - 94.
34. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993; 71(4): 433 - 8.
35. Jodai A, Maruta N, Shimomae E, et al. A long - term therapeutic experience with Cernilton in chronic prostatitis. *Hinyokika Kyo* 1988; 34(3): 561 - 8.
36. Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008; 14(6): 533 - 7.
37. Apolikhin OI, Aliaev luG, Sivkov AV, et al. A comparative clinical randomized trial of cernilton efficacy and safety in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologija.* 2010; (1): 29 - 34.

38. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000; 85(7): 836 - 41.
39. Tamaki M, Nakashima M, Nishiyama R, et al. Assessment of clinical usefulness of Eviprostat for benign prostatic hyperplasia - comparison of Eviprostat tablet with a formulation containing two - times more active ingredients. *Hinyokika Kyo* 2008; 54(6): 435 - 45.
40. Iwamura H, Koie T, Soma O, et al. Eviprostat has an identical effect compared to pollen extract (Cernilton) in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, prospective study. *BMC Urol.* 2015; 15(1): 120.
41. Vogl S, Picker P, Mihaly - Bison J, et al. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine - An unexplored lore in vitro anti - inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs. *J Ethnopharmacol.* 2013; 149(3): 750 - 71.
42. Steenkamp V, Gouws MC, Gulumian M, et al. Studies on antibacterial, anti - inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103(1): 71 - 5.
43. Li JP, Chong T, Chen HW, et al. Qianlieping capsule plus alpha - blocker for chronic non - bacterial prostatitis: analysis of 220 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012; 18(9): 856 - 8.
44. Shang XJ, Geng Q, Duan JM et al. Efficacy and safety of Longjintonglin Capsule for the treatment of type III prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2014; 20(12): 1109 - 12.
45. Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category - III prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2005; 6(4): 290 - 5.
46. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004; 61(1): 73 - 80.
47. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, et al. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology* 2001; 57(5): 999 - 1005.
48. Iglesias - Gato D, Carsten T, Vestertlund M, et al. Androgen - independent Effects of *Serenoa repens* Extract (Prostasan®) on Prostatic Epithelial Cell Proliferation and Inflammation. *Phytother Res.* 2012; 26(2): 259 - 64.
49. Wadsworth T, Carroll J, Mallinson R. et al. Saw Palmetto extract suppresses Insulin - Like Growth Factor - I signaling and induces stress - activated protein kinase/c - Jun N - terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 2004; 145(7): 3205 - 3214
50. Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, et al. Effect of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: an in vitro and in vivo comparison study. *Urology* 2011; 77(1): 248.e9 - 16.
51. Altavilla D, Bitto A, Polito F, 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(4): 1524 - 9
52. Mitropoulos D, Kyroudi A, Zervas A, et al. In vivo effect of the lipido - sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on mast cell accumulation and glandular epithelium trophism in the rat prostate. *World J Urol.* 2002; 19(6): 457 - 61.
53. Suardi N, Gandaglia G, Nini A, et al. Effects of Difaprost® on voiding dysfunction, histology and inflammation markers in patients with benign prostatic hyperplasia who are candidates for surgical treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2014; 66(2): 119 - 25.
54. Shoskes DA, Nickel JC. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am.* 2011; 38(3): 279 - 84.

55. Williams RJ, Spencer JP, Rice - Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology & Medicine* 2004; 36(7): 838 - 49.
56. Barnes S, Prasain J, D'Alessandro T, et al. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems. *Food & Function* 2011; 2(5): 235 - 44.
57. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 389(1 - 2): 71 - 83.
58. Chen HJ, Wang ZP, Chen YR, et al. Effects of pollen extract EA - 10, P5 on chronic prostatitis or infertility with chronic prostatitis. *Acta Pharmacol Sin.* 2002; 23(11): 1035 - 9.
59. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen - extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate*. 2001; 49(2): 122 - 31.
60. Asakawa K, Nandachi N, Satoh S, et al. Effects of cernitin pollen - extract (Cernilton) on inflammatory cytokines in sex - hormone - induced nonbacterial prostatitis rats. *Hinyokika Kyo*. 2001; 47(7): 459 - 65.
61. Shoskes DA1, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J Urol*. 2002; 168(1): 331 - 5.
62. Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti - infective properties of epigallocatechin - 3 - gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol*. 2013; 168(5): 1059 - 1073.
63. Vaughan, John Griffith; Patricia Ann Judd; David Bellamy (2003). *The Oxford Book of Health Foods*. Oxford University Press. p. 127.
64. Oka M, Ueda M, Oyama T, et al. Effect of the phytotherapeutic agent Eviprostat on 17 beta - estradiol - induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. *Prostate* 2009; 69(13): 1404 - 10.
65. Breza J, Dzurny O, Borowka A, et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin*. 1998; 14: 127 - 139.
66. Andro MC, Riffaud JP. Pygeum africanum extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Curr Ther Res* 1995; 56: 796 - 817.
67. Paubert - Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, et al. Effect of Pygeum africanum extract on A23187 - stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1994; 9: 285 - 290.
68. Robinette CL. Sex - hormone induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate* 1988; 12: 271 - 286.
69. Luchetta G, Weill A, Becker N, et al. Reactivation of the secretion from the prostatic gland in cases of reduced fertility. Biological study of the seminal fluid modifications. *Urol Int* 1984; 39: 222 - 224.
70. Gomes CM, Disanto ME, Horan P, et al. Improved contractility of obstructed bladders after Tadenan treatment is associated with reversal of altered myosin isoform expression. *J Urol* 2000; 163: 2008 - 2013.
71. Levin RM, Das AK, Haugaard N, et al. Beneficial effects of Tadenan therapy after two weeks of partial obstruction in the rabbit. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 583 - 599.
72. Wang QT, Zhang LL, Wu HX, Wei W. The expression change of β - arrestins in fibroblast - like synoviocytes from rats with collagen - induced arthritis and the effect of total glucosides of paeony. *J Ethnopharmacol*. 2011; 133(2): 511 - 6.
73. Koo HJ, Lim KH, Jung HJ, Park EH. Anti - inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin. *J Ethnopharmacol*. 2006; 103(3): 496 - 500.