

Primena biljnih lekova kod benigne hiperplazije prostate

Zoran Maksimović

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

E-mail: zoran.maksimovic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je funkcionalni poremećaj urogenitalnog trakta koji zahvata veliki deo muške populacije starije od 45 godina. Hirurška intervencija predstavlja „zlatni standard” u lečenju ovog funkcionalnog poremećaja. Međutim, troškovi hirurškog lečenja su visoki i u velikoj meri opterećuju zdravstvene fondove. Zbog toga se poklanja izuzetna pažnja istraživanjima mogućnosti lečenja BHP i određenim vidovima zdravstvene edukacije muške populacije, u čemu farmaceuti imaju veoma važnu ulogu. Time se doprinosi pravovremenom otkrivanju ovog funkcionalnog poremećaja, što ostavlja prostor za primenu lekova i omogućava da se hirurška intervencija odloži. Racionalna fitoterapija pruža značajne mogućnosti u lečenju BHP, pogotovo ukoliko se ona na vreme dijagnostikuje. U praksi se najčešće koriste različiti dozirani oblici lipofilnog ekstrakta, masnog ulja i granulata semena bundeve (*Cucurbitae peponis semen*), lipofilnog ekstrakta ploda testeraste palme (*Serenoae repentis fructus*, *syn. Sabalis fructus*), totalnog ekstrakta korena koprive (*Urticae radix*), lipofilnog ekstrakta kore afričke šljive (*Pygei africana cortex*), i totalnog ekstrakta polena nekih biljaka iz familije *Poaceae* (*Pollinis extractum siccum*).

Ključne reči: benigna hiperplazija prostate; biljni lekovi; racionalna fitoterapija

Uvod

Benigna hiperplazija prostate (BHP) je funkcionalni poremećaj urogenitalnog trakta koji zahvata veliki deo muške populacije starije od 45 godina: histološke promene mogu se uočiti kod približno 50 % muškaraca starosti do 60 godina, odnosno više od 90 % muškaraca starijih od 80 godina. Međutim, broj pacijenata sa kliničkom manifestacijom BHP je srazmerno manji: objektivne smetnje uočava 25-50 % pacijenata, dok je broj onih kojima je potrebna medicinska pomoć izuzetno varijabilan i u velikoj meri zavisi od percepcije uočenih simptoma.

Hirurška intervencija (totalna ili parcijalna prostatektomija) predstavlja „zlatni standard” u lečenju ovog funkcionalnog poremećaja. Međutim, troškovi hirurškog lečenja su visoki i u velikoj meri opterećuju zdravstvene fondove. Zbog toga se, u poslednje vreme, poklanja izuzetna pažnja istraživanjima mogućnosti lečenja BHP i određenim vidovima zdravstvene edukacije muške populacije, u čemu farmaceuti imaju veoma važnu ulogu. Time se doprinosi pravovremenom otkrivanju ovog funkcionalnog poremećaja, što ostavlja prostor za primenu lekova i omogućava da se hirurška intervencija odloži.

Racionalna fitoterapija pruža značajne mogućnosti u lečenju BHP, pogotovo ukoliko se ona na vreme dijagnostikuje. Sprovođenje edukativnih mera koje za cilj imaju povećanje svesti muškaraca o postojanju oboljenja prostate i mogućnostima koje im stoje na raspolaganju, u ovoj konstelaciji činjenica nalazi svoj puni smisao.

Anatomija i fiziologija prostate

Prostata (kestenjača) je neparni žlezdanomišićni organ, koji leži na karličnoj prečagi, okružujući u potpunosti mokraćni kanal. Smeštena je iza simfznog zgloba pubične kosti a ispred rektuma, između dna mokraćne bešike gore i perineuma dole. Ima približno oblik i veličinu kestena, čija gornja strana dodiruje bešiku.

Osnovna funkcija prostate je da u uretru izlučuje sekret alkalne reakcije, koji predstavlja glavni deo volumena ejakulata (semene tečnosti). Ovaj sekret je tečnost mlečne konzistencije koja sadrži jone citrata, fosfata, cinka, kalcijuma i profibrinolizin i koja obezbeđuje sredinu u kojoj spermatozoidi zadržavaju svoju pokretljivost i vijabilnost.

