

FYTOTERAPIA V MEDIKAMENTÓZNEJ LIEČBE BENÍGNEJ PROSTATICKEJ HYPERPLÁZIE

J. Marenčák

Súhm

V posledných rokoch sa zvýšil záujem o využitie rastlinných extraktov v liečbe viacerých ochorení vrátane benígnej prostatickej hyperplázie (BPH). Napriek určitej klinickej účinnosti fytopreparátov u mužov s príznakmi dolných močových ciest spôsobených benignou prostatickou hyperpláziou (LUTS/BPH) stále ešte chýba dostatok vedeckých dôkazov, ktoré by jednoznačne potvrdili mechanizmus ich účinku a objektívne dokázali ich efektívnosť. Väčšina doterajších štúdií s fytotherapeutikami bola krátkodobá, retrospektívna, väčšinou otvorená, bez kontroly placebom. Na definitívne potvrdenie účinnosti rastlinných extraktov sú potrebné ďalšie dlhodobé, kontrolované klinické štúdie s placebom a najmä s inými skupinami liekov (alfablokátory, inhibítory 5-alfa-reduktázy) už rutinne používanými v liečbe LUTS/BPH. Jednoznačnou výhodou fytopreparátov je ich bezpečnosť (minimálne/žiadne vedľajšie účinky), prirodzený pôvod a ľahká dostupnosť (často bez lekárskeho predpisu). Práca poskytuje prehľad najvýznamnejších poznatkov (publikovaných a/alebo prednesených na medzinárodných konferenciách v posledných rokoch) o fytoterapii LUTS/BPH.

Kľúčové slová:

Benígna prostatická hyperplázia - rastlinné extrakty - účinnosť - bezpečnosť

Summary:

Over the last few years the interest in phytotherapeutic agents in many disease areas (including benign prostate hyperplasia /BPH/) has increased dramatically. Despite some clinical efficacy of phytotherapeutic agents in BPH men with lower urinary tract symptoms (BPH/LUTS), one of the shortcomings has been the absence of basic scientific data to support claims as to its efficacy in prostate health. Most of studies on phytotherapeutic agents are short term, open, without comparing (and do not involve comparison) with placebo. Long-term controlled trials of plant extracts with placebo and active comparators (alpha-adrenergic receptors blockers, 5-alpha reductase inhibitors) in the same patient population are needed. Additional factors that contribute widespread use of plant extracts include their being "natural" products (not medications), presumed safety and ease of accessibility (no prescription necessary). This article provides a review of some of the most significant contributions (published and/or presented at international meetings over the last few years) about phytotherapy of LUTS/BPH.

Key words:

Benign prostate hyperplasia - phytotherapeutic agents - efficacy - safety

Benígna prostatická hyperplázia (BPH) je častým ochorením u mužov vo veku nad 50 rokov. Histologicky ide o **nezhubný proliferatívny proces žľazového epitelu a strómy prostaty**. Vo veku nad 60 rokov postihuje tento proces približne 60 % mužov a vo veku nad 80 rokov až 90 % mužov. Muži s BPH môžu mať príznaky z porúch uskladnenia moču a/alebo príznaky z poruchy vyprázdňovania moču (tab. 1). Opísané príznaky dolných močových (tzv. LUTS - *lower urinary tract symptoms*) nie sú typické iba pre BPH, ale môžu sa vyskytovať aj pri iných ochoreniach (karcinóm prostaty, zápal dolných močových ciest,

diabetes mellitus, neurogénne ochorenia a pod.). Intenzita LUTS je individuálne rozdielna, ale príznaky dolných močových ciest pri BPH narušujú každodennú činnosť postihnutého a znižujú kvalitu jeho života. Vyšetrenia, ktoré je potrebné urobiť každému pacientovi, ktorý navštívi lekára s príznakmi LUTS, ukazuje tab. 2 [1].

