

I fitocomplessi nella terapia dell'ipertrofia prostatica benigna

Sono estratti vegetali in grado di esplicare numerose attività: hanno, infatti, azione antiandrogenica, riducono il legame del testosterone, sono in grado di inibire la crescita delle cellule epiteliali indotta da fattori di crescita. La letteratura è ricca di conferme relative all'efficacia clinica di questi composti

Domenico Careddu

Vicepresidente Società Italiana di Medicina Naturale (SIMN) Cameri (NO)

Antonello Sanna

Presidente Società Italiana di Medicina Naturale (SIMN) Alessandria

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) si sviluppa da piccoli nodi stromali a partire da circa 35 anni di età, con una prevalenza che tende ad aumentare in modo direttamente proporzionale al trascorrere degli anni, in tutta la popolazione maschile. Più del 50% degli uomini, compresi nella fascia di età 60-69 anni, ha un'IPB clinicamente significativa. È in genere un fenomeno delimitato, ingrossandosi solo la parte centrale dell'organo, che circonda direttamente l'uretra.

I sintomi si distinguono in irritativi ed ostruttivi. Tra quelli irritativi ricordiamo la pollachiuria, la nicturia, l'urgenza minzionale e la stranguria. Tra quelli ostruttivi ricordiamo il mitto ipovalido, la difficoltà ad iniziare la minzione, il gocciolamento post-minzionale ed il mitto interrotto. I fattori etiopagenetici principali sono rappresentati dagli ormoni maschili e come già evidenziato, dall'età.

La *Serenoa repens* o *Sabal serrulata* (*Serenoa*), pianta medicinale appartenente alla famiglia delle *Palmeae*, vanta attività terapeutiche nei confronti dell'IPB, dimostrate e confermate da numerosi studi. Il fitocomplesso è costituito da acidi grassi quali l'acido oleico, l'acido laurico, l'acido miristico, l'acido palmitico, l'acido n-caprilico e l'acido caprico, principali indiziati dell'azione inibitoria sulla 5-alfa-reduttasi. Sono presenti anche fitosteroli di tipo delta 5 e delta 7, carboidrati,

mannitolo e polisaccaridi complessi (prevalentemente acidi ricchi di acido glicuronico), carotenoidi, una piccola quantità di olio essenziale, flavonoidi, tannini, resine, enzimi e alcoli a catena lunga^(1, 2).

► Proprietà terapeutiche

L'estratto di questo frutto ha dimostrato di avere azione antiandrogenica, principalmente grazie alla sua componente fitosterolica e di acidi grassi, per inibizione dell'enzima 5-alfa-reduttasi, che catalizza la trasformazione del testosterone a diidrotestosterone. Inoltre, legandosi ai recettori per gli androgeni posti nel tessuto prostatico, riduce il legame del testosterone; questo effetto avviene selettivamente nel tessuto prostatico, senza influenzare le concentrazioni di testosterone, LH ed FSH nel plasma. L'estratto di *Serenoa* riduce inoltre in modo statisticamente significativo i livelli dell'*Epidermal growth factor* (EGF) nel tessuto prostatico di pazienti portatori di iperplasia prostatica benigna. Ciò indica che l'estratto di *Serenoa* può inibire la crescita delle cellule prostatiche epiteliali indotta da fattori di crescita⁽³⁻⁹⁾.

► Le evidenze degli studi clinici

La maggior parte dei numerosi studi clinici, condotti su pazienti con IPB, ai quali veniva somministrato estratto lipido-sterolico di *Serenoa* alla dose di 320 mg/die (in

1 o 2 somministrazioni), hanno evidenziato una buona efficacia nel ridurre i sintomi tipici della patologia. Tutti gli studi effettuati, compresi anche quelli che non hanno evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al placebo, hanno altresì dimostrato l'ottima tollerabilità del preparato⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Nel loro studio Bent S. et al.⁽¹⁷⁾ hanno arruolato 225 pazienti di età superiore ai 49 anni affetti da IPB moderata, trattati con 320 mg/die di estratto lipido-sterolico di *Serenoa* o placebo per 1 anno. La valutazione era basata sull'*American Urological Association Symptom Index* (AUASI), sulla misurazione del flusso urinario massimo, del volume prostatico, del residuo vescicale post-minzionale; sono stati anche considerati la qualità della vita, i comuni esami ematochimici e gli eventuali eventi avversi. Al termine dello studio non vi erano differenze statisticamente significative per nessuno dei parametri valutati, compresa l'incidenza di eventi avversi.