U histološkom smislu, prostatu čine epitel, stroma i kapsula. **Epitel** je žlezdano tkivo koje proizvodi prostatični sekret. **Stroma** je mreža glatkog mišićnog i vezivnog tkiva, u kojoj se nalazi veliki broj α_1 -adrenergičnih receptora. Stimulacija stromalnog tkiva vezivanjem noradrenalina za α_1 -adrenergične receptore, dovodi do ritmičnih kontrakcija mišićnih vlakana,

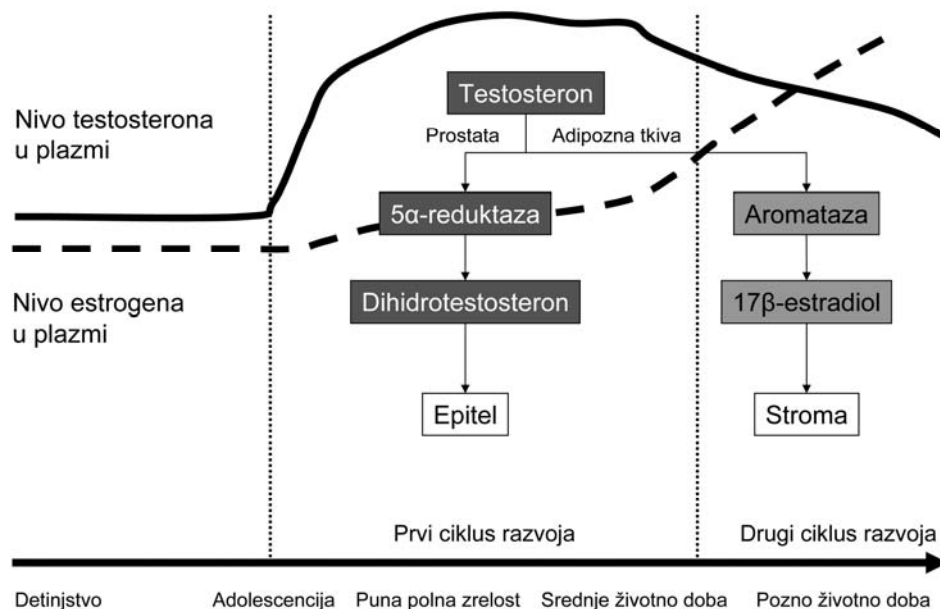
sinhronizovanih sa kontrakcijama semevoda (ejakulacija), čime se prostatični sekret ubrizgava u uretru, gde obogaćuje semenu tečnost. Pored toga, fiziološka kontrola tonusa glatke muskulature prostate ostvaruje se dejstvom α -adrenergičnog sistema. **Kapsula** je spoljašnji omotač prostate, koji je izgrađen od fibroznog vezivnog tkiva. Ovaj segment prostate je, takođe, bogat α_1 -adrenergičkim receptorima; samim tim, učestvuje u kontrakcijama strome prilikom ejakulacije, kao i u održavanju tonusa.

Etiologija i patogeneza benigne hiperplazije prostate

Prostata se, tokom života, neravnomerno razvija. Pri rođenju, nije veća od zrna graška i teži svega nekoliko grama, a do puberteta raste vrlo sporo. Kod adolescenata (prvi ciklus razvoja), naglo raste pod uticajem testosterona, dostižući svoju punu veličinu (oko 20 g) sa dostizanjem polne zrelosti u periodu između 25. i 30. godine života. Sve do srednjeg životnog doba, njena veličina ostaje manje-više konstantna, dok posle 45. godine života počinje postepeno da se uvećava (drugi – paradoksalni ciklus razvoja). Do 80. godine života, njena masa može i da se utrostruči.

Etiologija i patogeneza BHP nisu u potpunosti razjašnjene. Identifikovani su brojni faktori uticaja; samim tim, razvijene su i brojne hipoteze kojima se, barem delimično, objašnjavaju njen nastanak i razvoj. Jedna od najšire prihvaćenih je endokrinološka, koja naglašava ulogu cirkulatornih androgena među kojima je najznačajniji testikularni testosteron. Testosteron iz plazme prodire u ćelije prostate pasivnom difuzijom, gde se ireverzibilno konvertuje u aktivni metabolit – dihidrotestosteron (DHT), posredstvom enzima 5α -reduktaze. DHT se vezuje za odgovarajuće receptore u citoplazmi ćelija epitela prostate, što dovodi do aktiviranja sinteze proteina, deobe ćelija i proliferacije žlezdanog tkiva.