Prirodzený priebeh neliečenej BPH charakterizuje znižovanie prietoku moču s pribúdajúcim vekom a rast prostaty (jej objem sa zvyšuje o 0,5 – 4 % za rok, pričom je známe, že veľké prostaty rastú rýchlejšie) [2]. **Subjektívne ťažkosti pacientov (LUTS) závisia nielen od veľkosti prosta-**

ty (tzv. **statický faktor** = stlačenie močovej rúry zväčšeným objemom prostaty), **ale najmä od tzv. dynamického faktora** (= kontrakcia hladkých svalov sprostredkovaná cez alfaadrenergne receptory prostaty, prostatickej časti uretry a spodiny močového mechúra) [3]. Farmakologická alfaadrenergna blokáda vedie k zníženiu tonusu a k relaxácii týchto hladkých svalov a tým dochádza k zníženiu odporu prietoku moču a k zlepšeniu mikcie [4].

Spôsoby liečby BPH ukazuje tab. 3. **Medikamentózna liečba BPH je vítanou terapeutickou alternatívou najmä pre skupinu mužov s klinicky stredne**

závažnými subjektívnymi ťažkosťami (sympťomové skóre /IPSS/ 8 – 19) a pre mužov so súčasným závažným ochorením ďalších orgánových systémov, u ktorých by bola chirurgická liečba BPH buď predčasná, alebo veľmi riziková [1]. Ciele medikamentózneho liečenia BPH sú: rýchle a dlhodobé zlepšenie príznakov dolných močových ciest, prevencia progresie BPH (zníženie rizika vzniku akútnej retencie moču a potreby chirurgickej korekcie BPH, redukcia objemu prostaty a pod.). Kontraindikácie medikamentózneho liečenia

Tab. 1. Príznaky dolných močových ciest u pacientov s benignou prostatickou hyperpláziou.

- ▶ **A. IRITAČNÉ („USKLAĎŇOVACIE“)**
 - noktúria
 - urgentné močenie
 - časté močenie cez deň (polakizúria)
 - urgentná inkontinencia moču
- ▶ **B. OBŠTRUKČNÉ („VYPŔAZŇOVACIE“)**
 - slabý prúd moču
 - oneskorené močenie
 - prerušované močenie
 - pocit neúplného vyprázdnenia mechúra
 - užívanie brúšného lisu pri močení
 - samovoľné odkvapkávanie moču po vymočení
 - inkontinencia moču z pretekania
 - retencia moču

Tab. 2. Diagnostické postupy pri benígnej prostatickej hyperplázii.

- ▶ **I. POVINNÉ**
 - anamnéza
 - posúdenie charakteru a závažnosti pacientových ťažkostí pomocou dotazníka I - PSS (*International Prostate Symptom Score*) a QL (*Quality of Life*)
 - fyzikálne vyšetrenie vrátane digitálneho rektálneho vyšetrenia
 - vyšetrenie moču
 - vyšetrenie prostatického špecifického antigénu (PSA)
- ▶ **II. ODPORÚČANÉ**
 - zhodnotenie funkcie obličiek
 - uroflowmetria
 - stanovenie postmikčného rezidua
- ▶ **III. VOLITEĽNÉ**
 - tlakovo-prietokové merania
 - transrektálna alebo transabdominálna ultrasonografia prostaty
 - ultrasonografické alebo röntgenologické vyšetrenie obličiek a horných močových ciest
 - uretrocystoskopia
 - biopsia prostaty

BPH predstavujú stavy, ktoré sú absolútnou indikáciou na chirurgickú liečbu BPH (opakovaná akútna retencia moču, opakované infekcie močových ciest, opakovaná makroskopická hematúria, obličková nedostatočnosť spôsobená BPH, konkrementy a divertikulá v močovom mechúre). Mechanizmus účinku blokátorov alfa 1 adrenergických receptorov a inhibítorov 5 alfa reduktázy je známy a presne definovaný (tab. 4). Tiež účinnosť týchto dvoch skupín liekov je v klinických štúdiách overená. Alfa-1-blokátory používané v klinickej praxi rýchlo zlepšujú príznaky (LUTS) o 20 – 50 % u pacientov s BPH a približne o 20 – 30 % zvyšujú prietok uretrou [5]. Inhibítory 5-alfa reduktázy sú schopné znížiť objem prostaty, zlepšiť IPSS (o 30 – 40 %) a prúd moču (o 16 – 25 %). Maximálny liečebný prospech inhibítorov 5-alfa reduktázy bol zaznamenaný pri väčších prostatách (> 40 g), ale až po 3 až 6 mesiacoch terapie [5]. **V inej situácii sú preparáty z rastlinných extraktov - fytopreparáty [6].**