Shi R. et al.⁽¹⁸⁾ hanno valutato l'effetto di 320 mg/die di estratto lipido-sterolico di *Serenoa*, somministrato per 3 mesi, in 95 uomini cinesi di età compresa tra 49 e 75 anni, affetti da IPB, misurando pre- e post-terapia i principali parametri di funzionalità prostatica. Al termine dello studio il flusso urinario massimo era significativamente maggiore nei pazienti del gruppo *verum* (14.07 +/-2.56 vs 11.74 +/-1.23 ml per secondo, $p < 0.001$), mentre la resistenza alla fuoriuscita dell'urina era significativamente inferiore nel gruppo *verum* (2.35 +/-0.83 vs 3.02 +/-1.18, $p < 0.002$). Nel gruppo *verum* il 39.1% dei pazienti mostrava un miglioramento pari o superiore

a 3 del punteggio dell'IPSS, mentre ciò si verificava solo in 1 paziente del gruppo placebo. Il volume della prostata era simile in entrambi i gruppi e la tollerabilità dell'estratto è stata ottima.

Si riporta infine il lavoro di Cai T et al.⁽¹⁹⁾ che hanno valutato l'effetto della combinazione di estratto di *Serenoa* ed estratto di ortica o della combinazione quercetina e curcumina + prulifloxacina in pazienti affetti da prostatite cronica batterica. Sono stati reclutati 143 pazienti, che ricevevano *per os* la prulifloxacina da sola alla dose di 600 mg/die per 2 settimane oppure la stessa terapia ma addizionata con *Serenoa* e ortica o con quercetina e curcumina. Si misuravano l'efficacia clinica tramite l'IPSS e gli opportuni esami batteriologici e l'indice di qualità della vita (QoL). Un mese dopo la fine del trattamento l'89.6% dei pazienti che avevano ricevuto la prulifloxacina + *Serenoa* e ortica o quercetina e curcumina non avevano sintomi di malattia, mentre allo stesso tempo solo il 27% dei pazienti trattati solo con la prulifloxacina non avevano più sintomi ($p < 0.001$). Sei mesi dopo la fine del trattamento nessuno dei pazienti che avevano ricevuto la prulifloxacina + *Serenoa* e ortica o quercetina e curcumina aveva una recidiva di malattia, che si verificava invece in due pazienti trattati solo con l'antibiotico. Anche l'indice QoL era significativamente migliore nei pazienti che avevano ricevuto la prulifloxacina + *Serenoa* e ortica o quercetina e curcumina ($p < 0.001$). Lo studio indica che l'associazione tra la prulifloxacina e uno dei due prodotti testati è superiore alla prulifloxacina da sola nel trattamento di pazienti affetti da prostatite cronica batterica. Diffe-

renti studi hanno poi confrontato l'efficacia degli estratti di *Serenoa* vs finasteride e tamsulosin, evidenziando nel complesso un'efficacia analoga per quanto riguarda gli effetti sul flusso urinario massimo e sul volume prostatico (mentre la *Serenoa* pare più efficace sui sintomi irritativi rispetto a tamsulosin) ma una minore incidenza di effetti collaterali, in particolar modo sull'attività sessuale, nei pazienti in trattamento con l'estratto vegetale⁽²⁰⁻²³⁾. Non è stata invece evidenziata una maggiore efficacia terapeutica dell'associazione *Serenoa*-tamsulosin vs tamsulosin da solo in pazienti con IPB^(24, 25).

Una metanalisi clinica ha valutato 21 lavori clinici controllati fatti con una metodologia adeguata, che hanno coinvolto in tutto 3139 pazienti. La durata degli studi andava da un minimo di 1 mese ad un massimo di 1 anno. Sulla base di questi studi si può dire che l'estratto lipido-sterolico di *Serenoa* è più efficace del placebo nel ridurre i sintomi tipici dell'ipertrofia prostatica benigna e nel migliorare il flusso urinario massimo e il residuo postminzionale. Le differenze medie pesate (WMD) per il punteggio dei sintomi urinari erano -1.41 punti (*range* della scala 0-19), (95%CI = -2.52, -0.30, $n = 1$ studio) e il *risk ratio* (RR) per il miglioramento valutato dai pazienti era 1.76 (95%CI = 1.21, 2.54, $n = 6$ studi). Il WMD per la nicturia era -0.76 volte per sera (95%CI = -1.22, -0.32; $n = 10$ studi). Il WMD per il picco urinario massimo era 1.86 ml/sec (95%CI = 0.60, 3.12, $n = 9$ studi). Comparata con finasteride, la *Serenoa repens* causava simili miglioramenti nei punteggi per i sintomi urinari (WMD = 0.37 IPSS punti (scale range 0-35),