Međutim, u određenim razdobljima, rast prostate ne zavisi od nivoa DHT u cirkulaciji. Nivo androgena u plazmi postepeno opada sa godinama i znatno je niži u starijoj nego u mlađoj populaciji muškaraca, ali prostata paradoksalno nastavlja da se uvećava. Ova činjenica ukazuje na to da postoje i neki drugi faktori koji stimulišu rast prostate ili potenciraju efekat DHT: pored androgena, i estrogeni indukuju stimulaciju androgenih receptora. Estrogeni nastaju kada se testosteron konvertuje u adipoznim tkivima, u reakcijama koje katalizuju enzimi tipa aromataza. Smatra se da estrogeni stimulišu rast stromalnog tkiva prostate. Starenjem, odnos serumskog nivoa testosterona prema nivou estrogena postepeno opada, usled smanjenja proizvodnje testosterona i istovremenog povećanja konverzije androgena u estrogene.



Slika 1. Metabolizam testosterona
Figure 1. Testosterone metabolism

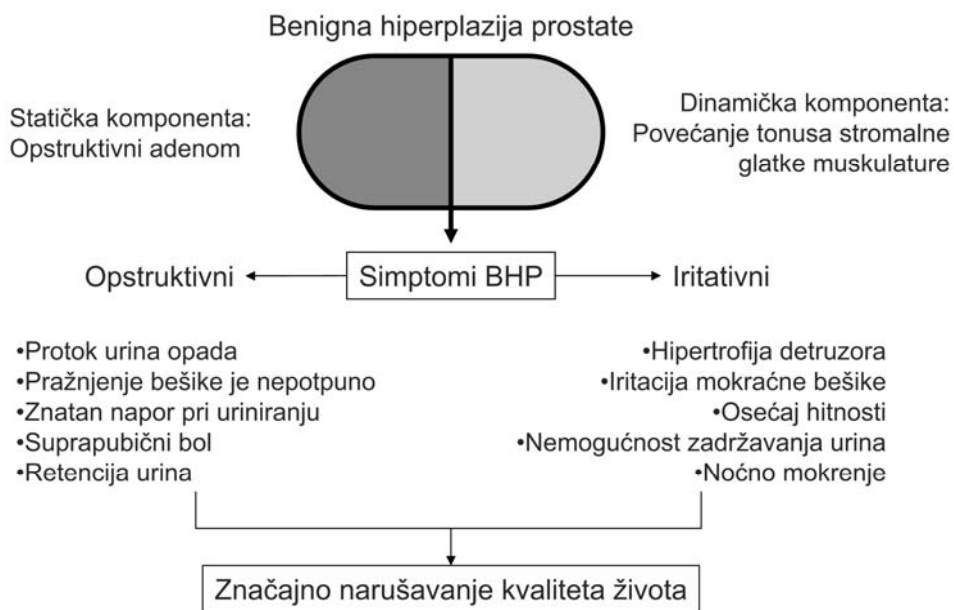
Klinička slika oboljenja

Svi simptomi BHP mogu se podeliti na:

- **Opstruktivne**, koji se razvijaju kada anatomska uvećanje prostate i povećanje tonusa stromalnog tkiva pod uticajem prekomerne stimulacije α -adrenergičkih receptora kompromituju pražnjenje mokraćne bešike. U ovim slučajevima protok urina opada, a pražnjenje bešike je nepotpuno i potrebno je duže vreme, uz znatan napor. Javlja se suprapubični bol, kao posledica prekomernog istezanja zida mokraćne bešike. U posebno teškim slučajevima, dolazi do retencije urina.