Liečba BPH výťažkami z liečivých rastlín je známa už dlhé roky a je populárna práve pre prirodzený zdroj liečiva, pre minimálne alebo žiadne vedľajšie účinky a aj pre svoju účinnosť (o ktorej však mnohí autori ešte stále diskutujú) [1, 3, 4, 5, 6]. **Niektoré fytoterapeutické preparáty obsahujú výťažky iba z jednej rastliny, iné sú kombináciou extraktov z viacerých rastlín (tab. 5).** Extrakty môžu pochádzať z koreňov, semien, kôry alebo plodov týchto rastlín (tab. 5). **Rozdielne zloženie rastlinných preparátov sťažuje vzájomné porovnanie ich účinnosti [6]. Obsah účinných látok v jednotlivých rastlinných extraktoch je tiež značne rozdielny.** Účinné zložky identifikované v rastlinných extraktoch patria najmä do skupín fytoosterolov, fytoestrogénov a terpenoidov. Predpokladané mechanizmy pôsobenia rastlinných extraktov ukazuje tab. 6.

Rastlinné extrakty v liečbe symptómov dolných močových ciest súvisiacich s BPH (LUTS/BPH) sa bežne používajú v niektorých krajinách západnej Európy (najmä Taliansko, Francúzsko a SRN), v Ázii, v USA a v poslednej dobe aj na Slovensku. Väčšinou predstavujú prvú líniu liečby ľahkých a stredne závažných LUTS [5, 6]. Dnes sa v Európe používa viac ako 100 rôznych fytopreparátov nielen pri liečbe LUTS/BPH, ale aj pri terapii zápalových ochorení prostaty. Fytopre-

Tab. 3. Spôsoby liečby benígnej prostatickej hyperplázie.

- ▶ 1. SLEDOVANIE PACIENTA (pri minimálnych príznakoch)
- ▶ 2. MEDIKAMENTÓZNA LIEČBA (alfablokátory, inhibítory 5-alfa reduktázy, fytopreparáty, kombinácie liekov...)
- ▶ 3. NECHIRURGICKÁ MINIMÁLNE INVAZÍVNA LIEČBA (transuretrálna mikrovlnná termoterapia, transuretrálna ablácia prostaty vysokofrekvenčným elektrickým prúdom, laserová prostatektómia, kryoablácia, resp. chemoablácia prostaty a pod.)
- ▶ 3. CHIRURGICKÁ LIEČBA (transuretrálna resekcia prostaty /TURP/, transuretrálna incízia prostaty /TUIP/, otvorená prostatektómia)

paráty sú ľahko dostupné (často bez lekárskeho predpisu). Klinické štúdie hodnotiace účinnosť fytoterapie BPH boli väčšinou otvorené, retrospektívne, bez kontroly placebo, a preto je spoľahlivosť záverov takýchto štúdií predmetom (väčšinou) kritickej odbornej diskusie. V ostatnom čase badať v literatúre nárast počtu kontrolovaných štúdií s rôznymi rastlinnými extraktmi, ktoré prinášajú dôkazy o stupni ich účinnosti.

Serenoa repens (PROSTAMOL®, PROSTAKAN®, CAPISTAN® a pod.), extrakt z plodov trpasličej palmy sa najčastejšie používa pri liečbe LUTS/BPH s doteraz najväčším počtom hodnotiteľných klinických štúdií. Pripisuje sa mu nasledovný mechanizmus účinku: antiandrogénový (inhibíciou izoenzýmov 1. a 2. typu 5-alfa reduktázy), protizápalový (ovplyvnením syntézy prostaglandínov), antiedematózne, ďalej sa predpokladá inhibícia prolaktínu a rastového faktora [6]. Descotes a spol. [7] dokázali v randomizovanej štúdií 176 mužov s LUTS/BPH štatisticky významné zníženie nyktúrie a frekvencie močenia cez deň a zlepšenie prúdu moču (tzv. Q_{max}) u pacientov liečených extraktom zo *serenoa repens* v porovnaní s placebo. Podobné výsledky opísal aj Al Shukri a spol. [8], ktorí objektívne zaznamenali zlepšenie Q_{max} o 6 ml/s, zlepšenie IPSS o 12,8 % a zlepšenie kvality života o 18,2 % po 9-týždňovej liečbe 160 mg (denne) extraktu *serenoa repens*. Wilt a spol. [9] metanalyzovali výsledky 18 klinických štúdií (2 939 pacientov) užívajúcich rôzne preparáty *serenoa repens* v porovnaní s placebo. Bol dokázaný síce malý, ale štatis-

Tab. 4. Medikamentózna liečba BPH.