95%CI = -0.45, 1.19, n = 2 studi) e per il picco urinario massimo (WMD = -0.74 mL/sec, 95%CI = -1.66, 0.18, n = 2 studi). Gli abbandoni degli studi a causa dell'insorgenza di effetti avversi erano del 7% per la *Serenoa* e del 9% per finasteride. Gli autori della metanalisi concludono affermando che l'efficacia clinica dell'estratto lipido-sterolico di *Serenoa* è simile a quella di finasteride, con una tollerabilità leggermente migliore rispetto ad essa⁽²⁶⁾.

Una metanalisi successiva ha analizzato la letteratura clinica esistente sull'azione della *Serenoa* in pazienti affetti da IPB. Sono stati analizzati 14 studi clinici controllati e 3 studi clinici in aperto, che hanno coinvolto 4280 pazienti. I lavori erano di numerosità (22-1100 pazienti) e di durata (21-720 giorni) variabile. Gli endpoint primari erano il flusso urinario massimo e la nicturia. Si è notato che la *Serenoa* causava una riduzione nell'IPPS di 4.78, con un aumento del flusso urinario massimo di 2.22 mL/s vs 1.20 ottenibile col placebo. Il placebo causava una riduzione delle minzioni notturne di 0.63, mentre la *Serenoa* portava ad un valore 1.01 ($p < 0.001$). La metanalisi conclude affermando che la *Serenoa* è significativamente migliore del placebo nel ridurre la nicturia e nell'aumentare il flusso urinario massimo, senza causare rilevanti effetti collaterali⁽²⁷⁾.

Infine, un'altra metanalisi ha esaminato i dati pubblicati nella letteratura scientifica internazionale riguardo all'effetto della *Serenoa repens* in pazienti affetti da IPB. Sono stati inseriti solo gli studi clinici controllati e le metanalisi ritenute più valide dal punto di vista scientifico. In particolare, sono stati esaminati 3 studi

clinici controllati e 2 metanalisi. Si è notato che l'estratto lipido-sterolico di *Serenoa* forniva un significativo miglioramento del flusso urinario massimo e dei sintomi connessi a questa patologia. Il risultato di uno di questi tre studi clinici era peraltro dubitabile e ai limiti della significatività statistica. La metanalisi indica che l'estratto lipido-sterolico di *Serenoa* pare essere ragionevolmente efficace e ben tollerato nel trattamento dell'IPB⁽²⁸⁾.

Oltre ai citati effetti sulla prostata, la *Serenoa* possiede un'azione antiflogistica, dimostrata sperimentalmente. Tale effetto è soprattutto dovuto ai polisaccaridi presenti nel fitocomplesso della droga. Un certo ruolo in tale azione potrebbe essere svolto anche dai fitosteroli, che hanno uno scheletro steranico simile a quello dei corticosteroidi, e che sarebbero capaci di inibire la fosfolipasi A2 e di conseguenza la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine ad azione flogogena e in leucotrieni.

Recenti ricerche indicano che l'estratto lipidico della droga inibisce anche la 5-lipo-ossigenasi e in parte anche le ciclo-ossigenasi, con significativa riduzione della liberazione di prostaglandine PGI2 e PGE2.

Rilevante appare anche l'azione miorilassante della droga, correlata alla riduzione della stimolazione dei recettori alfa adrenergici posti nella capsula prostatica e nella prostata⁽²⁹⁾. Insieme all'azione antiflogistica essa può spiegare l'effetto precoce della droga sul miglioramento della sintomatologia del paziente prostatico, richiedendo infatti l'azione anti-androgenica tempi decisamente più lunghi per manifestarsi.

► Caratteristiche farmacologiche

L'estratto lipido-sterolico della *Serenoa* si ritrova nel plasma già dopo 30 minuti dalla somministrazione per via orale, con picco plasmatico dopo circa 60 minuti e discesa lenta e progressiva, con persistenza di valori ancora terapeuticamente significativi fino alla sesta ora. La sua posologia giornaliera va da 2.5 a 4.5 mg/kg (160-320 mg/die), in una o due somministrazioni, preferibilmente lontano dai pasti. L'estratto di *Serenoa* deve contenere dall'85 al 95% di acidi grassi (Commissione E tedesca).