- **Iritativne**, koji nastaju zbog dugotrajne opstrukcije u nivou vrata mokraćne bešike. Mišićno tkivo mokraćne bešike (detruzor) hipertrofira, kako bi bilo u stanju da obezbedi veću silu kontrakcije neophodnu za istiskivanje urina kroz anatomska suženja. Mada u početku ova hipertrofija dovodi do poboljšanja urodinamičkih parametara, hipertrofirani detruzor više nije sposoban da stvori adekvatnu silu kontrakcije, pa se javlja dekompenzacija, jer bešika postaje hipersenzitivna i nesposobna da zadrži urin. U ovim situacijama, nakupljanje i sasvim male zapremine urina dovodi do iritacije bešike i stvaranja

osećaja „hitnosti“. Pacijenti se žale na nemogućnost da zadrže urin, bilo gde da se nalaze; bude se na sat ili dva tokom noći, što u velikoj meri narušava kvalitet njihovog života.



Slika 2. Simptomi benigne hiperplazije prostate
Figure 2. Symptoms of benign prostatic hyperplasia

Postoji više sistema klasifikacije simptoma BHP. Najčešće se primenjuju Valenzikova i Alkenova klasifikacija (gradacija određenih urodinamičkih parametara koje određuje urolog), odnosno AUA-SI (American Urology Association Score Index) i IPSS (International Prostatic Symptom Score), koji se izračunavaju na osnovu rezultata anketiranja pacijenta putem standardizovanog upitnika.

Osnovne terapijske premise

Tegobe kod pacijenata sa razvijenom kliničkom slikom BHP su posledica zbirnog uticaja opstruktivnog adenoma (statička ili mehanička komponenta bolesti) i povećanja tonusa stromalne glatke muskulature izazvane stimulacijom α -receptora simpatičkog vegetativnog nervnog stabla (dinamička komponenta). Terapija BHP je, zbog nejasne etiologije i patogeneze, isključivo simptomatskog karaktera i njome se utiče na obe komponente oboljenja. Lekovi

koji se danas koriste pripadaju farmakodinamskim grupama α_1 -adrenergičkih blokatora, androgen-supresora, inhibitora 5α -reduktaze i inhibitora aromataze. Najveći potencijal prepoznat je u delovanju inhibitora 5α -reduktaze i α_1 -adrenergičkih spazmolitika, pa se oni najčešće i primenjuju.

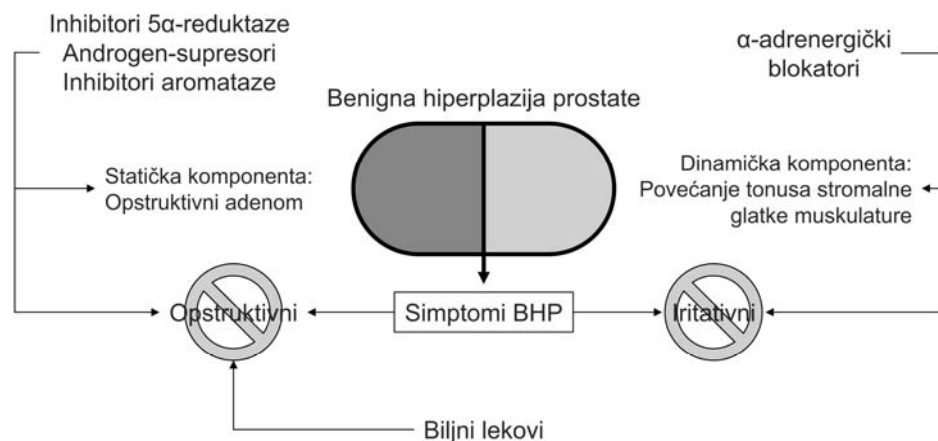
Terapija se sprovodi u skladu sa stadijumom razvoja BHP:

- **Pacijenti sa blagim simptomima bolesti** (stadijum I Valenzikove klasifikacije simptoma, odnosno IPSS 0 – 7) se ne podvrgavaju lečenju, ili započinju sa uzimanjem fitopreparata. Progresija njihovog oboljenja se posmatra u regularnim tro- ili šestomesečnim intervalima. Takvim pacijentima se savetuje i primena higijensko-dijetetskog režima (ograničavanje unosa jako začinjjenih obroka, gaziranih i alkoholnih pića, tečnosti neposredno pred počinak i sl.), kako bi se umanjila kongestija i sprečilo prekomerno istezanje zida bešike.