SKUPINA LIEKOV	MECHANIZMUS ÚČINKU	PREPARÁTY
Alfablokátory	blokáda alfa 1 adrenoreceptorov v hladkom svalstve dolných močových ciest	tamsulosín (OMNIC®) alfuzosín (XATRAL®) doxazosín (CARDURA®) terazosín (HYTRIN®)
Inhibítory 5 alfa reduktázy	zábrana konverzii testosterónu na dihydrotestosterón	finasterid (PROSCAR®) dutasterid (AVODART®)
Fytoterapeutiká (extrakty rastlín s rôznymi zložkami)	presný mechanizmus účinku nie je známy	TADENAN® PROSTAKAN® CAPISTAN® PROSTAMOL® PROSTATONIN® HARZOL® AZUPROSTAT® CERNILTON®

Tab. 5. Zdroje rastlinných extraktov.

- ▶ 1. *Serenoa repens*
- ▶ 2. *Pygeum Africanum*
- ▶ 3. *Hypoxis Rooperi*
- ▶ 4. *Cucurbita pepo*
- ▶ 5. *Secale cereale*
- ▶ 6. *Echinacea purpurea*
- ▶ 7. *Urtica dioica*
- ▶ 8. *Populus tremula*
- ▶ 9. *Pinus*
- ▶ 10. *Picca*

Tab. 6. Predpokladané mechanizmy účinku rastlinných extraktov.

- ▶ Inhibícia 5-alfa reduktázy
- ▶ Protizápalový účinok
- ▶ Interferencia s rastovými faktormi
- ▶ Antiandrogénny účinok
- ▶ Estrogénny účinok
- ▶ Inhibícia aromatázy
- ▶ Zníženie "sex hormone - binding globuline"
- ▶ Alterácia metabolizmu cholesterolu
- ▶ Účinok na alfa adrenergne receptory
- ▶ Ochrana funkcií mechúra a detruzora
- ▶ Placebo efekt

ticky významný účinok fytotherapie na zlepšenie príznakov (najmä pokles nyktúrie) a zlepšenie prúdu moču. Známe štúdie porovnávajúce liečebný účinok extraktov zo *serenoa repens* s terapeutickým efektom štandardnej medikamentózne liečby mužov s LUTS/BPH majú nevýhodu v tom, že sa realizovali bez placebo. Napriek tomu

Carraro a spol. [10] v 6-mesačnej štúdií (1 089 pacientov) dokázali, že CAPISTAN® vedie k podobnému zlepšeniu symptómového skóre (o 37 %) a prietoku moču (o 25 %) ako finasterid, ale pri podstatne nižšom výskyte nežiaducich vedľajších účinkov. Debruynne a spol. [11] v dvojito slepej 12-mesačnej randomizovanej medzinárodnej klinickej štúdií (811 pacientov) dokázali takmer zhodné klinické účinky *serenoa repens* v porovnaní s tamsulosínom. Teillac a spol. [12] v medzinárodnej dvojito slepej klinickej štúdií (710 pacientov) nezaznamenali zníženie sexuálnej aktivity u mužov s LUTS/BPH liečených extraktom *serenoa repens*. Zatiaľ ojedinelá je štúdia Veltriho a spol. [13], ktorá dokazuje klinický účinok extraktu zo *serenoa repens* na molekulárnom základe (25 zo 60 bioptických parametrov bolo signifikantne odlišných v porovnaní s placebo). Naopak Glémain a spol. [14] nedokázali klinický prospech kombinovanej liečby (tamsulosín + *serenoa repens*) v porovnaní s tamsulosínom samotným u pacientov s LUTS/BPH.