Dotato di ottima tollerabilità, in alcuni casi può provocare epigastralgie, talvolta con senso di nausea. Rarissime sono le reazioni allergiche, essenzialmente di tipo cutaneo. Non sono note interazioni con farmaci né controindicazioni.

Uno studio clinico controllato, denominato *Saw palmetto for Treatment of Enlarged Prostates* (STEP), ha valutato sia l'efficacia sia la tollerabilità di un estratto lipido-sterolico di *Serenoa* alla dose di 320 mg/die per 1 anno in 225 pazienti affetti da IPB. Ad eccezione di un aumento della bilirubina, del potassio e della glicosuria si è visto che l'incidenza di eventi avversi nel gruppo *verum* era simile a quella riscontrata nel gruppo placebo, e così pure per quanto riguardava l'attività sessuale e i risultati dei comuni esami ematochimici. Si notava solo un aumento statisticamente significativo nei pazienti del gruppo *verum* di bilirubina ($p < 0.001$), potassio ($p < 0.03$) e anche un incremento dell'incidenza della glicosuria ($p < 0.05$). Lo studio indica che l'estratto di *Serenoa repens* è ben tollerato in pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna⁽³⁰⁾.

Bibliografia

1. Bruneton J. Pharmacognosie et phytochimie plantes medicinales. Ed. Lavoisier, Paris, 1993.
2. Monografie ESCOP. Le basi scientifiche dei prodotti fitoterapici. Planta medica edizioni 2006.
3. Breu W. et al. Antiphlogistic activity of an extract from Sabal serrulata fruits prepared by supercritical carbon dioxide. In vitro inhibition of the cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 1992; 42: 547-51.
4. Briley M. et al. Permixon, a new treatment for benign prostatic hyperplasia, acts directly at the cytosolic androgen receptor in rat prostate. *Br J Pharmacol*, 1983; 79: 327-29.
5. Casarosa C. et al. Lack of effect of a liposterolic extract of *Serenoa repens* on plasma levels of testosterone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. *Clinical Therapeutics*, 1988; 10: 585-88.
6. Di Silverio F. et al. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *Eur Urol*, 1992; 21: 309-14.
7. Vela-Navarrete R. et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005; 173: 507-10.
8. Petrangeli E. et al. Lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsr, Permixon(R)) treatment affects human prostate cancer cell membrane organization. *J Cell Physiol*, 2008; 216: 571-75.
9. Suzuki M. et al. Muscarinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of saw palmetto extract in rat lower urinary tract. *Urology*, 2007; 69: 1216-20.
10. Lowe F.C. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001; 58 (Suppl 1): 71-6.
11. Willetts K.E. et al. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2003; 92: 267-70.
12. Gerber G.S. Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 2000; 163: 1408-12.
13. Gerber G.S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 58(6):960-964; discussion 964-965, 200
14. Marks L.S. et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2000; 163: 1451-56.
15. Bauer H.W. et al. Saw palmetto fruit extract for treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW. Fortschr Med*, 1999; 141: 62.
16. Pytel Y.A. et al. Long-term clinical and biologic effects of the liposterolic extract of *Serenoa repens* in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Adv Ther*, 2002; 19: 297-306.
17. Bent S. et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2006; 354: 557-66.
18. Shi R. et al. Effect of Saw Palmetto Soft Gel Capsule on Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Trial in Shanghai, China. *J Urol*. 2008; 179: 610-15.
19. Cai T. et al. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV((R))) and curcumin and quercetin (FlogMEV((R))) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 549-53.
20. Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int*, 2000; 86: 439-442.
21. Debruyne F. et al. Comparison of a Phytotherapeutic Agent (Permixon) with an alpha-Blocker (Tamsulosin) in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A 1-Year Randomized International Study. *Eur Urol*, 2002; 41: 497-507.
22. Debruyne F. et al. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45: 773-9.
23. Zlotta A.R. et al. Evaluation of Male Sexual Function in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Treated with a Phytotherapeutic Agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol* 2005; 48: 269-79.
24. Glemain P. et al. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol*, 2002;12: 395-403.
25. Hizli F. et al. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, Tamsulosin, and *Serenoa repens* plus Tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*, 2007; 39: 879-86.
26. Wilt T. et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001423.
27. Boyle P. Et al. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2004; 93: 751-6.
28. Dedhia R.C. et al. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2008; 179: 2119-25.
29. Goepel M. et al. Do saw palmetto extracts block human alpha1-adrenoceptor subtypes in vivo? *Prostate*. 2001; 46, 226-232.
30. Avins A.L. et al. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complement Ther Med* 2008; 16: 147-154.