- **Pacijenti sa umerenim simptomima bolesti** (stadijumi II i III; IPSS 8 – 19) podvrgavaju se određenim režimima terapije ili fitoterapije.

- **Pacijenti sa teškim simptomima** (stadijum IV; IPSS 20 – 35) leče se hirurški.

Neophodno je da se, pre određivanja terapije, pacijenti podvrgnu detaljnom urološkom pregledu, kako bi se isključila mogućnost postojanja karcinoma prostate, nefritisa, infekcija urinarnog trakta i drugih nefrouroloških oboljenja, jer ona, vrlo često, ispoljavaju slične simptome.



Slika 3. Terapija benigne hiperplazije prostate
Figure 3. Therapy of benign prostatic hyperplasia

Biljni lekovi u lečenju BHP

Najveći broj biljnih lekova sadrži standardizovane lipofilne ekstrakte, a postoje i preparati koji sadrže masno ulje nekih droga, kao i droge u vidu granulata. Aktivne komponente i mehanizmi delovanja ovih preparata još uvek nisu u potpunosti identifikovani, ali se pretpostavlja da su fitosteroli (β -sitosterol, β -sitosteril-3-O-glukozid i Δ^7 -steroli), kao i neke masne kiseline odgovorne za uočene antiandrogene i/ili antiestrogene efekte. Pored ovih, brojna klinička ispitivanja određenih fitopreparata potvrdila su antiandrogeni efekat, direktnu inhibiciju rasta prostate, uticaj na metabolizam holesterola, sniženje nivoa SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) i izražen antiinflamatorni efekat.

Biljni lekovi imaju znatno slabije dejstvo od nekih sintetskih preparata (inhibitora 5α -reduktaze – finasterid ili α_1 -adrenergičkih blokatora – terazosin), pa se, po pravilu, primenjuju u početnim fazama terapije. Međutim, u odnosu na sintetske lekove, biljni lekovi imaju neke prednosti: njihova primena ne dovodi do smanjenja volumena ejakulata, smanjenja libida i pojave impotencije ili ortostatske hipotenzije, zamora i glavobolje kao čestih sporednih efekata koji prate primenu finasterida i terazosina. Pored toga, za razliku od finasterida, biljni lekovi ne utiču na nivo PSA (Prostate Specific Antigen) u plazmi, važnog markera koji se koristi u dijagnostici karcinoma prostate.

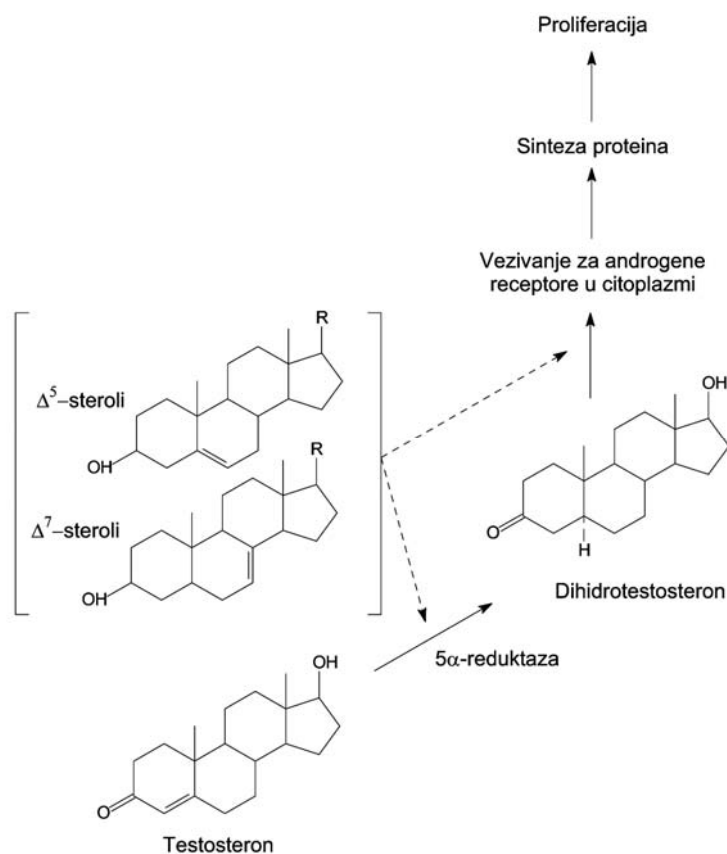
U praksi se najčešće koriste različiti dozirani oblici lipofilnog ekstrakta, masnog ulja i granulata semena bundeve (*Cucurbitae peponis semen*), lipofilnog ekstrakta ploda testeraste palme (*Serenoae repentis fructus, syn. Sabalis fructus*), totalnog ekstrakta korena koprive (*Urticae radix*), lipofilnog ekstrakta kore afričke šljive (*Pygei africana cortex*), i totalnog ekstrakta polena nekih biljaka iz familije *Poaceae* (*Pollinis extractum siccum*).