Pygeum africanum (TADENAN®), extrakt z kôry africkej slivky zrejme inhibuje rastové faktory (beta fibroblastový /b-FGF/ a epidermálny /EGF/), ktoré sú zodpovedné za indukciu fibroblastovej proliferácie v prostate, ďalej má protizápalový a antiestrogénny účinok a zrejme aj zlepšuje kontraktilnú schopnosť močového mechúra [6]. Breza a spol. [15] dokázali klinický efekt (zlepšenie príznakov /IPSS/ o 40 % a zlepšenie prietoku moču o 18 %) TADENANU®, ale v štúdií bez placebo. Chatelain a spol. [16] o rok neskôr v dvojji-

to slepej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií (209 pacientov) dokázali bezpečnosť a účinnosť (zlepšenie IPSS /o 38 %/ a kvality života /o 28 %/, zlepšenie prietoku moču / Q_{max} / o 19 %) extraktu *pygeum africanum* po 2- a hlavne po 12-mesačnej liečbe. Bola potvrdená dobrá tolerancia TADENANU® bez negatívneho ovplyvnenia sexuálnych funkcií a bez signifikantných zmien hladín prostatického špecifického antigénu (PSA) pri jednoduchom režime dávkovania (100 mg tbl. jedenkrát denne). V súčasnosti sa očakávajú výsledky nedávno ukončenej klinickej štúdie („Tadenan-IPSS study“).

Hypoxis rooperi (HARZOL®, AZUPROSTAT®), extrakt z juhoafrickej trávy obsahuje steroly, najmä betasitosterol, ktorý sa považuje za najaktívnejšiu zložku v rastlinných extraktoch. Predpokladá sa, že zlepšuje LUTS/BPH pôsobením na transformný rastový faktor (TGF) beta 1 v bunkách strômy prostaty [6]. Klippel a spol. [17] zaznamenali v 6-mesačnej randomizovanej štúdií (177 mužov) zlepšenie IPSS (o 8,2 bodu) a najmä zvýšenie prietoku moču (zlepšenie Q_{max} o 8,8 ml/s) v porovnaní s placebo. Podobné priaznivé výsledky opísali aj Berges a spol. [18] v randomizovanej placebo kontrolovanej 6-mesačnej štúdií (200 pacientov).

V ére modernej medicíny musia byť aj rastlinné extrakty konfrontované s medicínou založenou na dôkazoch. Tzv. *evidence based medicine* je svedomitý, jasný a uvážlivý používanie súčasného najlepšieho dôkazu pri rozhodovaní o starostlivosti o individuálneho pacienta. *Cochrane collaboration* je medzinárodné združenie vytvárajúce databázu všetkých existujúcich randomizovaných experimentálnych štúdií; na ich základe publikuje systematické prehľady (pravidelne aktualizované) na vybrané témy v elektronickej forme (tab. 7) [19, 20, 21, 22].

Niektoré fytopreparáty sa zdajú byť účinné (zlepšujú LUTS a niektoré urodynamicke parametre) **u mužov (najmä mladších) s miernymi až stredne závažnými LUTS/BPH.** Rastlinné extrakty sú **bezpečné** a väčšinou **nemajú žiadne vedľajšie účinky.** **Účinnosť fytopreparátov však nie je zatiaľ dostatočne overená v klinických štúdiách.** Väčšina doterajších štúdií bola totiž len krátkodobá s neštandardizovaným meraním výsledkov a navyše bez ramena s placebo. Na objasnenie mechanizmu účinku rastlinných extraktov,

Tab. 7. Fytoterapia symptomatickej benígnej prostatickej hyperplázie (Cochrane collaboration – systematický prehľad)

LIEK	TRVANIE ŠTÚDIÍ	VÝHODY	NEVÝHODY
Serenoa repens	4 – 48 týždňov (priemerne)	+ zníženie IPSS + podobná účinnosť ako finasterid + pokles nyktúrií (- 0, 76/noc) + dlhodobý úspech (menej PE a ARM) + lepší efekt pri väčších prostatách (> 40 g)	- 9 % prerušenie liečby (placebo 7 %, finasterid 11 %)
Pygeum africanum	2 mesiace (priemerne)	+ zlepšenie IPSS a LUTS + zvýšenie Q _{max} (23 %) + zníženie PMR/nyktúrie (o 19 %) + dlhodobá efektívnosť (2 štúdie)	- krátke štúdie limitovanej kvality - rôzne preparáty (? zovšeobecnenie efektivity liečby)
Betastosterol	4 – 26 týždňov	+ dlhodobé zníženie IPSS	- 1, 6 % vedľajšie účinky /GIT/ (placebo 0 %) - 0, 5 % impotencia (placebo 0 %) - rôzne preparáty (zovšeobecnenie?)
cernilton	4 – 26 týždňov	+ zníženie IPSS + zníženie nyktúrie	- 4, 8 % prerušenie liečby (placebo 2, 7 %) - limitovaná kvalita štúdií - rôzne preparáty (zovšeobecnenie?)