Seme bundeve - *Cucurbitae peponis semen*

Seme bundeve (*Cucurbita pepo, Cucurbitaceae*) ima dugu istoriju primene u narodnoj medicini evropskih naroda, pogotovo varijeteti sa mekom semenjačom. Seme bundeve, koje ima sladunjav, uljast ukus, sadrži masno ulje sa linolnom kiselinom (više od 60 %), fitosterolima (Δ^5 i Δ^7 steroli), tokoferolom i karotenoidima kao glavnim komponentama. Pretpostavlja se da su za dejstvo odgovorni Δ^5 i Δ^7 steroli, koji imaju izraženu strukturnu sličnost sa testosteronom i DHT. Moguće je da se zbog toga ovi sastojci uključuju u metabolizam testosterona, ili nadmeću sa DHT prilikom vezivanja za androgene receptore u citoplazmi ćelija prostate, što dovodi do smanjenja uticaja statičke komponente BHP i poboljšanja urodinamičkih parametara, usled sniženja koncentracije intraprostatičkog DHT.

Pored fitosterola, određeni uticaj imaju i drugi sastojci ovog ekstrakta: linolna kiselina iz masnog ulja utiče na metabolizam arahidonske kiseline do prostaglandina, koji učestvuju u regulaciji tonusa detruzora i sfinktera mokraćne bešike, dok karotenoidi deluju kao neutralizatori slobodnih radikala.

Droga se koristi kao granulat, u srednjoj dnevnoj dozi od 10 g osušenog semenog jezgra, za ceđenje masnog ulja ili za proizvodnju lipofilnog ekstrakta. Ekstrakt se primenjuje uglavnom u kombinaciji sa *Extractum Sabalis fructus* (čime se potencira antiandrogeni i antiflogistički efekat), *Extractum Orthosiphonis folium ili Extractum Ononidis radix* (diuretički efekat) ili *Extractum Echinaceae radix* (antiflogistički, antimikrobni i imunostimulatorni efekat).



Slika 4. Uticaj fitosterola na konverziju i akumulaciju DHT u ćelijama prostate

Figure 4. Influence of phytosterols on conversion and accumulation of DHT in prostatic cells

Plod testeraste (sabal) palme - *Serenoae repentis fructus*

Ovu drogu, korišćenu protiv oboljenja urogenitalnog trakta u narodnoj medicini severnoameričkih Indijanaca, čine delimično osušeni zreli plodovi palme *Serenoa repens*, *Arecaceae*.

Glavni sastojci droge su slobodni i glikozidno vezani Δ^5 i Δ^7 steroli, masno i etarsko ulje, kao i polisaharidi. Koristi se isključivo za ekstrakciju primenom lipofilnih rastvarača (heksan, 90 % etanol, CO₂ pod superkritičnim pritiskom). Aktivnim sastojcima proizvedenih ekstrakata smatra se kompleks zasićenih i nezasićenih masnih kiselina (kaprilna, laurinska, miristinska, oleinska, linoleinska, linolna, palmitoleinska, palmitinska i stearinska kiselina), kao i fitosteroli. Mehanizam delovanja je sličan kao u slučaju droge *Cucurbitae peponis semen*.

Terapijsku primenu nalaze droga i lipofilni ekstrakt, standardizovan na 70-95 % slobodnih masnih kiselina. Ukoliko nije drugačije propisano, primenjuje se 1-2 g droge dnevno.

Ekstrakt se primenjuje u dnevnoj dozi od 320 mg. Smatra se gotovo optimalnim biljnim lekom za zbrinjavanje početnih stadijuma BHP, jer pored direktnog prostatotropnog delovanja, ovaj ekstrakt ispoljava i čitav niz drugih efekata koji su vrlo poželjni sa simptomatološkog aspekta (antiedematozni, antieksudativni i antiflogistički efekat).

Koren koprive - *Urticae radix*

Koren koprive je sredstvo protiv oboljenja organa urogenitalnog trakta, vrlo često korišćeno u tradicionalnoj medicini evropskih naroda. Koristi se koren vrsta *Urtica dioica* i *Urtica urens*, *Urticaceae*. Sadrži slobodne i glikozidno vezane Δ^5 sterole, triterpenske kiseline, lignane, kumarine, niskomolekularna fenolska jedinjenja, polisaharide i proteine (tzv. *Urtica-dioica*-aglutinin, koji je vrlo stabilan prema povišenoj temperaturi i uticaju kiselina). Ovo su materije različite polarnosti, tako da se ekstrakti korena koprive u industrijskim uslovima proizvode korišćenjem smese vode i alkohola u različitim odnosima, kako bi se obezbedilo prisustvo i polarnih i nepolarnih sastojaka droge. Brojne farmakološke studije ukazale su na to da određeni sastojci ekstrakta inhibiraju enzime aromatazu i 5 α -reduktazu, reaguju sa SHBG i ispoljavaju inhibitorni efekat na inflamatorne medijatore.

U terapiji, droga se koristi za pripremanje infuza i primenjuje u srednjoj dnevnoj dozi od 4-6 g droge dnevno, ili ekvivalentna doza standardizovanog ekstrakta (suvi 20 % metanolni ekstrakt (5:1): 600-1200 mg dnevno; 45 % etanolni ekstrakt (1:1): 1,5-7,5 ml dnevno; 40 % etanolni ekstrakt (1:5): 5 ml dnevno).

Kora afričke šljive – *Pygei (Pruni) africana cortex*

Kora afričke šljive, *Pygeum africanum*, *Rosaceae*, upotrebljava se u narodnoj medicini južne i centralne Afrike. Složenog je sastava i sadrži slobodne i konjugovane fitosterole, pentaciklične terpene (oleanolnu, krategolnu i ursolnu kiselinu) i estere ferula kiseline i viših masnih alkohola. Zahvaljujući ovakvom sastavu, odgovarajući (pretežno lipofilni) ekstrakti ove droge ispoljavaju čitav spektar dejstava, koja se ogledaju u inhibiciji biosinteze prostaglandina, inhibiciji 5 α -reduktaze, antiinflamatornom efektu i sniženju koncentracije holesterola u prostati.

Preporučuje se doza od 100 do 200 mg lipofilnog ekstrakta dnevno.

Suvi ekstrakt polena - *Pollinis extractum siccum*

Komisija E je 1994. godine odobrila upotrebu preparata za lečenje BHP, čija je aktivna komponenta ekstrakt polena raži (*Secale cereale*, *Poaceae*; 92 %), polena popinog praseta (*Phleum pratense*, *Poaceae*; 5 %) i kukuruza (*Zea mays*, *Poaceae*; 3 %), načinjenog smesom acetona i vode. Ekstrakt sadrži do 20 % α -aminokiselina, do 1 % ukupnih fitosterola, do 10 % ugljenih hidrata i različite količine masnih kiselina i njihovih estara.

Preporučena dnevna doza preparata koji sadrže ovaj ekstrakt je 80-120 mg dnevno, podeljeno u 2 – 3 pojedinačne doze, u trajanju od najmanje 3 meseca.

Kontraindikacije

Primena biljnih lekova kontraindikovana je kod:

- Akutnog prostatitisa
- Infektivnog hroničnog prostatitisa
- Anorektalnih oboljenja praćenih strikturom ili stenozom uretre.

Neželjena dejstva

Neželjena dejstva biljnih lekova su izuzetno retka i odnose se, uglavnom, na mogućnost razvoja gastrointestinalnih tegoba i reakcija preosetljivosti, pogotovo kod preparata koji sadrže hidrofilne ekstrakte (ekstrakt polena ili korena koprive).