IPSS - International Prostate Symptom Score (medzinárodná stupnica hodnotiaca poruchy močenia pri benígnej prostatickej hyperplázii), PE - prostatektómia, ARM - akútna retencia moču, LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms (príznaky dolných močových ciest), PMR - postmikčné rezíduum

ako aj na definitívne potvrdenie ich účinnosti, sú potrebné ďalšie experimentálne a dobre kontrolované klinické štúdie s placebom a najmä s inými skupinami liekov (alfablokátory, inhibítory 5-alfa reduktázy) používanými v liečbe príznakov dolných močových ciest spôsobených BPH. V poslednej dobe (aj vďaka poskytnutým grantom) rastie počet randomizované kontrolovaných štúdií s rôznymi fytopreparátmi, čo zrejme ešte viac zobjektívizuje skutočné postavenie fytoterapie v liečbe BPH.

Literatúra

- Breza J. Benígna prostatická hyperplázia, metodické usmernenia a odporúčania. Urológia 2002; 8 (suppl. 2): 1-12.
- Klíment J, Horňák M. Benígna hyperplázia prostaty. Martin, Osveta 1996.
- Marenčák, J. Čo je nové v benígnej prostatickej hyperplázii? Urologie pro praxi 2002; 3, 4: 150 - 153.
- Horňák M. Urológia pre praktických lekárov. Bratislava, HERBA 2000.
- De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher G et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. Arnhem, EAU Healthcare Office 2002.
- Klíment J. Rastlinné extrakty v liečbe benígnej prostatickej hyperplázie. Medicínsky Monitor 2003; 2: 30 - 33.
- Descotes J, Rambeaud J, Deschaseaux P et al. Placebo - controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. Clin Drug Invest, 1995; 9: 291 - 297.

- Al-Shukri S, Deschaseaux P, Kuzmin I. et al. Early urodynamic effects of the lipido-sterolic extract of Serenoa repens (Permixon) in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer 2000; 3: 195-199.
- Wilt T, Ishani A, Stark G et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. JAMA, 1998; 280: 1604-1609.
- Carraro J, Raynaud J, Koch G et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. Prostate 1996; 29: 231 - 240.
- Debruyne F and Pernal Study Group. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha blocker (Tamsulosin) in the treatment of BPH: A 1 - year randomised international study. Eur Urol, 1 (Suppl. 2): 108.
- Teillac P, Chopin D, Perrin P. The effects of the lipido-sterolic extract of serenoa repens (Permixon) on sexual function in patients with symptomatic BPH. J Urol 2000; 163 (4): 307.
- Veltri R, Marks L, Miller M et al. Saw palmetto alters nuclear measurements reflecting DNA content in men with symptomatic BPH: evidence for a possible molecular mechanism. Urology 2002; 60 (3): 617.
- Glérmain P, Coulanges CH, Muszynski R et al. No benefit of combining serenoa repens with tamsulosin versus tamsulosin monotherapy in patients with lower urinary tract symptoms/ benign prostatic obstruction. Presented during the 26 th Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU), Stockholm, Sweden, September 8.-12., 2002.
- Breza J, Džurný O, Borowka A et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (Pygeum africanum) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in Central Europe. Curr Med Res Opin 1998; 14: 127-139.
- Chatelain C, Aulet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomised double - blind study with long - term open label extension. Urology 1999; 54 (4): 473-478.
- Klippel K, Hilli, D, Schipp B. A multicentric, placebo - controlled. Double blind clinical trial of beta - sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1997; 80 (3): 427-432.
- Berges R, Kassen A, Senget T. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta - sitosterol: an 18 month follow - up. Br J Urol 1999; 85, (4): 836-841.
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R et al. Beta - sitosterols for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2002; (4), Oxford: Update Software.
- Wilt T, Mac Donald R, Ishani A et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2002; (4) Oxford: Update Software.
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2002; (4) Oxford: Update Software.
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2002; (4) Oxford: Update Software.

Primár MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP Skalica