Interakcije sa drugim lekovima

Naučne studije kojima bi interakcije sa drugim lekovima bile ispitane, još uvek nisu izvedene. Međutim, zbog mehanizma delovanja biljnih lekova u

terapiji BHP, postoji mogućnost potenciranja ili supresije dejstva nekih hormona i α -adrenergičkih blokatora koji se primenjuju u terapiji nekih drugih oboljenja.

Uticao drugih lekova na simptome BHP

Lekovi koji pripadaju određenim farmakološkim grupama, kontraindikovani su kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate, jer mogu da pogoršaju simptome ovog oboljenja.

Primena testosterona tokom lečenja primarnog ili sekundarnog hipogonadizma, povećava koncentraciju testosterona kao supstrata koji se metaboliše do DHT. Usled toga, dolazi do dalje proliferacije tkiva prostate.

α -Adrenergični agonisti, primenjeni kao sistemski ili lokalni dekongestivi (efedrin, pseudoefedrin, fenilefrin), stimulišu α -adrenergične receptore u prostati, povećavajući tonus glatkih mišića strome koji se kontrahuju (favorizovanje dinamičkog faktora oboljenja). Na ovaj način, pražnjenje bešike može da bude kompromitovano zbog smanjenja prečnika uretre.

Lekovi sa izraženim antiholinergičnim sporednim dejstvima (triciklični antidepresivi, fenotiazini, antihistaminici) ili antiholinergici primenjeni kao spazmolitici u lečenju Parkinsonove bolesti, mogu da smanje kontraktilnost detruzora mokraćne bešike. Kod pacijenata sa suženjem uretralnog lumena, gubitak kontraktilnosti detruzora može da dovede do akutne retencije urina.

Terapijski značaj biljnih lekova u lečenju BHP

Na tržištu lekova u našoj zemlji nalazi se veliki broj biljnih lekova namenjenih lečenju BHP, čija upotreba predstavlja dobru dopunu terapiji sintetskim lekovima. S obzirom na činjenicu da, u pogledu efikasnosti, ne postoje fundamentalne razlike između ovih kategorija i da se, generalno, biljni lekovi daleko bolje podnose i imaju slabije izražena neželjena dejstva od sintetskih lekova, preporučuje se njihova upotreba u opisanom indikacionom području.

Na kraju, ni sintetski ni biljni lekovi ne omogućavaju kauzalnu terapiju benigne hiperplazije prostate; stoga, prevladuje mišljenje da hirurška intervencija, za sada, ostaje metoda izbora u lečenju ovog funkcionalnog poremećaja.

Literatura

1. Barnes J. Benign prostatic hyperplasia. Pharm J 2002; 296: 250-252.

2. Bracher F. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe A* 1997; 36: 10-17.
3. Chacon A, Monga M. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Ger Nephrol Urol* 1999; 9: 39-48.
4. Clark C. Prostatitis, BPH and prostate cancer. *Pharm J* 2004; 272: 511-513.
5. Cristoni A, Di Pierro F, Bombardelli E. Botanical derivatives for the prostate. *Fitoterapia* 2000; 71: S21-S28.
6. Dreikorn K. The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002; 19: 426-435.
7. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Navarette RV, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61: 267-273.
8. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT, Chodak GW, Contreras BA. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998; 51: 1003-1007.
9. Lowe FC. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58 (Suppl 6A): 71-77.
10. Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology* 1999; 53: 671-678.
11. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996; 48: 12-20.
12. Raynaud J-P, Cousse H, Martin P-M. Inhibition of type 1 and type 2 5 α -reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 82: 233-239.
13. Robbers JE, Tyler VE. Tyler's herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals. 2nd edition. The Hawthorn Herbal Press, Inc., New York, London, 2000.
14. Schalken JA. The androgen cascade in ageing men: blessing or curse? *Eur Urology Suppl* 2003; 2: 8-12.
15. Schilcher H, Vahlensieck W. Phytotherapie in der Urologie. 2. Auflage. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 2001.
16. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. 4th English edition. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2001.
17. Steenkamp V. Phytomedicines for the prostate. *Fitoterapia* 2003; 74: 545-552.
18. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003; 361: 1359-1367.
19. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urology* 2002; 20: 285-293.
20. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999; 53: 1-6.